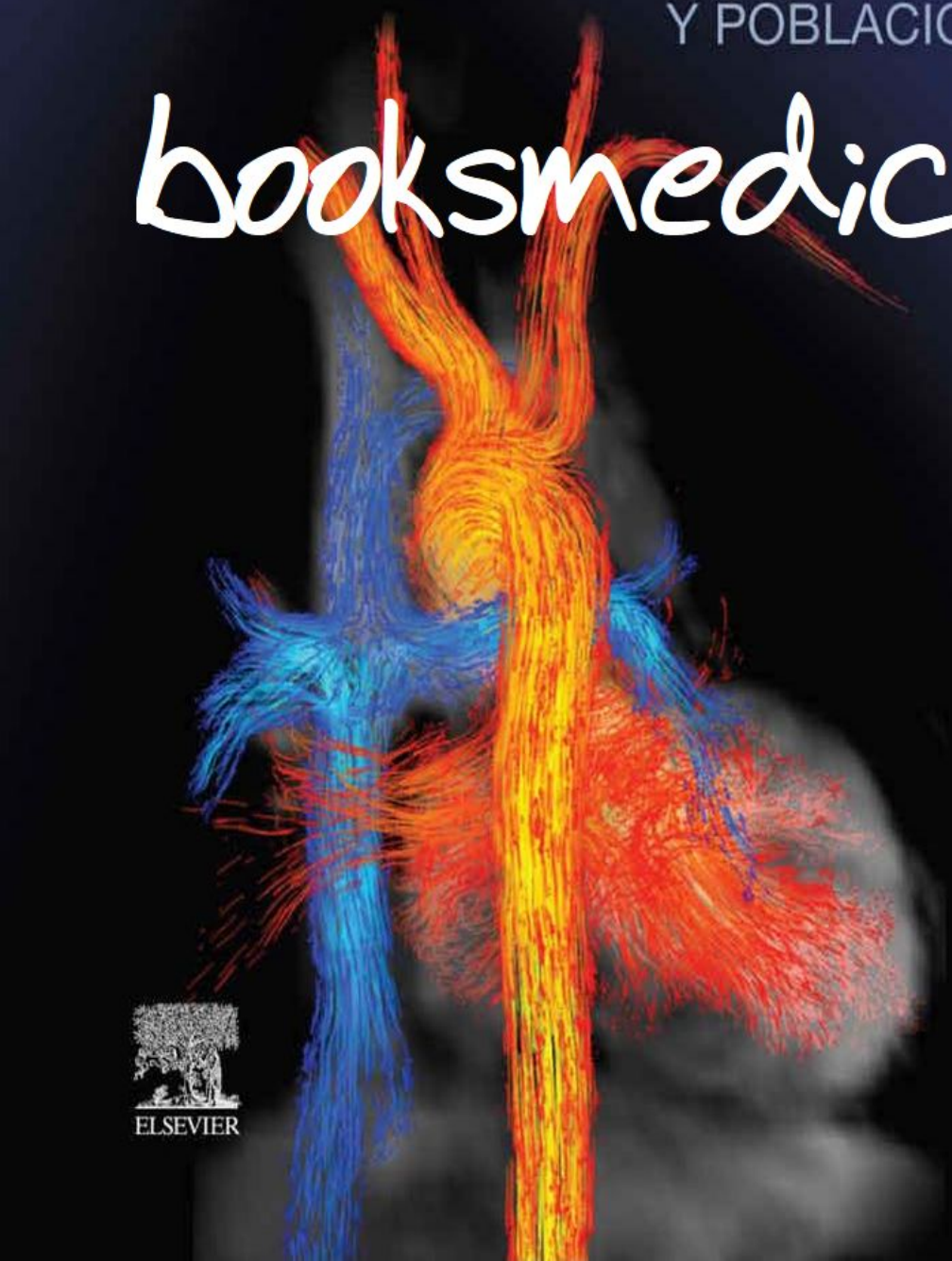
UNDÉCIMA EDICIÓN

BRAUNWALD
CARDIOLOGÍA EN ATENCIÓN PRIMARIA

PREVENCIÓN Y POBLACIONES ESPECIALES

booksmedicos.org



ZIPES
LIBBY
BONOW
MANN
TOMASELLI

ELSEVIER

Braunwald. Cardiología en atención primaria

booksmedicos.org

Prevención y poblaciones especiales

UNDÉCIMA EDICIÓN

booksmedicos.org

Directores editoriales

Douglas P. Zipes, MD

Distinguished Professor
Division of Cardiology and the Krannert Institute of Cardiology
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana

Peter Libby, MD

Mallinckrodt Professor of Medicine
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Robert O. Bonow, MD

Max and Lilly Goldberg Distinguished Professor of Cardiology
Vice Chairman, Department of Medicine
Director, Center for Cardiac Innovation
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Douglas L. Mann, MD

Lewin Chair and Professor of Medicine, Cell Biology, and Physiology
Chief, Division of Cardiology
Washington University School of Medicine in St. Louis
Cardiologist-in-Chief
Barnes-Jewish Hospital
St. Louis, Missouri

Gordon F. Tomaselli, MD

Michel Mirowski MD Professor of Cardiology
Professor of Medicine
Chief, Division of Cardiology
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, Maryland

Director fundador y del contenido en línea

Eugene Braunwald, MD, MD(HON), SCD(HON), FRCP

Distinguished Hersey Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chairman, TIMI Study Group
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts



Índice de capítulos

Cubierta

Portada

Página de créditos

Dedicatoria

Presentación a la undécima edición en lengua española

Agradecimientos

Colaboradores

Parte I: Cardiología Preventiva

1: Marcadores de riesgo y prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares

- Medidas básicas para revisar la prevención primaria
- ¿Qué funciona y en quién? Una alternativa simple basada en la evidencia para prevenir las enfermedades cardiovasculares
- Fusión de la evidencia epidemiológica y de los estudios aleatorizados: ¿por qué se miden los factores de riesgo?
- Marcadores convencionales de riesgo e intervenciones asociadas
- Marcadores no convencionales del riesgo e intervenciones asociadas
- Exposiciones ambientales e intervenciones asociadas

2: Hipertensión sistémica: mecanismos y diagnóstico

Generalidades sobre hipertensión

Mecanismos de hipertensión primaria (idiopática)

Evaluación inicial del paciente hipertenso

Causas suprarrenales y otras causas de hipertensión

Otras causas de hipertensión

Perspectivas futuras

3: Hipertensión sistémica: tratamiento

Modificación del estilo de vida

Fármacos antihipertensivos

Intervenciones percutáneas para el tratamiento de la presión arterial

Abordaje basado en la evidencia del tratamiento de la hipertensión

Consideraciones especiales del tratamiento

Tratamiento de las crisis hipertensivas

Abordaje clínico práctico de la evaluación y el tratamiento de los pacientes hipertensos de forma ambulatoria

Perspectivas futuras

4: Trastornos de las lipoproteínas y enfermedad cardiovascular

Trastornos de las lipoproteínas

Tratamiento farmacológico del riesgo lipídico (tabla 4-9; v. también tabla 4-8)46,47

Abordaje clínico del tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas

Perspectivas futuras

5: Nutrición y enfermedades cardiovasculares y metabólicas

Alimentos

Bebidas

Macronutrientes

Micronutrientes

Equilibrio energético

Patrones dietéticos

Cambios de comportamiento

6: Obesidad y enfermedad cardiometabólica

Epidemiología

Obesidad visceral

Tratamiento clínico

Obesidad mórbida y cirugía bariátrica

Resumen y perspectivas

7: Diabetes y sistema cardiovascular

Dimensión del problema

Cardiopatía isquémica en el paciente diabético

Insuficiencia cardíaca en el paciente diabético

Resumen y perspectivas futuras

8: Contaminación ambiental y enfermedad cardiovascular

Composición de la contaminación ambiental

Contaminación ambiental y mortalidad cardiovascular

Efectos cardiovasculares de la contaminación ambiental

Fisiopatología

booksmedicos.org

Exposiciones laborales

Manejo e intervenciones

9: Rehabilitación cardíaca integral basada en el ejercicio

Perspectiva histórica

Principios básicos de la fisiología del ejercicio y del entrenamiento

Efectos de la rehabilitación cardíaca y el ejercicio físico sobre la morbilidad y la mortalidad

Pacientes después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea

Aspectos prácticos de los programas de rehabilitación cardíaca

Otros componentes de la rehabilitación cardíaca integral

Cobertura del seguro

Retos actuales

Perspectivas futuras

10: Abordajes integradores del tratamiento de pacientes con cardiopatía

Cardiología integradora

Estrategias integradoras para condiciones cardíacas específicas

Conclusión

Parte II: Enfermedad Cardiovascular en Poblaciones Especiales

11: Enfermedad cardiovascular en las personas mayores

¿Qué es el envejecimiento?

Cambios en la estructura y función cardiovasculares asociadas al envejecimiento

Dominios geriátricos relacionados con la atención cardiovascular

Envejecimiento y trastornos cardiovasculares específicos

Prevención de la enfermedad cardiovascular de las personas mayores

Cirugía extracardíaca y consideraciones sobre tratamiento perioperatorio en la tercera edad

Preceptos característicos de la tercera edad de la asistencia centrada en el paciente

Gerociencia: cómo detener el reloj del envejecimiento

12: Enfermedad cardiovascular en mujeres

Diferencias sexuales, de género y genéticas en la enfermedad cardiovascular

Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en las mujeres (v. también capítulo 1)

Evaluación de los riesgos de enfermedad cardiovascular en mujeres (v. también capítulo 1)

Enfermedades cardiovasculares específicas en mujeres

Prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres (v. también parte I)

13: Embarazo y cardiopatía

Cambios hemodinámicos del embarazo

Consejo preconceptivo

Evaluación y pruebas durante el embarazo

Principios de manejo general durante el embarazo

Afecciones cardíacas específicas en el embarazo

Anticoncepción

Perspectivas de futuro

14: Enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas

Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas

Tratamiento de la enfermedad cardiovascular

Potencial de la investigación científica emergente para corregir las disparidades en la enfermedad cardiovascular

15: Ejercicio y cardiología deportiva

Perspectiva histórica

Respuesta cardiovascular ante el ejercicio y el entrenamiento mediante ejercicio

Efectos de la actividad física habitual sobre el riesgo cardiovascular

Riesgos cardiovasculares del ejercicio

Abordaje de los problemas clínicos frecuentes en la cardiología deportiva

Determinación de la elegibilidad deportiva

Aspectos emergentes en el cuidado cardiológico de los deportistas

Conclusión

Parte III: Directrices

16: Directrices sobre evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca

Evaluación inicial del paciente

Indicaciones para usar biomarcadores

17: Directrices sobre fibrilación auricular

Clasificación de la fibrilación auricular

Tratamiento de la fibrilación auricular

18: Directrices sobre tratamiento de la hipertensión

Diagnóstico de hipertensión

Tratamiento de la hipertensión

19: Directrices sobre tratamiento de los lípidos

20: Directrices sobre diabetes y enfermedad cardíaca

Prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular

Prevención secundaria

21: Directrices sobre cardiopatía isquémica estable

Perspectiva general

Diagnóstico

Estratificación del riesgo

Tratamiento

Seguimiento de los pacientes

22: Directrices sobre enfermedad arterial periférica

Anamnesis vascular y exploración física

Pruebas diagnósticas

Abordaje médico de pacientes con enfermedad arterial periférica

Estrategias de revascularización en pacientes con enfermedad arterial periférica

Abordaje de la isquemia aguda de extremidades

23: Directrices sobre embarazo y cardiopatía

Principios de tratamiento general

Afecciones cardiovasculares específicas

booksmedicos.org

Índice de declaraciones

Índice alfabético

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Página de créditos



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.°, 08029, Barcelona, España

Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11th edition
Copyright © 2019 by Elsevier, Inc.
Previous editions copyrighted 2015, 2012, 2008, 2005, 2001, 1997, 1992, 1988, 1984, 1980 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.
ISBN: 978-0-323-46342-3

This adapted translation of *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 11th edition by Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann and Gordon F. Tomaselli was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción adaptada de *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 11th edition, de Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann y Gordon F. Tomaselli, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Braunwald. Cardiología en atención primaria. Prevención y poblaciones especiales, 11.ª edición, de Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann y Gordon F. Tomaselli
© 2019 Elsevier España, S.L.U., 2015
ISBN: 978-84-9113-470-1
eISBN: 978-84-9113-597-5

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descritos aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidas en esta obra.

Revisor científico:
Luis Rodríguez Padial
Jefe del Servicio de Cardiología
Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Servicios editoriales: *GEA* CONSULTORÍA EDITORIAL S.L.
Depósito legal: B. 17.123-2019
Impreso en Italia

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Dedicatoria

A

Joan, Debra, Jeffrey y David

Beryl, Oliver y Brigitte

Pat, Rob y Sam

Laura, Erica, Jonathan y Stephanie

Charlene, Sarah, Emily y Matthew

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Presentación a la undécima edición en lengua española

La undécima edición de *Braunwald. Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular* recoge tanto los fundamentos científicos de la especialidad, los resultados de la investigación clínica y las novedades de la práctica médica basada en la evidencia, como las técnicas y las modalidades diagnósticas más novedosas en el área de la cardiología.

La medicina cardiovascular contemporánea está sometida a avances continuos e incorpora progresivamente parte de estos progresos a otras disciplinas, como es el caso de la atención primaria. En los últimos tiempos, esta especialidad ha asumido nuevos retos asistenciales que requieren una formación más exhaustiva por parte de los especialistas. Este monográfico de *Braunwald. Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular* recoge las últimas actualizaciones en cardiología preventiva y enfermedades cardiovasculares en poblaciones especiales, como ancianos, mujeres, gestantes, etc. Se incluyen igualmente capítulos nuevos que profundizan en la relación existente entre la obesidad y la enfermedad cardiometabólica o en la que presenta la diabetes con el sistema cardiovascular, haciéndose también eco de un tema de gran trascendencia en la actualidad: los efectos de la contaminación ambiental en la salud cardiovascular.

Con el objetivo de ayudar a los especialistas de atención primaria en su práctica clínica diaria, esta nueva edición de *Braunwald. Cardiología en atención primaria. Prevención y poblaciones especiales* presenta una nueva parte con las recomendaciones procedentes de las guías clínicas más relevantes, todas ellas actualizadas. Entre ellas se encuentran las directrices sobre el control de las dislipidemias, el tratamiento de la hipertensión, el de las cardiopatías en mujeres embarazadas o el manejo de las patologías arteriales periféricas.

El Editor

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Agradecimientos

La creación de esta obra es una tarea que requiere la participación de numerosas personas especializadas y capacitadas. Además de dar las gracias a los colaboradores entusiastas que han escrito los capítulos, del personal de Elsevier nos gustaría dárselas a la editora Dolores Meloni por su determinación para mantener en el mismo rumbo a cinco directores que piensan de forma independiente; a la editora de desarrollo sénior Anne Snyder por organizarnos para que todo ocurra en los tiempos previstos, y al coordinador editorial sénior John Casey. Muchos otros, como correctores, diseñadores y personal de Producción, ayudaron a hacer de este tratado lo que es. Finalmente, tenemos una inestimable deuda con el Dr. Braunwald por su visión, su integridad y sus altos estándares, que hemos tratado de imitar.

También nos gustaría agradecer a muchos colegas de todo el mundo que nos hayan escrito sugerencias sobre el modo de mejorar la obra. Tomamos en consideración detalladamente todas las recomendaciones y apreciamos dicha información. En concreto, agradecemos los comentarios en varios capítulos de los siguientes:

Azin Alizadehasl, MD, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Teherán, Irán
Arash Hashemi, MD, Erfan General Hospital, Teherán, Irán
Anita Sadeghpour, MD, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Teherán, Irán
Leili Pourafkari, MD, Razi Hospital, Tabriz, Irán
Mehran Khoshfetrat, MD, Teherán, Irán
Babak Geraiely, MD, Tehran University of Medical Sciences, Teherán, Irán
Shabnam Madadi, MD, Cardiac Imaging Center, Shahid Rajaei Heart Center, Teherán, Irán
Banasiak Waldemar, MD, Centre for Heart Disease, Military Hospital, Wroclaw, Polonia
Carlos Benjamín Alvarez, MD, PhD, Sacré Coeur Institute, Buenos Aires, Argentina
Elias B. Hanna, MD, Division of Cardiology, Louisiana State University, New Orleans, Louisiana

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Colaboradores

Philip A. Ades, MD, Professor of Medicine
University of Vermont College of Medicine
Burlington, Vermont
Rehabilitación cardíaca integral basada en el ejercicio

Michelle A. Albert, MD, MPH, Professor of Medicine
Director, CeNter for the StUdy of AdveRsiTy and CardiovascUlaR DiseasE (NURTURE Center)
University of California at San Francisco
San Francisco, California
Enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas

Aaron L. Baggish, MD, Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director, Cardiovascular Performance Program
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Ejercicio y cardiología deportiva

C. Noel Bairey Merz, MD, Director, Barbra Streisand Women's Heart Center
Director, Linda Joy Pollin Women's Heart Health Program
Director, Preventive Cardiac Center
Professor of Medicine
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California
Enfermedad cardiovascular en mujeres

Aruni Bhatnagar, PhD, Professor of Medicine
Division of Cardiovascular Medicine
Department of Medicine
University of Louisville
Louisville, Kentucky
Contaminación ambiental y enfermedad cardiovascular

Marc P. Bonaca, MD, MPH, Associate Physician
Division of Cardiovascular Medicine
Brigham and Women's Hospital

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Assistant Professor, Harvard Medical School
Investigator, TIMI Study Group
Boston, Massachusetts
Directrices sobre enfermedad arterial periférica

Julie E. Buring, MD, Professor of Medicine
Brigham and Women's Hospital
Professor of Epidemiology
Harvard Medical School
Harvard School of Public Health
Boston, Massachusetts
Marcadores de riesgo y prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares

Mercedes R. Carnethon, PhD, Associate Professor and Vice Chair
Department of Preventive Medicine
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, Illinois
Enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas

Mark A. Creager, MD, Professor of Medicine and Surgery
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire
Director, Heart and Vascular Center
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire
Directrices sobre enfermedad arterial periférica

James A. de Lemos, MD, Professor of Internal Medicine
Division of Cardiology
UT Southwestern Medical Center
Dallas, Texas
Directrices sobre cardiopatía isquémica estable

Jean-Pierre Després, PhD, Scientific Director
International Chair on Cardiometabolic Risk
Professor, Department of Kinesiology
Faculty of Medicine
Université Laval
Director of Research, Cardiology
Québec Heart and Lung Institute
Québec, Canada
Obesidad y enfermedad cardiometabólica

Stephen Devries, MD
Executive Director

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Gaples Institute for Integrative Cardiology
Deerfield, Illinois
Associate Professor
Division of Cardiology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois
Abordajes integradores del tratamiento de pacientes con cardiopatía

Jerome L. Fleg, MD, Medical Officer
Division of Cardiovascular Sciences
National Heart, Lung, and Blood Institute
Bethesda, Maryland
Enfermedad cardiovascular en las personas mayores

Daniel E. Forman, MD, Professor of Medicine
University of Pittsburgh
Section of Geriatric Cardiology
Divisions of Geriatrics and Cardiology
University of Pittsburgh Medical Center
VA Pittsburgh Healthcare System
Pittsburgh, Pennsylvania
Enfermedad cardiovascular en las personas mayores

Jacques Genest, MD, Professor, Faculty of Medicine
McGill University
Research Institute of the McGill University Health Center
Montreal, Quebec, Canada
Trastornos de las lipoproteínas y enfermedad cardiovascular
Directrices sobre tratamiento de los lípidos

Martha Gulati, MD, Division Chief of Cardiology
University of Arizona, Phoenix
Professor of Medicine
Physician Executive Director
Banner University Medical Center Cardiovascular Institute
Phoenix, Arizona
Enfermedad cardiovascular en mujeres

Silvio E. Inzucchi, MD, Professor
Department of Medicine, Section of Endocrinology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut
Diabetes y sistema cardiovascular
Directrices sobre diabetes y enfermedad cardíaca

James L. Januzzi, Jr., MD, Physician

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cardiology Division
Massachusetts General Hospital
Hutter Family Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Directrices sobre evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca

Eric Larose, DVM, MD, Associate Professor, Department of Medicine
Faculty of Medicine
Québec Heart and Lung Institute
Université Laval
Québec, Canada
Obesidad y enfermedad cardiometabólica

Peter Libby, MD, Mallinckrodt Professor of Medicine
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Marcadores de riesgo y prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares
Hipertensión sistémica: tratamiento
Trastornos de las lipoproteínas y enfermedad cardiovascular
Directrices sobre tratamiento de la hipertensión
Directrices sobre tratamiento de los lípidos

Douglas L. Mann, MD, Lewin Chair and Professor of Medicine, Cell Biology, and Physiology
Chief, Division of Cardiology
Washington University School of Medicine in St. Louis
Cardiologist-in-Chief
Barnes-Jewish Hospital
St. Louis, Missouri
Directrices sobre evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca

Nikolaus Marx, MD, Professor of Medicine/Cardiology
Department of Internal Medicine I
University Hospital Aachen
Aachen, Germany
Diabetes y sistema cardiovascular
Directrices sobre diabetes y enfermedad cardíaca

Darren K. McGuire, MD, MHSc, Professor of Internal Medicine
Division of Cardiology
Department of Internal Medicine
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas
Diabetes y sistema cardiovascular

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices sobre diabetes y enfermedad cardíaca

Fred Morady, MD, McKay Professor of Cardiovascular Disease
Professor of Medicine
University of Michigan Health System
Ann Arbor, Michigan
Directrices sobre fibrilación auricular

David A. Morrow, MD, MPH, Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director, Levine Cardiac Intensive Care Unit
Cardiovascular Division
Brigham and Women's Hospital
Director, TIMI Biomarker Program
Senior Investigator, TIMI Study Group
Boston, Massachusetts
Directrices sobre cardiopatía isquémica estable

Dariush Mozaffarian, MD, DrPh, Dean, Friedman School of Nutrition Science & Policy
Jean Mayer Professor of Nutrition and Medicine
Tufts University
Boston, Massachusetts
Nutrición y enfermedades cardiovasculares y metabólicas

Paul Poirier, MD, PhD, Professor, Faculty of Pharmacy
Québec Heart and Lung Institute
Université Laval
Québec, Canada
Obesidad y enfermedad cardiometabólica

Paul M. Ridker, MD, Eugene Braunwald Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director, Center for Cardiovascular Disease Prevention
Division of Preventive Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Marcadores de riesgo y prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares

Candice K. Silversides, MD, Associate Professor of Medicine
Mount Sinai Hospital
Toronto, Ontario, Canada
Embarazo y cardiopatía
Directrices sobre embarazo y cardiopatía

Paul D. Thompson, MD, Chief of Cardiology

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Hartford Hospital
Hartford, Connecticut
Rehabilitación cardíaca integral basada en el ejercicio
Ejercicio y cardiología deportiva

Ronald G. Victor, MD, Burns and Allen Chair in Cardiology Research
Director, Hypertension Center of Excellence
Associate Director, Cedars-Sinai Heart Institute
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California
Hipertensión sistémica: mecanismos y diagnóstico
Hipertensión sistémica: tratamiento
Directrices sobre tratamiento de la hipertensión

Carole A. Warnes, MD, Professor of Medicine
Consultant in Cardiovascular Diseases and Internal Medicine
Pediatric Cardiology
Director of Adult Congenital Heart Disease Clinic
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota
Embarazo y cardiopatía
Directrices sobre embarazo y cardiopatía

Nanette Kass Wenger, MD, Professor of Medicine (Cardiology) Emeritus
Emory University School of Medicine
Consultant, Emory Heart and Vascular Center
Atlanta, Georgia
Enfermedad cardiovascular en las personas mayores

Douglas P. Zipes, MD, Distinguished Professor
Division of Cardiology and the Krannert Institute of Cardiology
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana
Directrices sobre fibrilación auricular

booksmedicos.org

booksmedicos.org

PARTE I
Cardiología Preventiva

Capítulo 1: Marcadores de riesgo y prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares
Capítulo 2: Hipertensión sistémica: mecanismos y diagnóstico
Capítulo 3: Hipertensión sistémica: tratamiento
Capítulo 4: Trastornos de las lipoproteínas y enfermedad cardiovascular
Capítulo 5: Nutrición y enfermedades cardiovasculares y metabólicas
Capítulo 6: Obesidad y enfermedad cardiometabólica
Capítulo 7: Diabetes y sistema cardiovascular
Capítulo 8: Contaminación ambiental y enfermedad cardiovascular
Capítulo 9: Rehabilitación cardíaca integral basada en el ejercicio
Capítulo 10: Abordajes integradores del tratamiento de pacientes con cardiopatía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Marcadores de riesgo y prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares

Paul M. Ridker

Peter Libby

Julie E. Buring

Medidas básicas para revisar la prevención primaria

¿Qué funciona y en quién? Una alternativa simple basada en la evidencia para prevenir las enfermedades cardiovasculares

Fusión de la evidencia epidemiológica y de los estudios aleatorizados: ¿por qué se miden los factores de riesgo?

Marcadores convencionales de riesgo e intervenciones asociadas

- Consumo de tabaco
- Hipertensión
- Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- Medidas alternativas frente a lípidos y lipoproteínas
- Triglicéridos
- Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes
- Ácido acetilsalicílico para la prevención primaria
- Base conceptual de la «polipíldora»

Marcadores no convencionales del riesgo e intervenciones asociadas

- Proteína C reactiva de alta sensibilidad
- Otros biomarcadores de inflamación
- Lipoproteína(a)
- Homocisteína

booksmedicos.org

Estudio directo de la placa por imagen
Marcadores genéticos del riesgo cardiovascular
Exposiciones ambientales e intervenciones asociadas
Actividad física
Obesidad y pérdida de peso
Dieta, suplementos dietéticos y consumo moderado de alcohol
Terapia hormonal posmenopáusica
Programas de intervención comunitaria y sobre factores múltiples de riesgo
Bibliografía

booksmedicos.org

Medidas básicas para revisar la prevención primaria

Durante casi medio siglo, las intervenciones para reducir el riesgo de infarto de miocardio y del ictus entre las personas con una cardiopatía conocida se basaban, en esencia, en dos etapas, dependiendo del riesgo absoluto. En primer lugar, se utilizaba un algoritmo de estimación del riesgo global, por ejemplo, el índice de riesgo de Framingham, el índice de riesgo de Reynolds o la European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) y luego los médicos estratificaban la prevención primaria de los aspirantes en subgrupos de riesgo bajo, intermedio o alto, que, de ordinario, se calculaban sobre un horizonte de 10 años. A continuación, las guías basadas en esta estratificación han dirigido tradicionalmente las medidas generales hacia las personas con un riesgo «bajo» o «intermedio» y limitado las intervenciones farmacológicas más agresivas (p. ej., tratamiento con estatinas) a los perfiles de riesgo «alto».

Hasta hace poco, se creía que este sistema de cribado basado en el riesgo facilitaría un reparto eficiente de los servicios de prevención primaria. Si el beneficio relativo de una intervención preventiva fuera el mismo para todas las categorías de riesgo, el beneficio absoluto máximo ocurriría entre aquellas con un riesgo absoluto más elevado. Más aún, la asignación de los tratamientos basada en un riesgo global alto maximizaría los beneficios de la intervención (al destinarse a los sujetos más necesitados), al tiempo que reduciría las posibles acciones adversas y los costes (al evitar la exposición terapéutica de los menos necesitados).

En la actualidad, sin embargo, parte de la comunidad de cardiología preventiva ha cuestionado estas creencias arraigadas y ha propuesto, en cambio, que se asignen los servicios preventivos a partir de datos confirmados de ensayos aleatorizados –es decir, «¿qué funciona?» y «¿en quién?»– más que sobre la base de escalas arbitrarias del riesgo global.[1] Esta revisión posee implicaciones acerca de nuestras ideas sobre la atención cardiovascular preventiva y también acerca de las guías, el diseño de los futuros ensayos clínicos y el tratamiento farmacológico.

Considérese la situación de las estatinas. Hace 20 años, el volumen de datos de estudios sobre la eficacia de los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, como complemento de la dieta, el ejercicio y la abstinencia del tabaco, era bastante limitado en grupos concretos de pacientes, los datos de seguridad resultaban incompletos y el coste del tratamiento parecía relativamente alto, sobre todo el de las estatinas más potentes. Por eso, ante esta incertidumbre, los redactores de las guías antiguas optaron por modelar los beneficios potenciales del tratamiento hipolipidemiante basándose en escalas epidemiológicas de riesgo, a pesar de que esas mismas escalas jamás se habían sometido a un escrutinio aleatorizado para detectar la mejoría de los resultados ni se habían tomado

booksmedicos.org

booksmedicos.org

como criterios de selección en los estudios.

Lamentablemente, este sistema de asignación de medicamentos basado en la modelación epidemiológica y no en estudios ya terminados adolece de serias limitaciones. En primer lugar, el consumo de cigarrillos y la hipertensión son los motores fundamentales del riesgo global alto, de manera que las intervenciones prioritarias frente a estos sujetos deberían pasar por la abstinencia del tabaco y el descenso de la presión arterial (PA), más que por la disminución de los lípidos. En segundo lugar, los modelos de predicción del riesgo han resultado, muchas veces, insuficientes en su discriminación y calibración. En tercer lugar, la inmensa mayoría de los futuros episodios vasculares de la población se dan entre personas con un riesgo estimado como intermedio o bajo a los 10 años, de modo que, si se restringe la intervención a la categoría con un riesgo absoluto alto, desaprovecha una gran oportunidad preventiva. El concepto de riesgo indefinido lleva a pensar que los pacientes con un riesgo bajo a los 10 años forman parte del grupo con la frecuencia más alta de episodios a largo plazo, grupo en el que las intervenciones precoces resultarían más eficaces.[2] Por último, la modelación genética enseña que las intervenciones tempranas (p. ej., tratamiento reductor de las lipoproteínas de baja densidad [LDL]) confieren un beneficio mucho mayor que las diferidas.[3,4]

De hecho, los resultados de varios estudios aleatorizados, finalizados desde 2005, no defienden la tesis de que las estatinas proporcionen beneficios relativos constantes a todas las categorías de riesgo y, sin embargo, esta suposición sigue siendo la base para justificar el tratamiento en las categorías de riesgo absoluto. Considérense los estudios Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA), A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA), German Diabetes and Dialysis Study (4D) y Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca–Heart Failure (GISSI-HF), en los que se incluyó a un total de 13.613 pacientes y cuyos resultados se publicaron entre 2005 y 2009. En estos cuatro estudios, perfectamente ejecutados, se reclutó a pacientes con un riesgo absoluto alto que lograron descensos importantes del colesterol LDL con las estatinas y, por desgracia, en ninguno se alcanzó un beneficio clínico significativo.[5]

Considérense también los estudios Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) y Heart Outcomes Protection Evaluation (HOPE-3), en los que se incluyó a más de 44.000 pacientes para la prevención primaria y cuyos hallazgos se publicaron entre 1998 y 2016.[6] En estos cuatro ensayos se inscribió a pacientes con un riesgo absoluto bajo y en cada uno de ellos se observó un claro beneficio de las estatinas.

En definitiva, estos estudios cuestionan la idea de que el riesgo absoluto

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sea, por sí solo, el único método clínico eficaz para asignar el tratamiento estatínico. ¿Por qué entonces se sigue recomendando la prescripción de estatinas sobre la base del cálculo epidemiológico del riesgo absoluto? ¿Por qué no se asignan, en cambio, las estatinas a los subgrupos de pacientes que se benefician claramente de ellas, como se ha demostrado en los estudios clínicos?

booksmedicos.org

booksmedicos.org

¿Qué funciona y en quién? Una alternativa simple basada en la evidencia para prevenir las enfermedades cardiovasculares

Al menos, en el caso del tratamiento estatínico, hay muy pocas o ninguna justificación básica para aplicar un método preventivo «basado en el riesgo». Hoy, abundan los datos de seguridad y la base de la evidencia ha establecido que los beneficios de las estatinas frente al infarto de miocardio (IM), los accidentes cerebrovasculares (ictus), las técnicas de revascularización y la mortalidad cardiovascular sobrepasan los riesgos, incluso para los sujetos situados en el extremo más bajo del espectro absoluto de riesgo vascular. En segundo lugar, se dispone ya de formulaciones genéricas de casi todas las estatinas y el coste del tratamiento ha disminuido de manera llamativa. En tercer término, la comunidad cardiovascular dispone en este momento de datos abundantes de ensayos aleatorizados controlados (EAC) con placebo a gran escala que cubren un amplio abanico de grupos de pacientes y permiten la aplicación directa de los datos clínicos a la atención clínica, sin necesidad de extrapolación epidemiológica.

Ante la abundancia actual de información, una guía sencilla basada en la evidencia para el tratamiento estatínico, que empleara los conceptos de «¿qué funciona?» y «¿en quién?» provenientes de EAC terminados, no precisa ninguna modelación compleja. Un ejemplo de este nuevo enfoque es la lista siguiente de cinco recomendaciones, a modo de guía sencilla e inteligible para el uso de las estatinas en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV), propuesta por cardiólogos preventivistas de EE. UU., Canadá y Europa:

1. Sobre la base de datos de estudios clínicos aleatorizados de gran calidad, las estatinas se deben administrar como complemento de la dieta, el ejercicio y la abstinencia al tabaco para la prevención secundaria de los pacientes con antecedentes personales de IM, ictus o ateroesclerosis con manifestaciones clínicas (Scandinavian Simvastatin Survival Study [4S], Heart Protection Study [HPS], Cholesterol And Recurrent Events [CARE], Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease [LIPID]).
2. Los datos de estudios clínicos aleatorizados de gran calidad respaldan el uso de las estatinas como complemento de la dieta, el ejercicio y la abstinencia al tabaco en el seno de la prevención primaria de personas de 50 años o más con diabetes (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study [CARDS]), colesterol LDL alto (West of Scotland

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Coronary Prevention Study [WOSCOPS], MEGA), colesterol HDL bajo (AFCAPS), proteína C reactiva de alta sensibilidad (CRPas) elevada (JUPITER) o varios factores de riesgo (HOPE-3). Si el paciente no cumple estos criterios, el médico puede sopesar aspectos como la predisposición genética o antecedentes familiares intensos de enfermedad coronaria prematura antes de tomar decisiones concretas sobre prevención primaria de pacientes concretos de diferentes edades. En algunos de estos casos, como aquellos con una posible hiperlipidemia familiar, vale la pena derivar a un especialista en lípidos o ateroesclerosis para contemplar otro tipo de pruebas y el uso potencial de tratamientos hipolipidemiante alternativos o complementarios.[7]

3. Sobre la base de datos de estudios aleatorizados de gran calidad, cuando un médico prescriba estatinas, procurará intensificar el tratamiento al máximo y centrarse después en el cumplimiento y seguimiento a largo plazo de la medicación (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy [PROVE-IT], Treating to New Targets [TNT], Incremental Decrease in Clinical Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL]). La dosis recomendada a un enfermo concreto ha de ser la más próxima a la dosis máxima que ese enfermo tolere sin efectos secundarios.
4. Sobre la base de datos de estudios aleatorizados de gran calidad, el uso de hipolipidemiante no estatínicos en monoterapia o combinados con estatinas se limitará hasta que se obtenga evidencia de que dicho enfoque reduce todavía más las tasas de episodios en grupos concretos de pacientes. En algunos estudios con preparados no estatínicos no se ha obtenido ningún beneficio (**v. capítulo 4**) (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes [AIM-HIGH], Heart Protection Study 2–Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events [HPS2-THRIVE], Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD], Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes [FIELD]). En cambio, los datos de los estudios han revelado que la adición de ezetimiba a las estatinas mejora de forma discreta los resultados (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial [IMPROVE-IT]).[8] Los pacientes con intolerancia a las estatinas o con hiperlipidemia familiar y un colesterol LDL excepcionalmente alto o que corran riesgo de pancreatitis se pueden beneficiar de una evaluación secundaria por especialistas en lípidos.
5. Una guía basada en la evidencia de estudios (para saber qué funciona) y en los criterios de selección de los estudios (para tener la certeza de los destinatarios) es un elemento sencillo, práctico y coherente con los principios basados en la evidencia y debería obtener una amplia aceptación clínica. Los nuevos avances en la prevención han de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

incorporarse a las guías cuanto antes. Así, si los datos sobre nuevos preparados revelan una evidencia de reducción de los episodios mayor que la que se obtiene solo con las estatinas, una evidencia de reducción de los episodios entre los sujetos intolerantes a las estatinas o una evidencia de reducción incremental de los episodios como complemento del tratamiento estatínico, estos progresos fundamentales deberán actualizarse con rapidez en las guías.

En diversas investigaciones recientes se ha evaluado la mejor manera de incorporar los datos de los estudios a las guías prácticas.[9,10] Los clínicos deben saber que no todas las personas con un riesgo calculado superior al umbral del 10% del American College of Cardiology (ACC) y de la American Heart Association (AHA) se hubieran cualificado para un estudio esencial con estatinas (**fig. 1-1**).

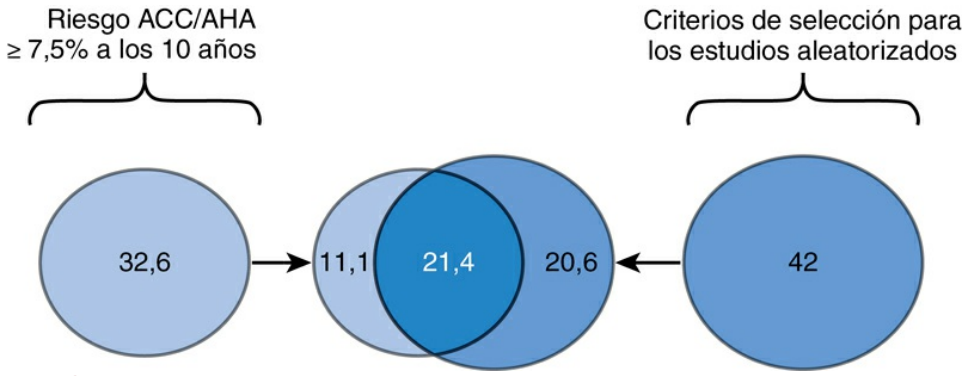


FIGURA 1-1 Estos diagramas de Venn ilustran un método para asignar las estatinas en prevención primaria: el diagrama de Venn del caso básico compara el método del riesgo absoluto a los 10 años con el método de los criterios de selección de los estudios clínicos para asignar el tratamiento estatínico en prevención primaria. De acuerdo con el criterio del riesgo a los 10 años de ACC/AHA, ≥ 7,5%, habría que recomendar la toma de estatinas a 32,6 millones de norteamericanos *(círculo azul claro de la izquierda),* mientras que, de acuerdo con los criterios de selección de los estudios aleatorizados, para el caso básico se recomendarían estatinas a 42 millones de norteamericanos *(círculo azul intermedio de la derecha).* La zona de la intersección de ambos métodos indica que 21,4 millones de sujetos muestran un riesgo calculado ≥ 7,5% a los 10 años y cumplirían los requisitos de selección para, al menos, uno de los grandes estudios con estatinas en los que se estableció la eficacia *(azul oscuro, centro).* (Tomado de Ridker PM, Rose L, Cook N. A proposal to incorporate trial data into a hybrid ACC/AHA algorithm for the allocation of statin therapy in primary prevention. J Am Coll Cardiol 2015;65:942-8.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Fusión de la evidencia epidemiológica y de los estudios aleatorizados: ¿por qué se miden los factores de riesgo?

En este capítulo se revisa la evidencia epidemiológica y de la investigación clínica acerca de los marcadores de riesgo y de las intervenciones para reducir el riesgo aterotrombótico y se desglosa en tres partes. En el próximo apartado se describen factores convencionales de riesgo –tabaco, hipertensión, hiperlipidemia y resistencia a la insulina y diabetes–, así como las estrategias generales para reducir el riesgo asociado a estos trastornos. Este apartado explora algunos de los aspectos y de las controversias que rodean al concepto del «síndrome metabólico». También se revisa la evidencia sobre el uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas para la prevención primaria y se comenta de forma breve la base conceptual de la «polipíldora».

No todos los episodios coronarios se dan en personas con varios factores tradicionales de riesgo y parece que, en algunos casos, las anomalías determinadas por la inflamación, la hemostasia o la trombosis contribuyen de forma decisiva. En concreto, casi la mitad de todos los IM e ictus ocurren entre personas sin hiperlipidemia. Así pues, después de los factores convencionales de riesgo hay otro apartado donde se revisan los marcadores del riesgo aterotrombótico, como CRPas y otros marcadores inflamatorios, del tipo de la interleucina 1 (IL) 1, la IL-6, el fibrinógeno y la fosfolipasa A_2 asociada a la lipoproteína (Lp-PLA_2), así como la lipoproteína(a) (Lp[a]). En cada caso se revisa la evidencia que estos nuevos indicadores de riesgo aportan a la predicción del riesgo más allá de los factores convencionales. Este apartado también aborda el uso de los estudios directos por imagen de la placa como método para la detección del riesgo y los nuevos conceptos acerca de los biomarcadores genéticos que aclaran el riesgo vascular, así como los nuevos tratamientos selectivos.

En el apartado final del capítulo se detalla una serie de exposiciones ambientales y aspectos conductuales de gran impacto en la salud vascular. Se revisan la relación entre el estrés mental y la depresión y el riesgo cardiovascular; la dieta, los suplementos dietéticos, la obesidad, el ejercicio y la pérdida de peso; la evidencia actual a favor de un consumo moderado de alcohol; las controversias relativas a los estrógenos después de la menopausia, y los programas comunitarios y de intervención sobre varios factores de riesgo.

Cada uno de los apartados siguientes empieza por centrar la evidencia epidemiológica que vincula el biomarcador específico, la exposición o la conducta con el riesgo vascular subsiguiente. En el ámbito de la prevención primaria, conviene saber que los médicos no miden los biomarcadores solo para predecir el riesgo, sino que su intención es mejorar el tratamiento

booksmedicos.org

booksmedicos.org

selectivo y la vida de sus pacientes. Por eso, cuando se contemple el uso de algún biomarcador para la predicción del riesgo cardiovascular en prevención primaria, el clínico avezado deberá insistir en dos cuestiones fundamentales que precisan una respuesta afirmativa: en primer lugar, ¿establece la evidencia que ese biomarcador concreto predice futuros episodios cardiovasculares con independencia de otros marcadores de riesgo? En segundo lugar, ¿revela la evidencia que las personas identificadas a través de ese biomarcador se benefician de un tratamiento que, de otra manera, no habrían recibido?

Como se describe más adelante, de acuerdo con los datos actuales, ningún biomarcador de imagen ofrece todavía una respuesta afirmativa a estas preguntas, y tampoco lo hace el análisis de una serie de biomarcadores plasmáticos, del tipo de Lp(a), homocisteína y triglicéridos. Sin embargo, en el caso del colesterol y de CRPas, la respuesta a estas dos preguntas es «afirmativo», porque los EAC han mostrado que los pacientes identificados con cualquiera de estos biomarcadores se benefician mucho de las estatinas. Estos datos revisten un interés fisiopatológico extraordinario, de acuerdo con el concepto actual de aterotrombosis, que se debería a la interacción entre la hiperlipidemia y la inflamación; esta iniciaría y aceleraría todas las fases de la enfermedad.[11] Un elemento a favor de esta idea es que los cristales de colesterol estimulan el inflamasoma activador de IL-1β, es decir, proporcionan un eslabón esencial entre los lípidos, la inflamación y la enfermedad vascular.[12,13]

Por último, deberíamos aspirar a un enfoque terapéutico más «personalizado», tanto en prevención primaria como secundaria. Examinemos el ejemplo de los tres sujetos de la **figura 1-2**, todos ellos con ateroesclerosis y tratados con una estatina de alta intensidad y otras medidas habituales. El sujeto de la izquierda muestra un «riesgo colesterólico residual» porque los valores del colesterol LDL siguen elevados a pesar del tratamiento; este enfermo podría beneficiarse del uso de la ezetimiba o de un inhibidor de PCSK9. El sujeto del centro presenta un perfil muy diferente, con una LDL bien controlada pero una CRPas por encima de la mediana, situación denominada «riesgo inflamatorio residual». El sujeto de la derecha tiene valores de LDL y CRPas situados dentro de un intervalo aceptable, pero cifras de triglicéridos superiores a las deseadas; este enfermo podría presentar un «riesgo residual de partículas remanentes ricas en triglicéridos». Los regímenes óptimos de tratamiento de estos sujetos de estas tres categorías diferentes varían mucho.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

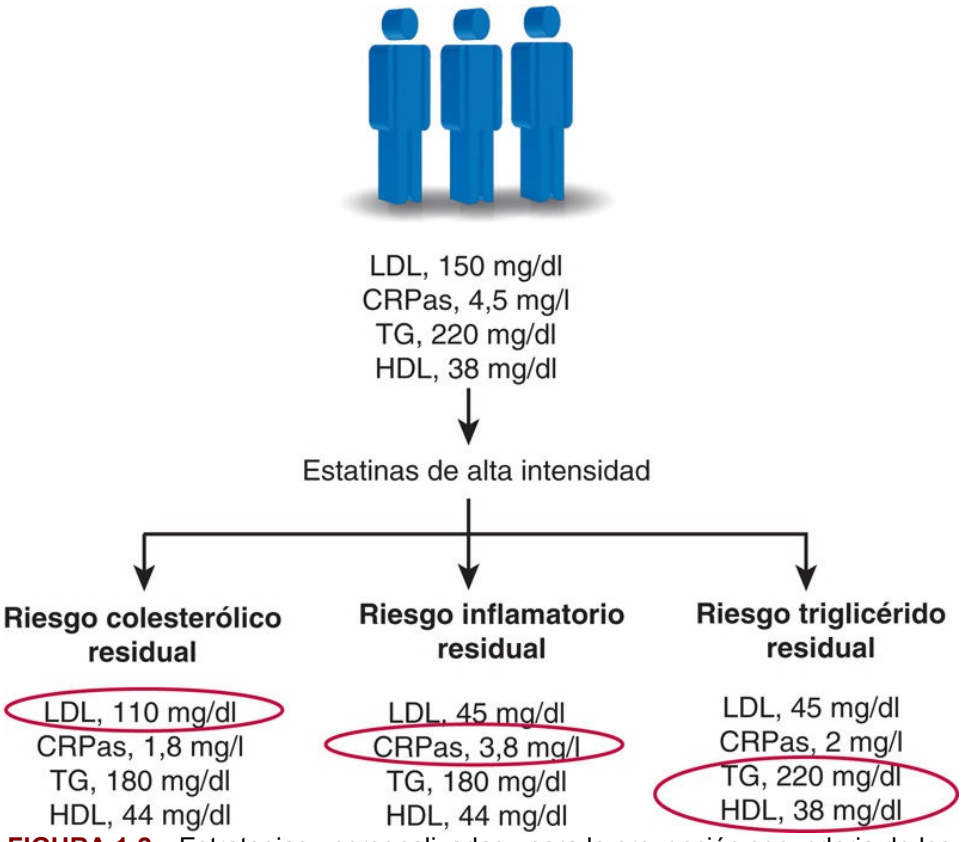


FIGURA 1-2 Estrategias «personalizadas» para la prevención secundaria de los pacientes tratados con estatinas. En la figura se compara el riesgo inflamatorio residual con el riesgo colesterólico residual. *CRPas,* proteína C reactiva de alta sensibilidad; *HDL,* lipoproteínas de alta densidad; *LDL,* lipoproteínas de baja densidad; *TG,* triglicéridos. (Tomado de Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. Eur Heart J 2016;37:1720.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Marcadores convencionales de riesgo e intervenciones asociadas

Consumo de tabaco

El consumo de tabaco sigue siendo la principal causa prevenible de muerte y enfermedad en EE. UU. y el factor de riesgo aislado más importante para la enfermedad arterial coronaria. Como se describe en el informe del Director General de Sanidad de EE. UU., The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress[14] de 2014, desde el primer informe del Director General de Sanidad sobre el consumo de tabaco y la salud de 1964 han ocurrido más de 20 millones de muertes prematuras imputables al tabaco o a su exposición pasiva. La mayoría de estas muertes se dieron entre personas con antecedentes de consumo de tabaco, pero 2,5 millones ocurrieron entre no fumadores que fallecieron por enfermedades causadas por la exposición pasiva al humo del tabaco. A pesar de los descensos en la prevalencia actual del consumo de tabaco, los cigarrillos siguen ocasionando cerca de 480.000 muertes al año por enfermedades asociadas al tabaco. El tabaco ocasiona el 32% de las muertes por cardiopatía isquémica (CI). Más aún, los costes económicos anuales imputables al consumo de tabaco en los años 2009 a 2012 ascendieron a un total de 300.000 millones de dólares, incluidos los gastos directos de la atención sanitaria y las pérdidas de productividad.

La prevalencia de adultos fumadores de cigarrillos ha descendido hasta un 16,8% en 2014 con relación al 42% de 1965;[14,15] entre los adultos de 18 a 24 años, la prevalencia actual de consumo se ha reducido desde el 24,4 hasta el 18,9%. Sin embargo, hace poco se ha frenado este descenso (**fig. 1-3**). La prevalencia de consumo es mayor en los hombres que en las mujeres (18,8 frente al 14,8%) y en las personas de 25 a 44 años (20%) que en las de 65 o más (8,5%). Persiste una enorme disparidad en el consumo de tabaco según el grupo racial/étnico, así como entre los grupos definidos por los estudios, el estatus socioeconómico y la región. La prevalencia alcanza el mínimo entre los asiáticos no hispanos (9,5%) y el máximo entre los indios norteamericanos no hispanos y los nativos de Alaska (29,2%). La prevalencia también se eleva más entre los adultos que viven por debajo del umbral de pobreza (26,3%), los que tienen únicamente estudios secundarios (43%) y los que reciben asistencia de Medicaid o carecen de seguro (28%).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

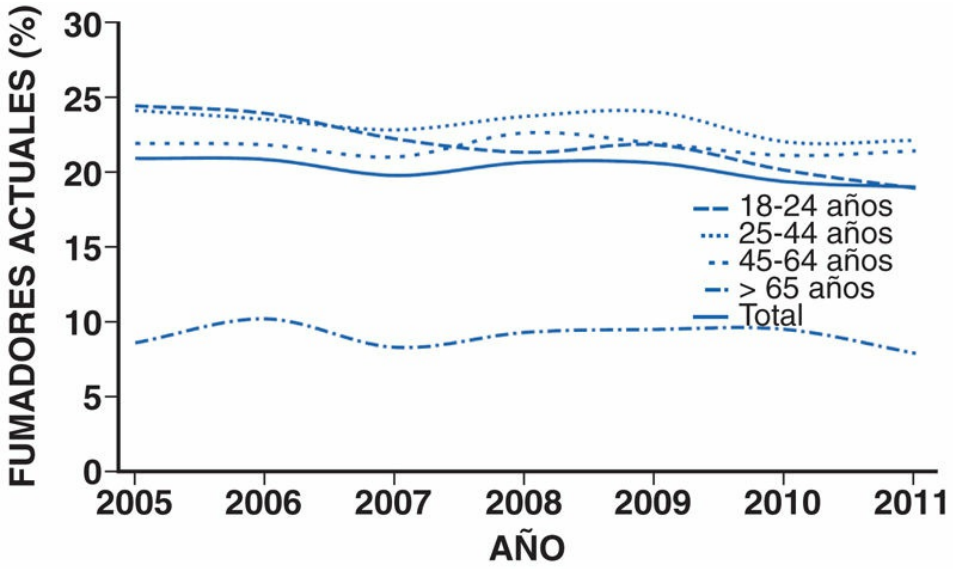


FIGURA 1-3 Porcentaje de adultos de 18 años o más que se califican como fumadores actuales según la franja etaria. National Health Interview Survey, EE. UU., 2005 a 2011. (Tomado de US Centers for Disease Control and Prevention. Current cigarette smoking among adults—United States, 2011. MMWR 2012;61:889.)

La iniciativa *Healthy People 2020* de EE. UU. persigue reducir la prevalencia nacional del consumo de cigarrillos por los adultos hasta un 12%. Durante el período más reciente de 2005 a 2014 se ha advertido un descenso global mínimo en la prevalencia actual, si bien se ha reducido el número medio de cigarrillos fumados al día por los fumadores cotidianos (de 16,7 en 2005 a 13,8).[14] De cualquier manera, la disminución significativa de 2005 a 2011 no se debió a la abstinencia del tabaco; pese a que el porcentaje de fumadores de 30 cigarrillos diarios o más ha bajado, los fumadores de 1 a 9 cigarrillos diarios han experimentado un aumento paralelo.

El consumo de productos del tabaco está aumentando en todo el mundo; en los países con una renta baja o media vive cerca del 80% de los 1.000 millones de fumadores de la Tierra.[16] El consumo de productos del tabaco también está aumentando entre los niños de todo el mundo; según la Global Youth Tobacco Survey, una encuesta a estudiantes de 13 a 15 años, la prevalencia de consumo de cualquier producto del tabaco muestra un abanico amplio en el mundo, desde el 1,7% en Kazajistán hasta el 28,9% en Timor Oriental.[17]

Los informes recientes señalan que los patrones de consumo del tabaco están cambiando y que cada vez se consumen más productos diferentes, como cigarrillos electrónicos o narguiles (pipas de agua). Entre los trabajadores adultos estadounidenses, se calcula que 3,45 millones (4,5%) de hombres y 2,05 millones (3%) de mujeres consumieron cigarrillos electrónicos en 2014, y que la prevalencia máxima se dio en la franja de 18 a 24 años (5,1%) y en la raza blanca (4,5%).[18] En cuanto a los estudiantes de final de secundaria y de secundaria,[19] en 2015, 3,82 millones de los primeros (25,3%) consumieron algún producto del tabaco: el 16% consumió cigarrillos electrónicos, el 9,3%

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cigarrillos normales y el 7,2% narguiles (pipas). Entre este grupo había más hombres que mujeres y más hispanos que otros grupos raciales/étnicos. Según las estimaciones, el 7,4% (880.000) de los estudiantes de los primeros cursos de secundaria consumió algún producto del tabaco: el 5,3%, cigarrillos electrónicos; el 2,3%, cigarrillos normales, y el 2%, narguiles. Al igual que ocurría con los estudiantes de los últimos cursos de secundaria, había más hombres que mujeres y más hispanos que sujetos de otros grupos radiales/étnicos.

Carecemos en ese momento de datos adecuados para evaluar los patrones de consumo a largo plazo de los cigarrillos electrónicos, sus efectos nocivos o sus efectos beneficiosos para la abstinencia. Según revisiones recientes[20,21] y según los U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF)[22] de EE. UU., la evidencia actual resulta insuficiente, por el momento, para recomendar los sistemas electrónicos de liberación de nicotina como vía para la abstinencia del tabaco de los adultos, incluidas las mujeres embarazadas. Desde el 8 de agosto de 2016, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha extendido su autoridad reguladora a todos los productos del tabaco, incluidos los cigarrillos electrónicos y los narguiles (pipas de agua), y exigido a los fabricantes que notifiquen los ingredientes del producto y sometan sus productos a la revisión del organismo antes de su comercialización a fin de obtener la autorización pertinente.[23]

Los estudios fundamentales de principios de los años cincuenta revelaron, por primera vez, una fuerte asociación positiva entre la exposición al humo de los cigarrillos y la cardiopatía isquémica (CI). A lo largo de los 50 años siguientes, los efectos del tabaco sobre el riesgo coronario se documentaron con una serie excepcionalmente uniforme de estudios prospectivos. En el informe del Director General de Sanidad de EE. UU. de 1964 se reafirmaba la correlación epidemiológica y en el de 1983 se establecía de una manera cierta que el consumo de cigarrillos era la principal causa evitable de ECV. El informe de 1989, basado sobre todo en estudios con hombres, indicó que el tabaco duplica la incidencia de CI y aumenta la mortalidad asociada a ella un 50% y que estos riesgos se incrementan con la edad y el número fumado de cigarrillos. El consumo «ligero» de tabaco posee un impacto enorme en los IM y en la mortalidad por todas las causas, incluso entre fumadores que confiesan no inhalar el humo. Aparte de los IM, el consumo de cigarrillos se relaciona directamente con una mayor tasa de muerte súbita, aneurisma aórtico, enfermedad vascular periférica sintomática e ictus isquémico. La evidencia prospectiva ha vinculado el consumo de cigarrillos con un alto riesgo de ictus hemorrágico, incluida la hemorragia intracraneal y la hemorragia subaracnoidea, y señalado, una vez más, la relación entre dosis y respuesta. El consumo continuado de tabaco también supone un factor fundamental de riesgo para la recidiva del IM y para los resultados clínicos adversos de los pacientes que se someten a cirugía de revascularización coronaria (CRC) o a una intervención coronaria percutánea (ICP).[24] El humo inhalado, ya sea por exposición pasiva o por el consumo de puros o pipas,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aumenta el riesgo de CI, incluso entre los no fumadores. La exposición pasiva al tabaco ocasiona una disfunción vasodilatadora endotelial en la circulación coronaria, así como hiperreactividad bronquial y disfunción pulmonar concomitante. No existe ningún valor seguro de exposición pasiva al humo del tabaco.

Más allá de los efectos desfavorables agudos sobre la PA y el tono simpático y del descenso en el aporte miocárdico de oxígeno, el tabaco contribuye a la patogenia de la aterotrombosis por otros mecanismos. Aparte de la vasodilatación anómala dependiente del endotelio, el tabaco ejerce efectos hemostáticos e inflamatorios adversos, como elevación de los niveles de la proteína C reactiva (CRP), la molécula soluble de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), fibrinógeno y homocisteína. Asimismo, el tabaco se asocia a una agregación plaquetaria espontánea, una mayor adhesión de los monocitos a las células endoteliales y alteraciones adversas de los factores fibrinolíticos y antitrombóticos derivados del endotelio, incluido el activador del plasminógeno tisular (t-PA) y el inhibidor del factor de la vía tisular. Los fumadores, en comparación con los no fumadores, tienen una mayor prevalencia de espasmo coronario y un menor umbral para las arritmias ventriculares. La evidencia creciente indica que la resistencia a la insulina constituye un vínculo mecanicista adicional entre el tabaco y la ateroesclerosis prematura.

Los fumadores reducen, como mínimo, sus esperanzas de vida en una década, en comparación con los que nunca han fumado.[25] Los riesgos del tabaco para las ECV femeninas han aumentado de manera brusca en los últimos 50 años y hoy son equivalentes a los de los hombres.[14,26] Las mujeres experimentan incrementos similares en el riesgo relativo de CI. Es más, el tabaco actúa de forma sinérgica con los anticonceptivos orales (AO), colocando a las jóvenes fumadoras que toman AO en una situación de riesgo particularmente alto de CI prematura, ictus y tromboembolia venosa.[27] El tabaco resulta especialmente peligroso para las mujeres diabéticas.

Intervenciones para la abstinencia del tabaco

La prevalencia del consumo de tabaco está descendiendo, pero de manera lenta. Si continúan las tasas actuales, la carga anual de la mortalidad imputable al tabaco seguirá manteniéndose en cifras altas durante décadas; se prevé que 5,6 millones de norteamericanos menores de 18 años mueran de manera prematura por alguna enfermedad asociada al tabaco.[14] La intervención aislada más importante en cardiología preventiva sigue siendo, con diferencia, el cese en el consumo de cigarrillos. Por más que escaseen los datos de los estudios aleatorizados a gran escala sobre la reducción del riesgo asociada a la abstinencia del tabaco, las investigaciones observacionales revelan los beneficios sistemáticos de esta medida. Los fumadores que dejan el hábito reducen el exceso de riesgo de un episodio coronario un 50% en los primeros 2 años de la abstinencia y gran parte de este beneficio aparece

booksmedicos.org

booksmedicos.org

incluso en los primeros meses (**fig. 1-4**). El riesgo de CI disminuye de forma sustancial en el primero o en los primeros 2 años, y el riesgo de los exfumadores se aproximaba al de los no fumadores al cabo de 3 a 5 años. De manera análoga, el riesgo de ictus desciende de forma constante tras dejar el tabaco y los exfumadores exhiben el mismo riesgo de ictus que los no fumadores al cabo de 5 a 15 años. Más aún, los efectos beneficiosos sobre las tasas de CI y de mortalidad se dan incluso entre las personas mayores, lo cual corrobora la idea de que nunca es tarde para dejar de fumar y reducir los riesgos asociados a la CI. Estos descensos del riesgo equivalen o sobrepasan los de otras medidas de prevención secundaria que han recibido una mayor atención de los médicos y de la industria farmacéutica, como son el uso de ácido acetilsalicílico, estatinas, β-bloqueantes e inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA).

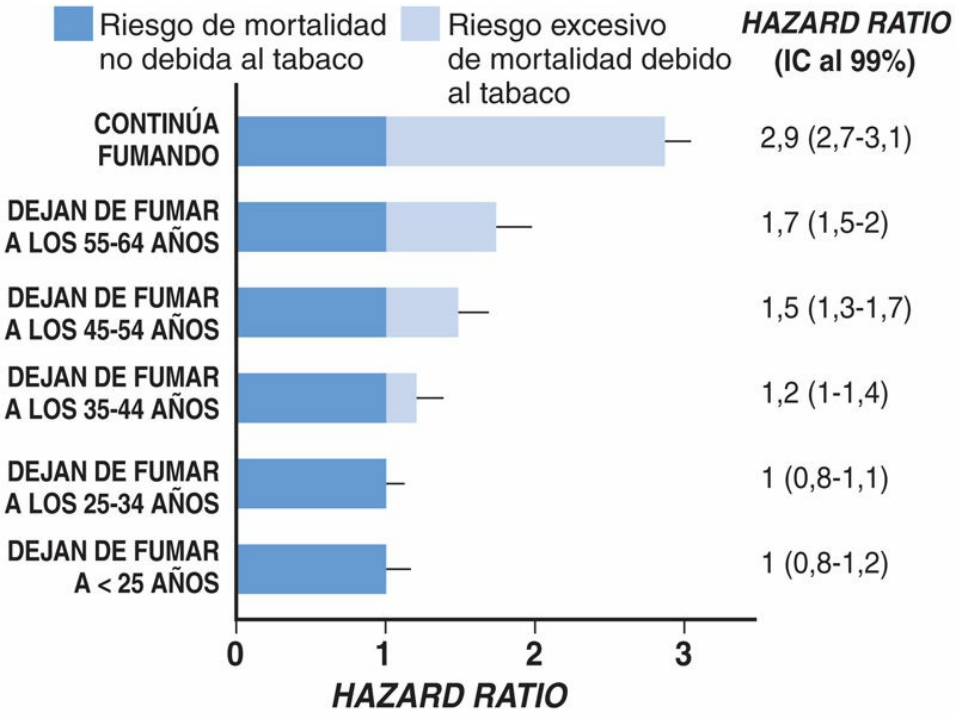


FIGURA 1-4 Riesgos de mortalidad entre los fumadores activos y los que abandonan, según la edad de la abstinencia; *IC,* intervalo de confianza. (Tomado de Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. N Engl J Med 2013;368:341.)

En 2012, más de 4 de cada 10 (42,7%) adultos fumadores cotidianos de cigarrillos suspendieron durante más de 1 día el tabaco en EE. UU. porque estaban tratando de dejarlo,[14,28,29] entre ellos el 48,5% de los fumadores de 18 a 24 años. El escaso conocimiento de la importancia de la abstinencia del tabaco por parte de los pacientes prosigue. Hay muchos malentendidos; por ejemplo, la idea de que el tabaco predice un resultado más favorable después de varias estrategias de repercusión (la llamada paradoja del fumador). Algunos investigadores han catalogado este efecto como un «beneficio» del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

tabaco, pero probablemente solo indique que los fumadores tienden a sufrir más este tipo de intervenciones, a una edad mucho más temprana y, en consecuencia, muestran unas tasas medias más bajas de comorbilidad.[30]

Las guías de práctica clínica señalan la dependencia del tabaco como una enfermedad crónica que suele precisar intervenciones repetidas. Sin embargo, existen tratamientos eficaces basados en la evidencia.[29] A veces, se precisan varias tentativas, pero los fumadores pueden dejar de fumar y lo hacen. De hecho, desde 2002, el número de exfumadores ha sobrepasado el de los fumadores activos.[14]

Las medidas polivalentes para dejar el tabaco se muestran eficaces. Ciertos tratamientos de carácter individual surten menos efecto en los fumadores que desean dejarlo.[31,32] Estas medidas son las intervenciones clínicas breves (p. ej., charla del médico durante 10 min o menos ofreciendo consejo y ayuda para dejar de fumar); el asesoramiento (p. ej., individual, en grupo o por teléfono); las terapias de abstinencia conductuales (p. ej., entrenamiento para la solución de problemas); las terapias con un contacto e intensidad más personales; y los programas de tratamiento con teléfonos móviles. Las medidas eficaces para tratar la dependencia del tabaco son los productos de sustitución de la nicotina, sea sin receta (p. ej., parche, chicle, pastilla bucal de nicotina) o con receta (p. ej., parche, inhalador, aerosol nasal de nicotina) y medicaciones no nicotínicas con receta como el bupropión o la vareniclina. Según una revisión de Cochrane de 2012[33] sobre 150 estudios de tratamiento de sustitución de la nicotina (TSN) de más de 50.000 personas, no existen diferencias globales entre la eficacia de las distintas modalidades de TSN; el TSN se mostró eficaz con el asesoramiento y sin él; la combinación de TSN y bupropión surtió más efectos que el bupropión solo, y el TSN no aumentó el riesgo de IM.

La reducción del tabaquismo, por el mecanismo que sea, mejora los resultados de salud, sobre todo si se suma a medidas generales como el ejercicio y un control de la dieta. Los programas farmacológicos y el asesoramiento médico también son rentables y deben proporcionarse como servicios estandarizados de prevención. Fumar cigarrillos con un bajo contenido de alquitrán o nicotina, en lugar de cigarrillos normales, no parece reducir el riesgo de CI. Es cierto que el riesgo cardiovascular elevado asociado al tabaco desciende de manera significativa cuando se deja, pero el riesgo de aparición de cáncer en los pulmones, páncreas o estómago persiste durante más de una década, al igual que el de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La abstinencia al tabaco brinda un claro beneficio, pero la reducción del consumo, por sí sola, proporciona un efecto tan solo marginal.

Existen también una serie de métodos globales basados en la evidencia para que la población deje de fumar.[16,29] En la Convención Marco para la Lucha contra el Tabaco de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que comenzó en 2005, se emitió uno de los tratados más aceptados en la historia de las Naciones Unidas, pues las más de 180 partes cubrían el 90% de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

población. En 2008, la OMS introdujo un paquete de medidas de lucha contra el tabaco basadas en la evidencia para que los países pudieran implementar la Convención Marco de la OMS. Estas medidas, tituladas MPOWER, son el incremento en el precio de los productos del tabaco; las campañas contra el tabaco en los medios de comunicación, relatando historias personales ilustrativas sobre el impacto adverso del tabaco para la salud; la implementación de leyes sin humo en los lugares de trabajo y públicos; el acceso sin barreras para facilitar la abstinencia del tabaco; y la entrada en vigor de restricciones a la publicidad, promoción y patrocinio del tabaco. Los estudios efectuados después de la implementación de advertencias gráficas en una serie de países han revelado que aumenta de forma sistemática y significativa la conciencia de la población sobre los peligros del consumo de tabaco. El aumento de los impuestos sobre el tabaco también ha reducido su consumo.

Para lograr el objetivo *Healthy People 2020* y reducir la prevalencia nacional del consumo de cigarrillos entre los adultos estadounidenses hasta el objetivo del 12%, se precisará la implementación más amplia de las medidas de lucha contra el tabaco basadas en la evidencia que se acaban de enumerar. Se trata de medidas esenciales para reducir el consumo de cigarrillos entre los adultos estadounidenses.[31,32] Los programas extensos y sostenidos de lucha contra el tabaco, financiados por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU., recomiendan unos niveles que podrían acelerar el descenso de la carga sanitaria y económica de las enfermedades asociadas al tabaco. Solo dos estados han financiado los programas de lucha contra el tabaco con los niveles recomendados por los CDC, mientras que 27 estados financiaron la lucha con menos de una cuarta parte de estos recursos. La financiación estatal de los programas de lucha contra el tabaco ha disminuido, de hecho, en los últimos 5 años. Es fundamental una vigilancia adecuada para rastrear la extensión y las características de la epidemia del tabaco y saber cómo optimizar las políticas.

Hace poco se han producido una serie de avances en la lucha contra el tabaco en EE. UU. Cuatro nuevas leyes vigorizaron de nuevo los esfuerzos nacionales, como la expansión de la Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act de 2009, que otorga a la FDA la autoridad para regular la fabricación, distribución y comercialización de todos los productos del tabaco; la Children's Health Insurance Reauthorization Act; la Prevent All Cigarette Trafficking Act, y la Patient Protection and Affordable Care Act (ACA). Estas leyes han otorgado a los organismos federales la mayor autoridad y financiación para regular los productos del tabaco, reducir el acceso de los jóvenes al tabaco y aumentar el acceso a los programas de tratamiento. En 2010, el Department of Health and Human Services (DHHS) de EE. UU. presentó su primer plan estratégico nacional de lucha contra el tabaco, con 21 medidas, que incluían la cobertura del tratamiento de abstinencia, la reducción del acceso de los jóvenes al tabaco, las inversiones en las iniciativas estatales y locales de lucha contra el tabaco y todas las vías

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de comunicación para la concienciación pública. A comienzos de 2012 se inició una campaña federal en los medios de comunicación, con el relato de historias personales sobre el impacto adverso del tabaco para la salud.

En el contexto de estos esfuerzos renovados, el escaso éxito en la abstinencia del tabaco sigue preocupando a los clínicos. Debería ponerse un mayor énfasis en prevenir ante todo el tabaquismo. Los elementos fundamentales de toda estrategia para reducir el consumo del tabaco son la educación comunitaria y la prevención primaria por parte de los médicos.

Hipertensión

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades cerebrovasculares, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia renal, la fibrilación auricular y la mortalidad total, así como la pérdida de la función cognitiva y una mayor incidencia de demencia (**v. capítulos 2 y 3**). Los datos observacionales revelan que la mortalidad por cardiopatía isquémica e ictus aumenta de forma progresiva desde cifras de PA tan bajas como 115 mmHg de presión sistólica y 75 mmHg de diastólica. Entre pacientes de 40 a 70 años de edad, cada incremento de 20 mmHg en la presión sistólica o de 10 mmHg en la diastólica duplica el riesgo de ECV en una franja de PA de 115/75 a 185/115 mmHg. La *prehipertensión*, definida como una PA sistólica de 120 a 139 mmHg o una PA diastólica de 80 a 89 mmHg, se asocia a un riesgo de casi el doble de IM e ictus en las mujeres, en comparación con una PA normal.

Más de 75 millones de adultos estadounidenses y más de 1.000 millones de personas de todo el mundo sufren *hipertensión*, definida como una PA sistólica de 140 mmHg o más o una presión diastólica de 90 mmHg o más, o como la toma de medicación antihipertensiva.[34] Los hombres muestran un porcentaje más alto de hipertensión que las mujeres hasta los 45 años de edad; entre los 45 y los 64, los porcentajes se igualan y, a partir de los 64, son más las mujeres diagnosticadas de hipertensión que los hombres (**fig. 1-5**). La prevalencia de la hipertensión aumenta notablemente con la edad en todas las razas y etnias. La prevalencia de la hipertensión, ajustada por edades, en EE. UU. (tanto la diagnosticada como la no diagnosticada) roza el 75% en las mujeres mayores y el 65% en los hombres mayores y varía según la región geográfica, desde el 23% en Utah hasta el 40% en Alabama.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

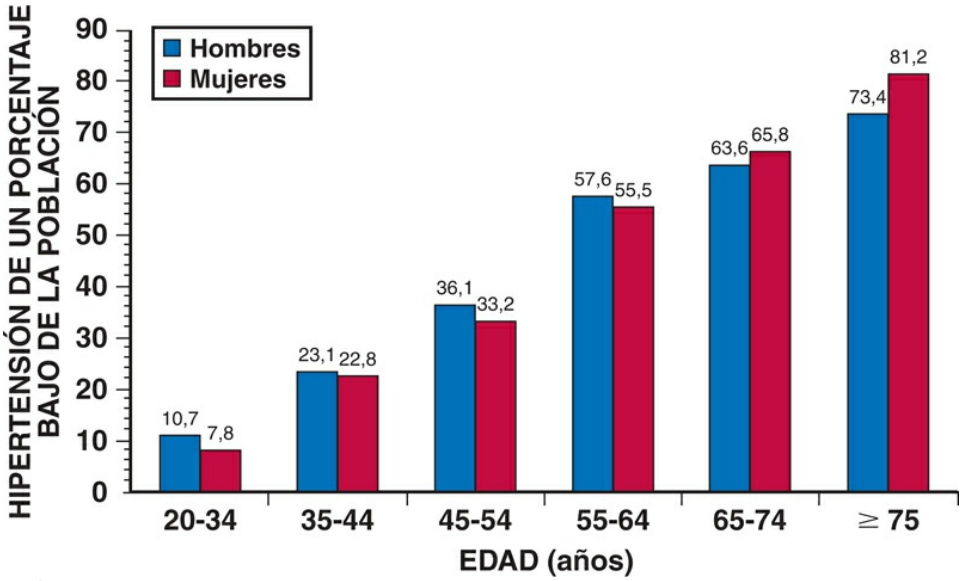


FIGURA 1-5 Prevalencia de la hipertensión en sujetos ≥ 20 años de edad según el sexo y la edad (NHANES 2011-2014). La hipertensión se definió como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, una respuesta afirmativa a la toma de medicación antihipertensiva o reconocimiento de la persona de que tenía una presión arterial elevada según le habían contado en dos ocasiones. *NHANES*, National Health and Nutrition Examination Survey. Fuente: US National Center for Health Statistics and National Heart, Lung, and Blood Institute. (Tomado de Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017;135:e146.)

Las disparidades en la hipertensión según el grupo racial y étnico persisten (**fig. 1-6**) (**v. capítulo 14**). Los negros experimentan más hipertensión, a una edad más temprana, que los blancos y que los chicanos y tienen cifras medias más altas de PA. Entre los negros son más las mujeres hipertensas que los hombres. Por eso, comparados con los blancos, los negros corren 1,3 veces más riesgo de padecer un ictus no mortal, 1,8 veces más de sufrir ictus mortal, 1,5 veces más de morir por cardiopatía y 4,2 veces más de experimentar una enfermedad renal terminal. Dentro de la comunidad negra, las tasas de hipertensión varían mucho y las personas con las tasas más altas suelen tener una edad madura o avanzada, menos estudios, sobrepeso u obesidad, así como inactividad física y diabetes mellitus, pero aquellos con una PA alta no controlada que no toman medicación antihipertensiva generalmente son hombres, más jóvenes, con un contacto poco habitual con los médicos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

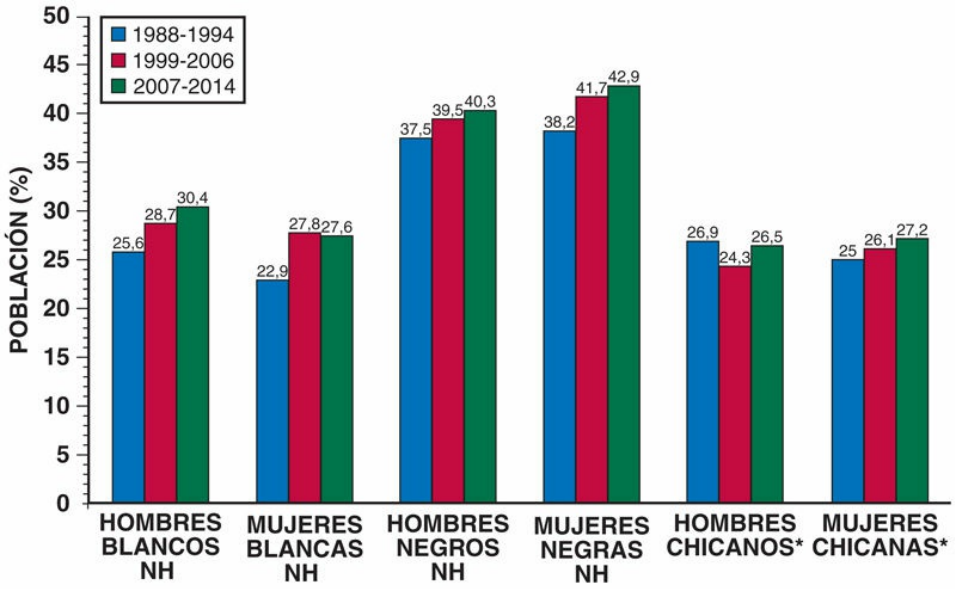


FIGURA 1-6 Tendencias de la prevalencia a la hipertensión, ajustadas por edades, entre personas ≥ 20 años según la raza/etnia, el sexo y el año de la encuesta (NHANES 1988-1994, 1999-2006 y 2007-2014). La hipertensión se definió igual que en la figura 1 -5. *NH,* no hispanos; *NHANES,* National Health and Nutrition Examination Survey. *Todas las NHANES recogieron la categoría «chicanos», pero el uso de la categoría combinada de hispanos solo empezó a partir de 2007. Los datos de la tendencia a largo plazo se basan, por lo tanto, en la categoría chicano. Fuente: US National Center for Health Statistics and National Heart, Lung, and Blood Institute. (Tomado de Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017;135:e146.)

Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2007 a 2010 señalan que el 6% de los adultos estadounidenses padecen una hipertensión no diagnosticada. Entre los hipertensos de 20 años o más, el 81,5% conocía su enfermedad; el 74,9% recibía tratamiento en su momento, el 52,5% tenía una PA controlada y el 47,5% no había alcanzado ningún control.[35] Las tasas de control difieren mucho en función del grupo étnico y racial.

La evidencia actual pone de manifiesto que la mayoría de los enfermos estadounidenses conoce su hipertensión, si bien cerca de la mitad no llega a controlarla[36] (**fig. 1-7**). Los datos del Framingham revelan que, entre los de 80 años o más, solo el 38% de los hombres y el 23% de las mujeres presentaban una PA que satisfacía los objetivos fijados en las guías clínicas del National High Blood Pressure Education Program. De manera análoga, los datos del estudio observacional Women's Health Initiative (WHI) sobre cerca de 100.000 mujeres posmenopáusicas de este país indicaron que, a pesar de la similitud en las tasas de tratamiento, las mujeres mayores muestran un control especialmente malo de la hipertensión.[37]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

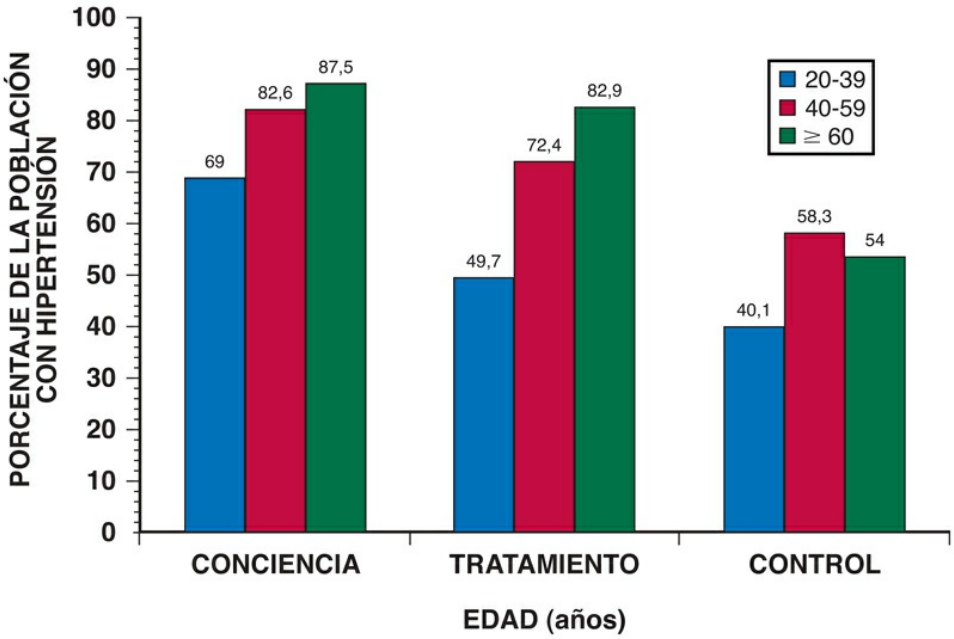


FIGURA 1-7 Grado de conciencia, tratamiento y control de la hipertensión según la edad (NHANES 2007-2012). La hipertensión se define como en la figura 1-5. *NHANES*, National Health and Nutrition Examination Survey. Fuente: US National Center for Health Statistics and National Heart, Lung, and Blood Institute. (Tomado de Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017;135:e146.)

Entre los adultos estadounidenses hipertensos, el 8,9% satisfacen los criterios de hipertensión refractaria (PA ≥ 140/90 mmHg, a pesar del uso notificado de medicación antihipertensiva perteneciente a tres grupos terapéuticos diferentes o fármacos de cuatro o más grupos terapéuticos, con independencia de la PA). Este segmento supone el 12,8% de la población tratada con antihipertensivos.[38] En el otro extremo del espectro, los datos de NHANES de 1999 a 2006 señalan que el 29,7% de los adultos estadounidenses de 20 o más años sufren una prehipertensión, definida como una PA sistólica no tratada de 120 a 139 mmHg o una PA diastólica no tratada de 80 a 89 mmHg, sin que ningún médico u otro profesional de la salud le haya comentado en dos ocasiones que padece hipertensión. La prehipertensión se asocia a un riesgo relativo y absoluto elevado de resultados cardiovasculares en todo el espectro etario, incluidos los ictus incidentales, sobre todo entre las personas no mayores y aquellos con valores de PA situados en la franja prehipertensiva más alta.

Los costes directamente imputables a la hipertensión en EE. UU. suman cerca de 131.000 millones de dólares al año en gastos médicos directos y 25.000 millones de dólares en pérdidas de productividad y las previsiones revelan que, antes de 2030, el coste total de la hipertensión ascenderá hasta 343.000 millones de dólares. Antes de 2025, la cifra total de adultos hipertensos se prevé que alcanzará un récord: 1.500 millones. La hipertensión provoca 7,6 millones de muertes prematuras al año en todo el mundo y el 80% de esta carga tiene lugar en países de renta baja y media.[39] Cerca de tres cuartas partes de las personas hipertensas (639 millones) viven en países en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

desarrollo con escasos recursos de salud, en los que la población tiene muy poca conciencia de la hipertensión y la PA se controla mal. Algunos factores de riesgo para la hipertensión parecen más frecuentes en estos países en desarrollo, como la urbanización, el envejecimiento de la población, los cambios de los hábitos alimentarios y el estrés social. Las tasas elevadas de analfabetismo, así como de acceso limitado a los servicios de salud, los malos hábitos de alimentación, la pobreza y el elevado coste de los medicamentos contribuyen al mal control de la PA.

Se han detectado numerosos factores de riesgo y marcadores para la aparición de hipertensión, como el envejecimiento, la etnia, los antecedentes familiares de hipertensión, factores genéticos, escasez de estudios y un estatus socioeconómico bajo, un peso elevado, poca actividad física, consumo de tabaco, estresores sociales, apnea del sueño y factores alimentarios (incluido un aumento de la grasa alimentaria, un mayor aporte de sodio, un menor aporte de potasio y una ingesta excesiva de alcohol). Los pacientes con una enfermedad renal crónica concomitante (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 60 ml/m^2) representan un grupo de alto riesgo para el tratamiento selectivo de la hipertensión a fin de prevenir las ECV y retrasar la progresión hacia la enfermedad renal terminal. Los enfermos con obesidad, síndrome metabólico y diabetes también constituyen grupos de alto riesgo para el tratamiento. La hipertensión aflige a más de dos tercios de los enfermos con diabetes de tipo 2 y su aparición coincide con el desarrollo de hiperglucemia.[40] Entre los enfermos diabéticos, la hipertensión aumenta el riesgo de ECV. Las personas con una diabetes controlada presentan un riesgo de ECV parecido al de los pacientes no diabéticos pero hipertensos. El riesgo de un episodio cardiovascular a los 10 años para mujeres con hipertensión no controlada de 30 a 74 años de edad asciende al 6%; sin embargo, si la PA se controlara hasta cifras normales se podrían prevenir el 56% de estos episodios.

Los valores recientes (en los últimos 10 años) y remotos de PA contribuyen de forma fundamental al riesgo, más allá de la cifra momentánea de PA. Los datos del Harvard Alumni Health Study revelaron que las PA más altas en el inicio de la vida adulta se acompañaban, varias décadas después, de un riesgo más elevado de mortalidad por todas las causas, cardiovascular o coronaria, pero no de mortalidad por ictus;[41] las esperanzas totales de vida se alargaron 5,1 años en los hombres normotensos y 4,9 años en las mujeres normotensas, con respecto a los sujetos hipertensos del mismo sexo a la edad de 50 años. Se han descrito datos similares en el estudio CARDIA, en el que la exposición acumulativa durante 25 años a la hipertensión, desde la juventud hasta la edad madura, se asoció a una disfunción tanto sistólica como diastólica.[42]

Parte de la complejidad de la hipertensión como factor de riesgo se relaciona con las definiciones cambiantes del riesgo y el hecho de que la PA sistólica y la presión diferencial puedan contribuir de la misma manera al riesgo que la PA diastólica, contrariamente a lo que se ha enseñado durante

booksmedicos.org

booksmedicos.org

décadas en clínica. La hipertensión sistólica solitaria, en concreto, acarrea, como mínimo, el mismo riesgo de mortalidad cardiovascular total e ictus que el aumento de la PA diastólica. Así pues, la hipertensión sistólica solitaria representa, al parecer, un estado fisiopatológico característico, en el que la PA elevada refleja una menor elasticidad arterial, no necesariamente asociada con un aumento de las resistencias periféricas o una elevación de la PA media.[43]

La *presión diferencial,* que suele denotar la rigidez de la pared vascular, también predice el primer IM y las recidivas posteriores. Se define como la diferencia entre los valores de las presiones sistólica y diastólica; la presión diferencial parece predecir los episodios cardiovasculares de forma independiente y posee una utilidad pronóstica que trasciende la de la PA media.[44] Estos datos subrayan la importancia de la distensibilidad y de la rigidez arteriales en la aterogenia y en la aparición de la hipertrofia ventricular izquierda. La rigidez arterial en el territorio carotídeo también supone un importante marcador de riesgo de ictus incidental.[45]

La monitorización ambulatoria de la PA durante 24 h podría predecir mejor la morbimortalidad cardiovascular que las mediciones de la consulta. Sin embargo, los resultados de la evaluación domiciliaria de la PA han resultado contradictorios. En una cohorte de personas mayores, el autocontrol de la PA se siguió de una mejor exactitud pronóstica de los episodios vasculares que la evaluación en la consulta; en otro estudio se averiguó que la hipertensión nocturna, diagnosticada mediante monitorización continua, acarrea más riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. En cambio, en un estudio aleatorizado para comparar la medición de la PA en la consulta con la domiciliaria, el autocontrol permitió identificar a las personas con hipertensión «de bata blanca» o modificar las medidas objetivas de distensibilidad, como la masa ventricular izquierda. En un reciente estudio del Dallas Heart Study, tanto la hipertensión de bata blanca (PA elevada en la consulta con PA ambulatoria normal) como la hipertensión enmascarada (PA ambulatoria elevada con PA normal en la consulta) se asociaron de manera independiente con una mayor rigidez de la aorta, daño renal y episodios vasculares incidentales.[46]

Medidas para reducir la presión arterial

En las revisiones y estudios aleatorizados previos se señalaba que descensos de la PA tan pequeños como 3 a 5 mmHg producían reducciones considerables y clínicamente significativas del riesgo de ictus, mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y CI en las personas de edad intermedia, personas mayores y pacientes concretos de alto riesgo como aquellos con diabetes y enfermedad arterial periférica. La dieta y las medidas generales suelen constituir la piedra angular para prevenir la hipertensión y la evidencia de los estudios clínicos continúa demostrando que la adopción de medidas dietéticas de bajo riesgo, junto con el adelgazamiento, sobre todo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

a nivel poblacional, podría reducir de forma sustancial la carga de la hipertensión (**v. capítulo 3**).

Sin embargo, los expertos no se ponen de acuerdo sobre el objetivo de reducción farmacológica de la PA, tema que suscita gran controversia. Después de muchos años con un objetivo de PA inferior a 140/90 mmHg, en el 7.° informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)[47] se propuso disminuir el objetivo de tratamiento hasta menos de 130/80 mmHg entre los sujetos con diabetes o insuficiencia renal. Sin embargo, en 2014, otro grupo revirtió esta tendencia y, basándose en los estudios aleatorizados existentes, incrementó el objetivo de PA sistémica hasta menos de 150 mmHg para la mayoría de los sujetos de 60 o más años.[34] En 2017, en otras guías emitidas conjuntamente por la AHA se recomendaba iniciar el tratamiento con medidas generales y, en algunos casos, con medicación si la PA era tan baja como 130/80.[48]

Otros dos grandes estudios clínicos publicados en 2015 y 2016 añaden complejidad a estas guías en apariencia poco coherentes. En el primero de ellos, Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), los investigadores repartieron al azar a 9.361 personas no diabéticas pero con riesgo vascular y una PA sistólica superior a 130 mmHg para que alcanzaran una PA inferior a 120 mmHg o inferior a 140 mmHg.[49] Al cabo de 1 año, la PA sistólica media en los dos grupos era de 121 y 136 mmHg, respectivamente. El estudio se detuvo de forma prematura debido al descenso del 25% en la incidencia de mortalidad cardiovascular mayor en el grupo con menos de 120 mmHg (*hazard ratio* [HR], 0,75; intervalo de confianza [IC] al 95%, 0,64-0,89), la reducción concomitante del 27% en la mortalidad por todas las causas (HR, 0,73; IC al 95%, 0,6-0,9) y el hallazgo de efectos uniformes en todos los principales subgrupos examinados (**v. capítulo 3 y fig. 3-5**). Dado que cerca de 17 millones de adultos estadounidenses cumplen los criterios de inclusión en SPRINT, habría que considerar atentamente estos objetivos más radicales de PA.[50] En el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) se evaluaron los beneficios potenciales de una PA sistólica inferior a 120 mmHg frente a otra inferior a 140 mmHg en 4.733 pacientes con diabetes de tipo 2 (sujetos excluidos de SPRINT). Tras una media de 4,7 años, la tasa anual del criterio principal de valoración, las tasas combinadas de IM no mortal, ictus no mortal y muerte de causa cardiovascular, no difirió de manera significativa entre los grupos (**v. fig. 3-4**). El grupo de tratamiento intensivo experimentó menos ictus, pero más episodios adversos graves imputables a problemas hipertensivos.[51] Así pues, los investigadores concluyeron que la evidencia no justifica el objetivo de una PA sistólica por debajo de 120 mmHg entre los pacientes con diabetes de tipo 2.

La Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-3) se inscribió a 12.705 participantes con riesgo intermedio, sin ECV conocida, a los que se asignó una combinación de candesartán (16 mg/día) más hidroclorotiacida (12,5 mg/día) o un placebo.[52] La HOPE-3 se diseñó con un modelo factorial

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2 × 2 que incluía asimismo un grupo de estatinas frente a placebo, que se describe más adelante. Para el ingreso en la HOPE-3 no se exigió una PA basal elevada. En conjunto, la reducción de la PA, en comparación con placebo, no surtió ningún efecto significativo sobre los criterios principales de valoración de la HOPE-3. Sin embargo, entre los enfermos situados en el tercio más alto del intervalo basal de PA del estudio (> 143,5 mmHg) se advirtió un beneficio significativo sobre los episodios vasculares, mientras que los efectos resultaron neutrales para aquellos de las dos categorías de PA más bajas (**fig. 1-8**).

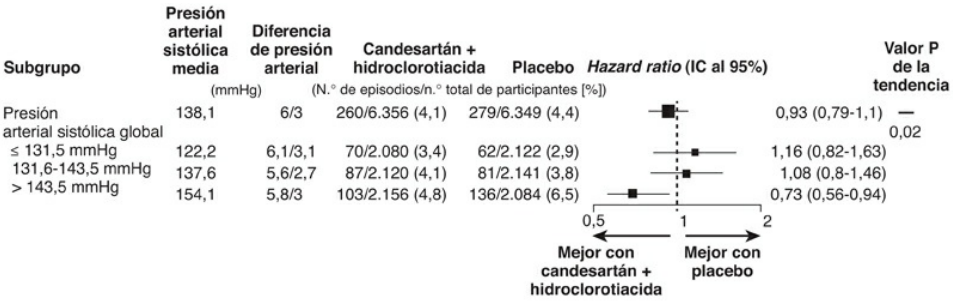


FIGURA 1-8 Gráfico de bosques de los resultados coprincipales de la Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 3 estratificados según las categorías de presión arterial sistólica. La diferencia en la PA indica la diferencia media entre las PA sistólica y diastólica entre los grupos del estudio; el grupo de tratamiento activo presentó valores medios más bajos. El criterio coprincipal combinado de valoración comprendía la mortalidad de causa cardiovascular, los infartos de miocardio no mortales y los ictus no mortales; el tamaño de cada cuadrado refleja el número de episodios. (Tomado de Lonn EM. et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;26;374[21]:2009-20.)

En conjunto, los estudios ACCORD, SPRINT y HOPE-3 proporcionan una base nueva y contemporánea de datos para que los clínicos decidan la intensidad del descenso farmacológico de la PA. Los planes concretos para el tratamiento de las distintas formas de hipertensión se revisan con detalle en el **capítulo 3** y en la guía de la AHA/ACC de 2017. Al margen del plan de tratamiento farmacológico, las medidas generales siguen siendo fundamentales para todos los pacientes hipertensos y comprenden la abstinencia al tabaco, el adelgazamiento en caso de necesidad, el aumento de la actividad física, el consumo limitado de alcohol, el consumo limitado de sodio, el aporte adecuado de potasio y calcio y la adopción del plan de alimentación Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), una dieta con un contenido reducido de grasas saturadas y totales que también incluya frutas y hortalizas en abundancia más productos lácteos con un contenido bajo de grasa.

El inicio del tratamiento farmacológico depende de la PA y del nivel absoluto de riesgo. La mayoría de los pacientes precisan más de un preparado para alcanzar los objetivos de PA. Los metaanálisis han puesto de manifiesto que la magnitud de descenso de la PA determina la reducción del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

riesgo cardiovascular, más que el fármaco elegido, y que el control a largo plazo suele exigir un tratamiento combinado, de manera que la elección del grupo terapéutico reviste menos importancia. La evidencia respalda el uso de inhibidores de la ECA (o antagonistas de los receptores de angiotensina [ARA], si el paciente no tolera los inhibidores de la ECA), antagonistas del calcio o diuréticos tiacídicos como primera línea. La evidencia conocida ya no respalda el empleo de β-bloqueantes como primera línea de prevención primaria, debido a que su beneficio es menor que el de los otros fármacos, sobre todo para las personas mayores, y en virtud de la evidencia creciente de que los β-bloqueantes más utilizados acarrean, en las dosis habituales, un riesgo inaceptable de diabetes de tipo 2.

Es difícil efectuar un tratamiento satisfactorio de la hipertensión, a pesar de disponer de varios grupos de antihipertensivos y de las distintas estrategias para combatir el efecto de los hábitos menos saludables sobre la PA. Del 5 al 30% de la población hipertensa total sufre una hipertensión rebelde y aproximadamente el 10% una hipertensión rebelde verdadera sin causa modificable. Por desgracia, las nuevas intervenciones, como la desnervación renal, no han surtido ningún beneficio clínico tras su escrutinio mediante rigurosos estudios clínicos.[53]

Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

El colesterol LDL es, de todos los factores de riesgo aterotrombótico del plasma, el que más se vincula, desde el punto de vista etiológico, con los IM incidentales y la mortalidad cardiovascular[6] (**v. capítulo 4**). Los valores altos de colesterol LDL predicen de manera sistemática el riesgo de futuros episodios cardiovasculares en la población humana. Los estudios con varias especies animales indican una relación causal entre la hipercolesterolemia y la ateroesclerosis. Hay evidencia abundante a favor de la plausibilidad biológica de la participación de las LDL en la aterogenia. Más aún, las mutaciones humanas que producen hipercolesterolemia sobre una base monogénica determinan una ateroesclerosis acelerada ya en la primera década de la vida entre pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, mientras que aquellos con hipercolesterolemia heterocigótica experimentan la enfermedad entre 10 y 15 años más tarde. Estas y otras observaciones han llevado a un concepto útil en la consulta, el «umbral de exposición acumulativa a lo largo de la vida» al colesterol LDL, que, cuando se supera, da lugar a una ateroesclerosis clínica manifiesta[54,55] (**fig. 1-9**). Otras mutaciones recién descritas que afectan al metabolismo de las LDL, como las de la enzima proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), causan descensos prolongados del colesterol LDL y reducen el riesgo de episodios a lo largo de la vida.[56] En cambio, la exposición indefinida a valores moderadamente altos de colesterol LDL suele ocasionar episodios clínicos en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

las décadas séptima y octava de la vida (es decir, de los 60 a los 80 años). Por último, las intervenciones en los grandes estudios clínicos para reducir las cifras de colesterol LDL con distintas modalidades revelan un descenso de los episodios cardiovasculares. Así pues, el colesterol LDL cumple los criterios de los postulados modificados de Koch como uno de los agentes causales de la ateroesclerosis.

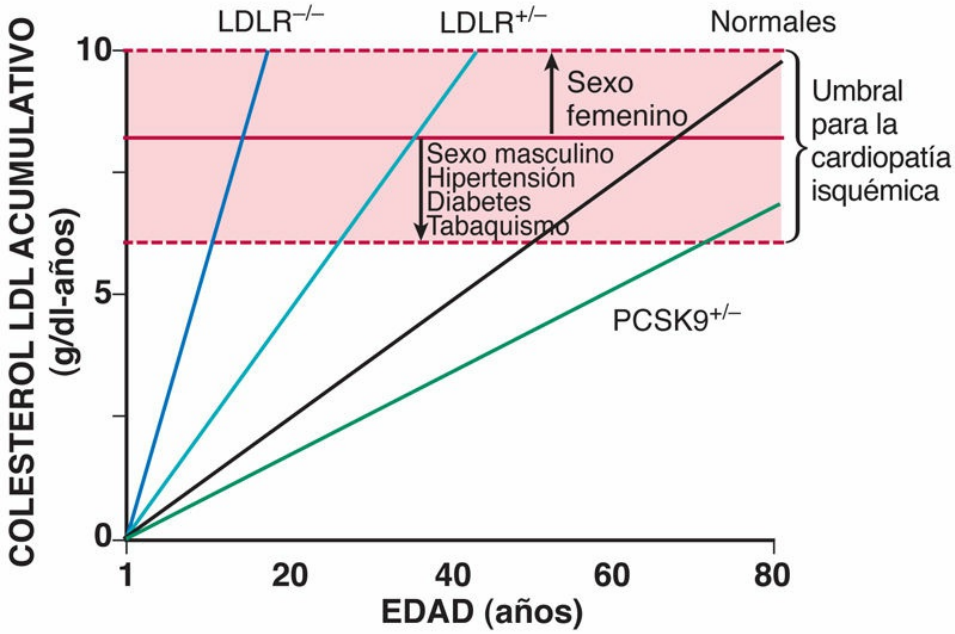


FIGURA 1-9 Gráfico del concepto del umbral de exposición acumulativa al colesterol LDL a lo largo de la vida y el desarrollo de enfermedad ateroesclerótica con manifestaciones clínicas. Las líneas mostradas son teóricas. (Tomado de Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res 2009;50[Suppl]:S172.)

Varias líneas probatorias independientes hacen pensar que lo que la sociedad occidental considera un valor «normal» de colesterol excede el valor exigido para una buena salud. En concreto, ciertas sociedades agrestes rurales con tasas muy bajas de aterotrombosis tienen cifras de colesterol total y LDL muy por debajo de las admitidas como normales en las sociedades occidentales. Otra línea de investigación proviene de la *filogenia.* Los seres humanos contemporáneos presentan valores mucho más altos de colesterol total y LDL que los de otras muchas especies de organismos superiores que prosperan. Por eso, los estudios observacionales, ecológicos y genéticos señalan que los niveles de colesterol LDL más bajos confieren un beneficio cardiovascular, con independencia del valor de partida de colesterol de un paciente concreto.[55]

Las cifras de colesterol, analizadas de forma temprana en la vida, influyen en el riesgo cardiovascular a largo plazo y en la carga de los factores de riesgo para la ateroesclerosis, incluida la hipercolesterolemia, y se correlacionan con las estrías grasas y la aparición de lesiones elevadas en el árbol arterial en la

booksmedicos.org

autopsia. Los estudios de seguimiento prolongado indican que los valores de colesterol de la juventud se correlacionan con el riesgo de IM a largo plazo. Hay una evidencia sustancial de que la carga del riesgo de ECV se inicia en la fase inicial de la vida adulta. Los estudios de autopsia de Corea y Vietnam son contradictorios y las exploraciones recientes de la anatomía coronaria mediante ecografía intravascular ponen de relieve que la ateroesclerosis afecta a los adolescentes de la sociedad occidental y que esta exposición precoz a valores elevados de colesterol LDL ocasiona enfermedad prematura en etapas intermedias de la vida. La variabilidad en el colesterol LDL entre una visita y otra resulta sorprendente y estas fluctuaciones predicen, desde luego, el riesgo vascular subsiguiente.[57]

Medidas para reducir el colesterol LDL

Todos los pacientes con un colesterol LDL alto deben seguir una dieta radical y programas de ejercicio antes de iniciar el tratamiento farmacológico. Sin embargo, el descenso del colesterol LDL con estatinas para la prevención primaria y secundaria es uno de los fundamentos de la terapéutica cardiovascular y una demostración elegante del poder que los EAC pueden ejercer en la práctica de la medicina.

En el metaanálisis Cholesterol Treatment Trialists (CTT) de 2010, que incluyó 21 estudios diferentes con estatinas y más de 129.000 participantes,[5] cada descenso del colesterol LDL de 1 mmol/l comportó una reducción del 22% de los episodios vasculares y del 10% de la mortalidad por todas las causas. Los estudios en los que se compararon las estatinas con un placebo y los estudios en los que se compararon regímenes de gran intensidad con otros de menor intensidad arrojaron resultados parecidos (**v. fig. 4-7**). Todos los subgrupos evaluados experimentaron descensos del riesgo de magnitud similar sin ninguna prueba de que el efecto se modificara en función del colesterol LDL inicial. En cuanto a los efectos secundarios, no se halló evidencia de que aumentaran el cáncer o la mortalidad por causas no vasculares.

En un metaanálisis aún más extenso, CTT 2012, los beneficios asociados al uso de las estatinas resultaron, si acaso, tan impresionantes para la prevención primaria como para la secundaria, como mínimo.[58] De hecho, en los estudios de prevención primaria (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, MEGA, JUPITER y HOPE-3), las reducciones del riesgo relativo sobrepasaron las descritas en los demás estudios de prevención secundaria. Así pues, por lo que respecta a las variables de los episodios coronarios mayores, ictus, revascularización coronaria y episodios vasculares mayores, la mayor reducción del riesgo relativo se da entre los pacientes con un riesgo absoluto más bajo, es decir, cuanto antes se inicia el tratamiento a lo largo del período de riesgo, mejor se combaten los valores altos de colesterol (**v. fig. 1-9**). En el estudio JUPITER (v. más adelante «Proteína C reactiva de alta sensibilidad») se apreció un descenso de casi el 50% en los IM e ictus con la rosuvastatina en una población de prevención primaria con valores de colesterol LDL

booksmedicos.org

inferiores a 130 mg/dl al inicio del estudio.[6] En este estudio, hasta los sujetos con cifras basales de colesterol LDL inferiores a 70 mg/dl manifestaron beneficios clínicos. Por otro lado, como ya se ha descrito anteriormente, aquellos con un riesgo absoluto más alto alcanzan una disminución mayor del riesgo absoluto con las estatinas. Así pues, las personas con un riesgo basal más elevado que obtienen la máxima reducción del colesterol LDL evitan la mayoría de los episodios vasculares y de la mortalidad vascular.[59] Especial interés biológico revistió el denominado «efecto patrimonial» asociado a las estatinas. Así, el seguimiento durante 20 años de los participantes del West of Scotland Coronary Prevention Study reveló que la asignación al tratamiento estatínico en los primeros 5 años había conferido una mejora continuada de la supervivencia y descensos considerables de los episodios vasculares.[60]

Las estatinas pueden surtir efectos adversos. Ciertos enfermos sufren una miopatía durante el tratamiento estatínico, efecto que podría estar determinado por vía genética, al menos, para las dosis más altas de simvastatina. Las estatinas se acompañan de un incremento reducido en el riesgo de diabetes, efecto que quizá aumente con los regímenes más intensivos.[61] La aparición de diabetes se da sobre todo entre los que ya presentan una anomalía de la glucosa del ayuno, grupo cuyos beneficios netos de prevención de IM, ictus y mortalidad cardiovascular sobrepasan estos riesgos, incluso en prevención primaria. Como ya se comentó anteriormente respecto de los ensayos de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal, un riesgo absoluto alto no significa necesariamente que las estatinas surtirán efecto. Sin embargo, tras iniciar la dieta, el ejercicio y la abstinencia del tabaco, la evidencia más sólida indica que, en la mayoría de las ocasiones, la adición del tratamiento estatínicos es, de entre todas las medidas farmacológicas conocidas, una opción que ha resultado cada vez más rentable conforme se ha dispuesto de estatinas genéricas potentes.

No todos los preparados que reducen el colesterol LDL disminuyen las tasas de episodios vasculares, de manera que el médico debe extremar la cautela cuando administre preparados no estatínicos para la prevención tanto primaria como secundaria. Sin embargo, el concepto de «cuanto menos, mejor» se consolidó en el estudio a gran escala del Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE IT), en el que la adición de ezetimiba al tratamiento estatínico aislado indujo un descenso adicional y discreto de colesterol LDL, CRPas y la tasa de episodios vasculares.[8] Estos efectos resultaron más intensos al analizar todos los episodios vasculares y no solo los iniciales.[62]

Dos estudios recientes muestran que la variabilidad en el descenso porcentual de colesterol LDL tras un tratamiento estatínico de alta intensidad es importante y que esta respuesta guarda relación directa con la eficacia[63,64] (**fig. 1-10**). Estos datos revisten importancia clínica porque sostienen una vez más que «cuanto menos, mejor» y que la medición de colesterol LDL (o apo B) durante el tratamiento está indicada en la práctica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

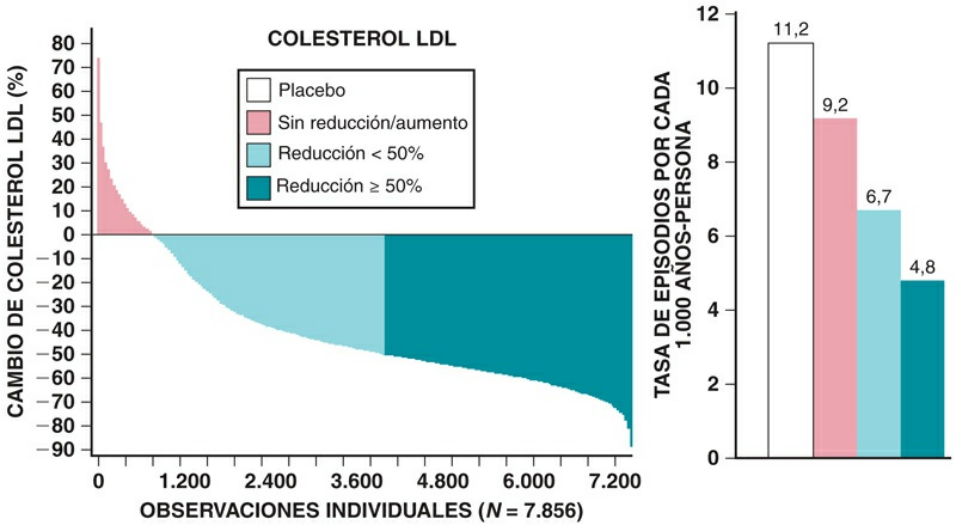


FIGURA 1-10 Gráfico en cascada de los distintos participantes del estudio Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin Primary Endpoint (JUPITER) que recibieron rosuvastatina (20 mg/día) en el que se muestra el cambio porcentual del colesterol, agrupado en las tres categorías indicadas *(izquierda)* y las tasas incidentales de episodios (por 1.000 años-persona) de cada grupo *(derecha):* grupo placebo *(barras blancas)*, grupo asignado a la rosuvastatina que no experimentó ninguna reducción ni aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) *(rosa)*, grupo con un descenso > 0 pero < 50% de colesterol LDL *(verde claro)* y grupo con un descenso ≥ 50% de C-LDL *(verde oscuro).* (Tomado de Ridker PM et al. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. Eur Heart J 2016;37:1373-9.)

Pese a su rareza en la población general, la intolerancia a las estatinas podría constituir un problema más frecuente en los centros especializados de referencia para lípidos. Algunos enfermos sufren una intolerancia verdadera a las estatinas (a menudo, de base genética), pero no toda la intolerancia a las estatinas resulta reproducible y, en consecuencia, el clínico debe explicar con claridad los beneficios a los pacientes y ensayar diferentes estatinas en dosis bajas o con unas pautas posológicas en días alternos antes de abandonar este grupo terapéutico.[65] El inicio de un programa de ejercicio al mismo tiempo que las estatinas puede hacer que el paciente experimente dolores musculares que atribuye por error a la intervención farmacológica.

Las estatinas son la base de la reducción farmacológica del colesterol LDL, pero existe un enorme interés por los anticuerpos monoclonales que inhiben la unión de PCSK9 y prolongan, en consecuencia, la semivida efectiva de los receptores de LDL en la superficie hepática (LDLR). Estos preparados disminuyen considerablemente el colesterol LDL cuando se utiliza la inmunoterapia como complemento de las estatinas (con ezetimiba o sin ella) o en casos de intolerancia a las estatinas. Los anticuerpos monoclonales contra PCSK9 también reducen el colesterol LDL de los enfermos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (cuya actividad LDLR está reducida) o con hipercolesterolemia familiar homocigótica (con LDLR defectuoso), un trastorno clínico raro en el que la eficacia estatínica se

booksmedicos.org

encuentra limitada.[66] El evolocumab y el bococizumab disminuyen los episodios cardiovasculares[67,68] (**v. fig. 4-9**), si bien el bococizumab, un anticuerpo no totalmente humanizado, estimuló la aparición de anticuerpos antifármaco neutralizantes que determinaron un menor descenso de LDL con el tiempo, lo que llevó a detener el desarrollo de este preparado.[69] El evolocumab manifestó un perfil aceptable de seguridad en FOURIER tras un seguimiento medio de 2,2 años.[67] Prosigue un estudio de resultados a gran escala con alirocumab.[70,71] Se conoce un ARN de interferencia pequeño cuya diana es PCSK9 (inclisirán), que también reduce con gran eficacia LDL y cuya duración es mucho mayor que la de los anticuerpos anti-PCSK9.[72]

Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Los abundantes datos epidemiológicos prospectivos ponen de manifiesto una fuerte relación inversa entre el colesterol HDL y el riesgo vascular. En general, los datos observacionales señalan que cada incremento del colesterol HDL de 1 mg/dl acarrea un descenso del 2-3% en el riesgo de ECV totales. Los pacientes con una enfermedad arterial coronaria confirmada mediante angiografía suelen tener cifras bajas de HDL con más frecuencia que cifras altas de LDL, de acuerdo con los criterios actuales. De hecho, un volumen considerable de datos observacionales y empíricos respalda la función protectora de las HDL en la aterosclerosis. Así pues, el análisis de las cifras de HDL en todos los algoritmos de predicción global del riesgo y la relación entre el colesterol total y el de las HDL continúan siendo uno de los elementos lipídicos pronósticos más poderosos del riesgo cardiovascular. No obstante, ciertos datos genéticos humanos recientes no corroboran este efecto protector de las HDL.[73] En una variante rara recién descrita del receptor depurador BI, el colesterol HDL se eleva, pero el riesgo de CI también.[74] Más aún, las diversas tentativas farmacológicas para aumentar el HDL no han mejorado los resultados cardiovasculares en los estudios clínicos, como se describe a continuación (**v. capítulo 4**). Esta disparidad subraya la importancia de separar los marcadores de riesgo documentados a través de la epidemiología observacional de los factores de riesgo.

Medidas para elevar el colesterol HDL

En los estudios de resultados a gran escala con medidas para elevar el HDL, completados hasta la fecha, no se ha detectado ningún descenso de los episodios clínicos y en algunos se ha observado daño. Así, en los ensayos recientes AIM-HIGH y HPS-THRIVE, la asignación aleatoria de los pacientes de alto riesgo a los suplementos de ácido nicotínico aumentó de manera significativa el colesterol HDL (y también redujo los triglicéridos y el colesterol LDL), pero no desplegó ningún efecto beneficioso sobre las tasas de episodios clínicos.[75,76] De manera análoga, en el ensayo ACCORD, el

fenofibrato redujo los triglicéridos y aumentó el colesterol HDL, pero no redujo de manera significativa los episodios vasculares.[77] En el ensayo Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE), en el que los pacientes con alto riesgo vascular recibieron el inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), se apreció un incremento preocupante e imprevisto de la mortalidad por todas las causas.[78,79] Es posible que parte de este riesgo instantáneo se debiera a efectos al margen de la diana, pero en otros dos grandes estudios con los inhibidores CETP dalcetrapib y evacetrapib tampoco se redujo la tasa de episodios cardiovasculares, a pesar del incremento notable del colesterol HDL y de la disminución del colesterol LDL.[78-81] Así pues, al menos hasta la fecha, el tratamiento farmacológico para elevar el colesterol HDL carece de utilidad y, en el peor de los casos, puede ocasionar daño. El reconocimiento de que un biomarcador como HDL pueda resultar útil en clínica para predecir el riesgo sin pertenecer a los postulados de la vía causal de la enfermedad posee importancia clínica práctica e implicaciones para otros factores emergentes de riesgo, como los que miden la inflamación vascular.

Medidas alternativas frente a lípidos y lipoproteínas

Las partículas LDL poseen una heterogeneidad considerable. Las partículas LDL densas y pequeñas, asociadas a los valores altos de triglicéridos, valores bajos de colesterol HDL, aumento de la inflamación y un riesgo cardiovascular considerablemente elevado representan un escenario común para los enfermos diabéticos. En cambio, las partículas LDL mayores y menos densas aparentemente no se asocian con la misma intensidad a los episodios vasculares agudos. Según los análisis univariables de diversos estudios, las determinaciones de la principal apolipoproteína de las LDL, la apo B, predice mejor el riesgo cardiovascular que el colesterol en la práctica clínica. Sin embargo, en la mayoría de estos estudios se detectó que el colesterol distinto de HDL (definido como el colesterol total menos el colesterol HDL) aporta una información clínica del riesgo, como mínimo tan poderosa como la apo B –observación que no debería sorprender, puesto que el colesterol distinto de HDL se correlaciona de forma muy estrecha con las cifras de apo B–. Más aún, en la mayoría de los estudios se señala que la relación entre el colesterol total y el colesterol HDL sigue representando un elemento predictivo muy poderoso del riesgo, mayor incluso que la relación entre apo B y apo A-I, la apolipoproteína dominante transportada por las HDL. Así pues, pese a que la evidencia favorece a la apo A-I y a la apo B100 en los análisis univariables como marcadores sucedáneos del colesterol HDL y del colesterol LDL, solo hay datos clínicos marginales de que estos análisis mejoren la predicción global del riesgo con respecto a los análisis lipídicos habituales. En un reciente metaanálisis extenso de 37 estudios de cohortes prospectivas de pacientes sin ECV conocida, la adición de datos sobre apo B

booksmedicos.org

y apo A-I mejoró de forma muy ligera la predicción del riesgo.[82] Entre los enfermos tratados con estatinas, las revisiones similares señalan que los valores del colesterol LDL, el colesterol distinto de HDL y la apo B durante el tratamiento se asocian al riesgo de recidiva de los episodios cardiovasculares, si bien el colesterol distinto de HDL mostró el mayor poder asociativo. Esta ventaja relativa posee una importancia clínica desconocida en la práctica actual; entre los enfermos tratados con las estatinas más potentes, los análisis más recientes indican que el colesterol LDL durante el tratamiento predice el riesgo residual, al igual que el colesterol distinto de las HDL, la apo B o la razón lipídica.[83]

Más allá de las determinaciones clínicas habituales del colesterol total, de las LDL y de las HDL (que constituyen, en rigor, la base de las guías actuales para el cribado y disminución de los lípidos), la cantidad de colesterol transportada por las diferentes partículas lipoproteínicas, puede influir en las funciones concretas y varía mucho entre las personas. Por eso, las medidas de la composición lipídica básica y del tamaño de las partículas lipoproteínicas proporcionan una idea mejor para la predicción del riesgo. Varias líneas experimentales han señalado que las pequeñas partículas LDL probablemente son más aterógenas que las grandes y contribuyen, en especial, a la dislipidemia de la diabetes. En la actualidad, diversas técnicas permiten examinar las subcategorías y el tamaño de las partículas LDL. Los estudios de ultracentrifugación con gradiente de densidad y electroforesis en gel con gradiente revelan, de ordinario, que la subcategoría de lipoproteína identifica a los pacientes con más riesgo de CI y ha mostrado el beneficio preferencial del tratamiento hipolipidemiante para aquellos con pequeñas partículas LDL densas, en comparación con grandes partículas LDL. La concentración de partículas LDL, medida por resonancia magnética (RM), se correlaciona con el diámetro de la luz arterial coronaria después del tratamiento estatínico, que predice los futuros episodios vasculares. La concentración de partículas LDL, medida por RM en el Women's Health Study, predijo los episodios vasculares incidentales mejor que el análisis químico convencional del colesterol LDL.[84] En este estudio, sin embargo, los perfiles de las lipoproteínas evaluados a través de RM no evidenciaron ninguna superioridad frente a los análisis convencionales, como el cociente colesterol total/colesterol HDL o el colesterol distinto de HDL. La concentración de partículas HDL, determinadas por RM, también puede augurar el riesgo residual después del tratamiento con estatinas con una magnitud superior al tamaño de las HDL o al colesterol HDL.

Así pues, a pesar de que se siguen acumulando datos para perfeccionar el análisis lipídico, no se sabe todavía si los métodos nuevos de análisis de los lípidos poseen algún valor real añadido frente al cribado convencional de lípidos en la práctica habitual o si deben mantenerse como herramientas especializadas para la investigación y los centros especializados en lípidos. En este sentido, las recomendaciones más recientes de la National Lipid Association aconsejan prudencia cuando se utilice cualquier análisis

booksmedicos.org

booksmedicos.org

novedoso de lípidos entre las personas de riesgo bajo, por más que la concentración de partículas LDL y la de apo B se consideren «razonables» entre los pacientes con un riesgo intermedio. No obstante, la discordancia entre los valores de apo B y colesterol LDL es un elemento pronóstico poderoso de episodios vasculares incidentales, que se correlaciona con la magnitud de la ateroesclerosis subyacente.[85,86] Por todos estos motivos, el análisis de la apo B (o del colesterol distinto de HDL) podrían incluirse en las futuras guías clínicas.[87]

Triglicéridos

Los triglicéridos suelen variar de manera inversa con las HDL. La asociación atractiva entre las HDL y la protección cardiovascular llevó a ajustar el riesgo de los triglicéridos a las HDL y a atenuar la relación. Según este enfoque, los triglicéridos no contribuyen de manera causal a las ECV. Esta visión tradicional se ha visto cuestionada por los recientes datos genéticos humanos y de estudios clínicos. Como ya se ha comentado anteriormente, las variantes genéticas que confieren incrementos de las HDL a lo largo de toda la vida *no* se asocian a una disminución del riesgo cardiovascular. Las diversas intervenciones farmacológicas para elevar el colesterol HDL han fracasado en clínica.

A diferencia de las HDL, los recientes estudios genéticos humanos implican de manera uniforme a los triglicéridos como factor de riesgo causal de las ECV. La lipoproteína lipasa (LPL) ha surgido como regulador clave de la concentración de triglicéridos (TG) en sangre. Esta enzima, asociada a la superficie de las células endoteliales, corta los triglicéridos a partir de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TGRL). Cuando disminuye la función de la LPL, aumentan las concentraciones de TG, debido a la menor depuración de TGRL. Las variantes genéticas que alteran la función de las LPL elevan las concentraciones de TG y se asocian de manera poderosa y uniforme a un mayor riesgo cardiovascular. A la inversa, las variantes que aumentan la actividad de la LPL comportan un menor riesgo cardiovascular. Estas variantes residen en genes que codifican la apolipoproteína CIII, ANGPTL3, ANGPTL4, la Apo A5 y la propia LPL.[88-92]

Las guías siguen recomendando el análisis de los triglicéridos en ayunas, pero gran parte de la utilidad pronóstica de los TG plasmáticos podría derivar de los valores posprandiales. Según esto, algunos investigadores proponen medir los TG fuera del ayuno para predecir el riesgo vascular. Los análisis de TG sirven como biomarcador de las categorías de TGRL que parecen conferir un riesgo cardiovascular. De hecho, el colesterol de TGRL podría mediar en este riesgo aumentado y no los triglicéridos por sí mismos.[93] En los estudios actuales se evalúa la utilidad clínica de diversos análisis de las partículas lipoproteínicas remanentes que podrían resolver algunas de las cuestiones en torno al estudio del riesgo asociado a los triglicéridos. (**Véase también el capítulo 4**.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Medidas para reducir los triglicéridos

La restricción dietética, el ejercicio y la reducción ponderal, tal y como se recomiendan para controlar el colesterol LDL, surten también efecto frente a los triglicéridos. Los preparados autorizados por la FDA para reducir los triglicéridos son los suplementos de ácidos grasos ω-3. En dos grandes estudios actuales, STRENGTH y REDUCE-IT, se evalúan los efectos de distintos preparados de ácidos grados ω-3 sobre los episodios cardiovasculares.[94,95] En el gran estudio Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) sobre pacientes de alto riesgo con anomalía a la glucosa en ayunas o diabetes, el uso de suplementos de ácidos grasos ω-3 redujo los triglicéridos pero no las tasas de los episodios vasculares mayores.[96] A pesar de que en los estudios con fibratos no se alcanzó un descenso significativo de los episodios vasculares con la disminución de los triglicéridos, los análisis de subgrupos llevaron a proponer la hipótesis de que valdría la pena realizar nuevos estudios centrados en pacientes con triglicéridos elevados y cifras reducidas de colesterol HDL.

Por estas razones, las guías actuales no establecen ningún valor recomendado para los triglicéridos, y la reducción farmacológica de estos no se recomienda de forma general, aparte de los casos con alto riesgo de pancreatitis. En vista del estrecho vínculo entre los triglicéridos y factores conocidos de riesgo para la ateroesclerosis (p. ej., valores bajos de colesterol HDL, diabetes no controlada, hipotiroidismo), el hallazgo de cifras de triglicéridos elevadas de una forma intensa y persistente debería incluirse dentro del examen global del riesgo de un sujeto concreto y propiciar el estudio de la causa de esa elevación, incluida la exclusión cuidadosa de causas secundarias como el consumo exagerado de alcohol, una enfermedad renal, el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo o la toma de medicación concomitante como estrógenos, corticoides, ciclosporina e inhibidores de la proteasa. Los estudios genéticos también indican la aportación causal de los triglicéridos a la aterogenia y animan a continuar investigando vías para reducir los triglicéridos.

Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes

La resistencia a la insulina y la diabetes se encuentran entre los principales factores de riesgo cardiovascular (**v.** capítulos 6 y 7). Estos elementos destacan aún más en las poblaciones étnicas minoritarias y en pacientes con otros factores concomitantes de riesgo. La resistencia a la insulina promueve la ateroesclerosis incluso antes de que aparezca una diabetes franca y aumenta de manera independiente el riesgo de aterotrombosis. En el Emerging Risk Factors Collaboration, aun los aumentos pequeños de la glucosa en ayunas comportaron una elevación de la tasa de mortalidad vascular, mortalidad por cáncer y mortalidad distinta de la vascular o del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cáncer[97] (**fig. 1-11**). Estos datos han estimulado el interés por el «síndrome metabólico», un conglomerado de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia acompañado de hipertrigliceridemia, HDL baja, hipofibrinólisis, hipertensión, microalbuminuria, predominio de partículas LDL pequeñas y densas y obesidad central. En una definición armonizada se proponen valores de corte para esta constelación.[98]

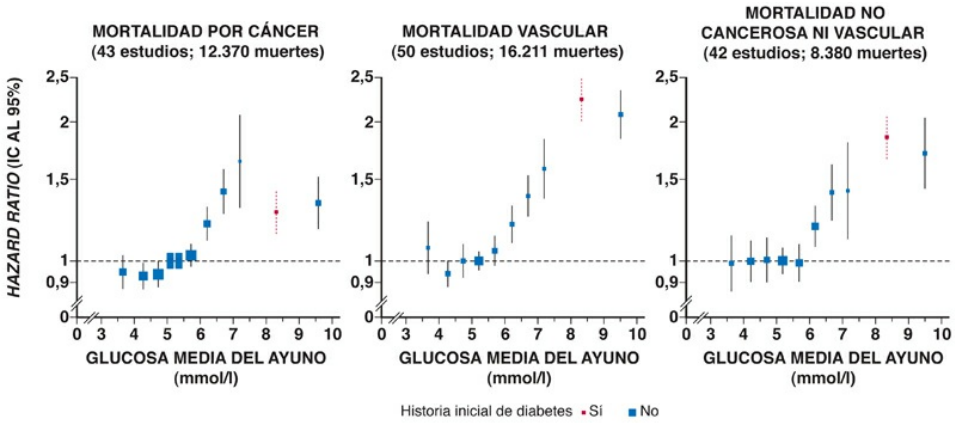


FIGURA 1-11 *Hazard ratio* (razón de riesgos instantáneos) de las causas principales de muerte según los valores basales de la glucosa del ayuno. *IC*, intervalo de confianza. (Tomado de Seshasai SR et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011;364:829.)

Algunos han cuestionado el concepto del síndrome metabólico. Sigue existiendo controversia sobre la resistencia a la insulina como vía fisiopatológica unificadora de todas las manifestaciones del denominado síndrome metabólico, que lo convertiría en un «síndrome» verdadero. Además, aún no se ha resuelto si la coalescencia de factores de riesgo incorporados al concepto del síndrome metabólico aumenta el riesgo más allá de la suma del riesgo atribuible a cada componente. De cualquier modo, en varios estudios se ha documentado que las personas con síndrome metabólico tienen una frecuencia alta de episodios vasculares. La mayoría de las definiciones del síndrome metabólico incluyen la medición de la «obesidad central» y hay mucha evidencia de que el depósito adiposo visceral actúa como motor de la alteración metabólica, incluidos muchos elementos del síndrome metabólico (**v. capítulo 6**). La inflamación también ofrece un concepto unificador que vincula los elementos del síndrome metabólico. Los biomarcadores inflamatorios, como CRPas, podrían permitir la estratificación del riesgo clínico y mejorar el valor pronóstico del síndrome metabólico, y las concentraciones de CRPas que también predicen la diabetes de tipo 2 incidental.[99] Pese a estas controversias, muchos clínicos consideran útil el concepto del síndrome metabólico porque encaja en el perfil de muchos enfermos que acuden a la atención primaria contemporánea.

Aparte de las anomalías metabólicas sistémicas, la hiperglucemia

booksmedicos.org

booksmedicos.org

determina una acumulación de los productos terminales avanzados de la glucación, que se asocian a daño vascular. Los enfermos diabéticos sufren una disfunción vasodilatadora endotelial y, al parecer, una mayor adhesión leucocítica al endotelio vascular, una de las etapas iniciales críticas para la aterogenia. La nefropatía diabética, detectada mediante microalbuminuria, acelera estos procesos adversos. Entre las personas con diabetes no insulinodependiente, la microalbuminuria predice la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Los enfermos diabéticos y prediabéticos también suelen mostrar anomalías de la fibrinólisis endógena. Estos efectos, sumados a la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio (mediada por el óxido nítrico) común a los enfermos diabéticos, contribuyen a la disfunción de las células endoteliales y a la aterogenia acelerada.

Medidas para reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos

Hoy tenemos la suerte de contar con evidencia de que los tratamientos hipoglucemiantes reducen el riesgo cardiovascular (**v.** **capítulo 7**). Las medidas generales, como las implementadas en el estudio Look-AHEAD, no disminuyeron los episodios cardiovasculares tras una mediana de seguimiento de casi 10 años entre pacientes con diabetes conocida, a pesar de aportar muchos otros beneficios.[100] Las medidas generales intensivas, basadas en el adelgazamiento, no redujeron la tasa de episodios cardiovasculares de este grupo, pese a los efectos beneficiosos sobre diversos biomarcadores.[100] Es posible que, en este estudio, las medidas se implementaran excesivamente tarde para modificar el curso de los episodios cardiovasculares de esta población. Es posible también que los efectos sociales influyan en la prevención de la diabetes. La posibilidad de mudarse de un barrio con un grado elevado de pobreza hacia otro con un grado reducido disminuyó tanto la obesidad como la diabetes incidental. A diferencia de lo que ocurre con el descenso lipídico, las medidas quirúrgicas en la diabetes y para la prevención de la diabetes han resultado, en algunas ocasiones, mejores que las médicas (**v.** **capítulo 6**).

Ácido acetilsalicílico para la prevención primaria

El tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico proporciona de forma clara y uniforme un beneficio neto sustancial a las personas con alto riesgo de episodios secundarios a una ECV conocida. Los primeros metaanálisis de la Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration revelaron un descenso significativo de la mortalidad y de los episodios cardiovasculares no mortales entre aquellos que habían presentado con anterioridad IM, ictus, cirugía de revascularización coronaria, angioplastia, cirugía vascular periférica o angina de pecho.[101] Las dosis superiores a 75 mg/día proporcionaron un beneficio

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sistemático frente a los episodios vasculares y no se advirtió una tendencia hacia un mayor beneficio con las dosis más altas. Por debajo de 75 mg, se detectó una reducción atenuada y no significativa del riesgo de tan solo 15%, aunque solo en tres estudios se había administrado este tipo de dosis. En la revisión actualizada más reciente de ATT, de 2009, se incluyeron 16 estudios de prevención secundaria, en los que se comparó el tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico frente al control en 17.000 sujetos de alto riesgo con un total de 3.306 episodios vasculares graves (IM, ictus o muerte de origen vascular). Se corroboraron las conclusiones previas sobre la prevención secundaria y se señaló que el ácido acetilsalicílico comporta un descenso estadísticamente significativo del 19% de cualquier episodio vascular grave, del 31% de los IM no mortales, del 20% de los episodios mayores de CI y del 19% de todos los ictus. En términos absolutos, las tasas de beneficio absoluto del ácido acetilsalicílico frente al control fueron estas: 6,7 frente al 8,2% para los episodios vasculares graves al año; 2,08 frente al 2,54% para el total de ictus, y 4,3 frente al 5,3% para los episodios coronarios. Se observó un incremento no significativo de ictus hemorrágicos. La disminución de los episodios vasculares graves resultó similar para hombres y mujeres. Así pues, el tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria aporta un beneficio neto sustancial y el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico se aconseja, a menos que exista alguna contraindicación importante. Ante un riesgo alto de sangrado cabe considerar la profilaxis gastrointestinal con inhibidores de la bomba protónica. El empleo de otros antiagregantes con eficacia probada, como el clopidogrel, se limitaría a los enfermos con alergia o intolerancia al ácido acetilsalicílico, aquellos con síndrome coronario agudo, endoprótesis o que reciben anticoagulantes.

La utilidad del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de las ECV no está tan clara.[101] El balance de efectos beneficiosos frente al riesgo de hemorragia no es tan nítido, porque los enfermos sin manifestaciones de ECV presentan un riesgo absoluto más bajo de episodios cardiovasculares y, en consecuencia, un menor beneficio absoluto, mientras que el riesgo de los efectos adversos mayores (p. ej., sangrado) es idéntico. En el metaanálisis actualizado de la ATT Collaboration de 2009 también se incluyeron seis estudios de prevención primaria sobre tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, frente a un control, entre 95.000 sujetos con un riesgo medio bajo que experimentaron 3.554 episodios vasculares graves.[102] El uso del ácido acetilsalicílico se asoció a un descenso estadísticamente significativo del 12% de cualquier episodio vascular grave (0,51% con ácido acetilsalicílico frente al 0,57% con el control cada año), debido sobre todo a la reducción significativa del 23% de los IM no mortales (0,18 frente al 0,23% al año). Los efectos netos sobre la mortalidad vascular y el total de ictus no alcanzaron significación estadística. Hubo un descenso del 14% en el riesgo de ictus isquémicos y un aumento del 32% en el riesgo de ictus hemorrágicos (0,04 frente al 0,03% al año), rozando ambos la significación estadística. Como ocurre con la prevención secundaria, el ácido acetilsalicílico aumentó de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

manera significativa, un 54% (0,1 frente al 0,07% al año), el riesgo de sangrado gastrointestinal y extracraneal importante, en comparación con el control.

En 2016, el USPSTF publicó un resumen actualizado de su revisión sistemática sobre la evidencia del uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de las ECV[103] (**fig. 1-12**). En esta revisión se respaldaron los resultados previos al mostrar un descenso estadísticamente significativo del 22% en los IM no mortales, un beneficio significativo limítrofe del 6% sobre la mortalidad total y un beneficio no significativo del 5% sobre los ictus no mortales, así como un beneficio no significativo del 6% sobre la mortalidad cardiovascular. Los efectos observados sobre los IM no mortales y todos los ictus persistieron con dosis diarias de 100 mg o menos; el beneficio se advirtió en los primeros 5 años desde el inicio del tratamiento y prosiguió con su uso activo.

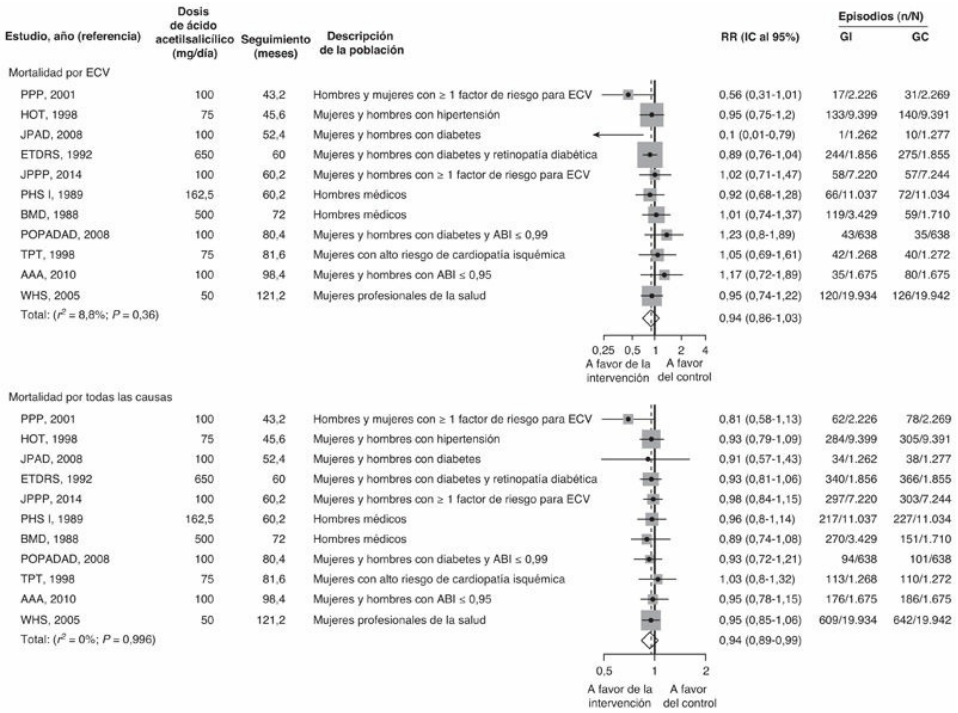


FIGURA 1-12 Efectos del ácido acetilsalicílico sobre la mortalidad por enfermedad cardiovascular *(ECV)* y por todas las causas. *AAA,* Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; *ABI,* índice maleolobraquial; *BMD,* British Male Doctors Trial; *ETDRS,* Early Treatment Diabetic Retinopathy; *GC,* grupo de control; *GI,* grupo de intervención; *HOT,* Hypertension Optimal Treatment; *JPAD,* Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes; *JPPP,* Japanese Primary Prevention Project; *PHS,* Physicians' Health Study; *POPADAD,* Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; *PPP,* Primary Prevention Project; *RR,* riesgo relativo; *TPT,* Thrombosis Prevention Trial; *WHS,* Women's Health Study. (Tomado de Guirguis-Blake JM et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2016;164(12): 804-13.)

El sangrado es el principal problema conocido del ácido acetilsalicílico y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una consideración esencial al examinar la relación más probable entre riesgo y beneficio en prevención primaria.[104] En una revisión sistemática del riesgo de sangrado con el ácido acetilsalicílico se señaló que, en los estudios de prevención de las ECV, aun las dosis muy bajas de ácido acetilsalicílico (≤ 100 mg al día) se asociaban a un incremento estadísticamente significativo de hemorragias digestivas importantes del 58% y a un incremento no significativo del 27% de los episodios más raros de ictus hemorrágicos. El riesgo de sangrado se mantuvo constante a lo largo del uso del ácido acetilsalicílico. Las tasas basales absolutas de sangrado difirieron según la edad, el sexo y los factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, tabaco e hipertensión, así como en función de los antecedentes de hemorragia digestiva alta o de úlcera péptica. Existe una aplicación útil para el móvil, «Aspirin-Guide», que permite al clínico calcular el número necesario para tratar y el número necesario para producir daño con ácido acetilsalicílico para la prevención primaria; la aplicación ayuda a la toma compartida de decisiones con los pacientes.[105]

Tres variables merecen especial mención al examinar la eficacia del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de la ECV: diabetes, sexo y edad. En el metaanálisis actualizado de la ATT de 2009[102] se incluyeron seis estudios de prevención primaria, en el que los pacientes diabéticos constituyeron subgrupos de entre la población del estudio, así como tres estudios adicionales de prevención primaria en los que solo se reclutó a enfermos diabéticos. Los análisis agrupados de subgrupos no revelaron ninguna modificación del efecto del ácido acetilsalicílico sobre las variables cardiovasculares en virtud de la diabetes, ni para la prevención primaria ni para la secundaria. En los tres estudios de prevención primaria sobre pacientes diabéticos –Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) y Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD)– no se apreciaron efectos significativos del ácido acetilsalicílico. En un metaanálisis reciente[106] de pacientes diabéticos tampoco se encontraron diferencias significativas entre el ácido acetilsalicílico y placebo a la hora de prevenir la mortalidad total, los episodios ateroescleróticos individuales, el sangrado, la hemorragia digestiva o el ictus hemorrágico. En dos estudios actuales sobre el uso de ácido acetilsalicílico por pacientes diabéticos –Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D) y A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)– se ofrece información adicional relativa al perfil de seguridad y beneficio del ácido acetilsalicílico para los enfermos diabéticos. En el estudio ACCEPT-D se examinará además si el ácido acetilsalicílico ofrece un beneficio añadido a los pacientes que también reciben estatinas.[107,108]

En cuanto a la posible modificación del efecto según el sexo y la edad, el ácido acetilsalicílico se ha mostrado eficaz para la prevención secundaria de las ECV de hombres y mujeres. Sin embargo, la eficacia del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria sigue resultando incierto.[109] En el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

amplio Women's Health Study se halló que el ácido acetilsalicílico reducía de manera significativa el riesgo de todos los ictus y de los ictus isquémicos. Aunque el ácido acetilsalicílico no disminuyó el riesgo global de IM, con el ácido acetilsalicílico se apreció un descenso significativo de los IM entre las mujeres mayores de 65 años.[101] Este dato contrastó con la reducción significativa de los IM en los hombres del Physicians' Health Study y la ausencia de beneficios sobre los ictus.[101] Más aún, en los análisis del USPSTF de 2016[103] se concluyó que no hay una evidencia sólida de que el sexo modifique el efecto del ácido acetilsalicílico en prevención primaria. En este informe se concluyó además que, de acuerdo con los análisis de los limitados datos de subgrupos, la evidencia más sólida de diferencias entre los subgrupos se debió al mayor efecto sobre los IM de los grupos de más edad.[103] No obstante, en un reciente estudio para la prevención primaria de las ECV de pacientes japoneses de 60 o más años con factores de riesgo ateroesclerótico, que recibieron dosis bajas de ácido acetilsalicílico, no se observó ningún beneficio sobre el riesgo de la variable combinada pero sí una disminución del riesgo de IM no mortales.[110] En un gran estudio actual (Aspirin in Reducing Events in the Elderly [ASPREE]) se aportará más información sobre este tema. En otro estudio actual (A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enteric-Coated Acetylsalicylic Acid in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease [ARRIVE]) se investigará la prevención primaria de sujetos con un riesgo moderado o más alto de ECV.[111,112]

Otro dato más, los análisis del seguimiento a largo plazo de estudios aleatorizados de prevención primaria y secundaria de los episodios vasculares con la toma diaria de ácido acetilsalicílico, se advirtió un efecto beneficioso sobre el cáncer.[104] En conjunto, la revisión reciente de la evidencia sistemática[113] no aportó ningún beneficio significativo de las dosis bajas y prolongadas de ácido acetilsalicílico sobre la mortalidad total por cáncer y la incidencia total del cáncer. Sin embargo, la evidencia señala el descenso significativo en la incidencia de cáncer colorrectal después del estudio, disminución que comienza 5 o incluso 10 o más años después, así como un descenso significativo de la mortalidad por cáncer colorrectal a los 20 años. Ante los peligros conocidos del ácido acetilsalicílico, la adopción generalizada de este fármaco para la quimioprofilaxis del cáncer exigiría una ponderación individual de riesgos y beneficios.[114]

En conjunto, los datos actuales no revelan un beneficio neto claro de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de las ECV,[115] a diferencia de la relación beneficio-riesgo conocida en la prevención secundaria. La FDA no ha aprobado el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria, a diferencia de lo que sucede con la secundaria. La declaración con las recomendaciones sobre el uso de ácido acetilsalicílico de USPSTF de 2016 se incluye para la prevención primaria, tanto de las ECV como del cáncer colorrectal.[115] Esta recomendación actualiza la de la Task

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Force de 2009 para la prevención primaria de las ECV con ácido acetilsalicílico y la recomendación de 2007 sobre el uso de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroides (AINE) para prevenir el cáncer colorrectal. A diferencia del informe anterior, que ofrecía guías separadas para hombres y mujeres, en la declaración actualizada, sin diferencias entre sexos, se recomienda empezar a tomar dosis bajas de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de las ECV y del cáncer colorrectal de todo adulto de 50 a 59 años con un riesgo cardiovascular a los 10 años del 10% o más, sin un riesgo aumentado de sangrado, con unas esperanzas mínimas de vida de 10 años y con voluntad para la toma diaria de dosis bajas de ácido acetilsalicílico durante, al menos, 10 años. La decisión de iniciar la prevención de las ECV y del cáncer colorrectal de adultos de 60 a 69 años con ácido acetilsalicílico se individualizará entre aquellos con un riesgo a los 10 años del 10% o mayor. La evidencia actual no permite evaluar el balance entre riesgo y beneficio de la prevención primaria con ácido acetilsalicílico de las ECV y del cáncer entre las personas menores de 50 o con una edad de 70 años o más. Las demás guías ofrecen recomendaciones diversas (**tabla 1-1**).[101]

Tabla 1-1

Resumen de las recomendaciones de las guías para el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico como prevención primaria de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVAE)

U. S. Preventive Services Task Force, 2016

Uso de ácido acetilsalicílico por adultos de 50-59 años de edad con un riesgo de ECVAE a los 10 años ≥ 10%, sin un riesgo aumentado de sangrado, con esperanzas de vida ≥ 10 años y con voluntad para tomar ácido acetilsalicílico durante ≥ 10 años

Individualizar la decisión para adultos de 60-69 años con un riesgo de ECVAE a los 10 años del 10%, sin un riesgo aumentado de sangrado, con esperanzas de vida ≥ 10 años y con voluntad de tomar ácido acetilsalicílico durante ≥ 10 años

Ninguna recomendación para los adultos < 50 años o ≥ 70 años de edad

U. S. Preventive Services Task Force, 2009

Uso de ácido acetilsalicílico si el beneficio potencial excede del riesgo de hemorragia digestiva

Hombres

Edad de 45-59 años con riesgo de CI a los 10 años ≥ 4%
Edad de 60-69 años con riesgo de CI a los 10 años ≥ 9%
Edad de 70-79 años con riesgo de CI a los 10 años ≥ 12%

Mujeres

Edad de 55-59 años con riesgo de ictus a los 10 años ≥ 3%
Edad de 60-69 años con riesgo de ictus a los 10 años ≥ 8%
Edad de 70-79 años con riesgo de ictus a los 10 años ≥ 11%

American Diabetes Association, 2016

Uso de ácido acetilsalicílico, en dosis de 75 a 162 mg/día, por personas con diabetes sin un riesgo aumentado de sangrado y con un riesgo de ECVAE a los 10 años > 10% (incluida la mayoría de hombres y mujeres ≥ 50 años con diabetes y con ≥ 1 de los demás factores de riesgo ECVAE)

Individualizar para adultos con diabetes < 50 años y varios factores de riesgo ECVAE (riesgo de ECVAE a los 10 años: 5-10%)

NO recomendado para adultos con diabetes y un riesgo ECVAE bajo (riesgo a los 10 años < 5%)

American College of Chest Physicians, 2012

Propuesta de uso de ácido acetilsalicílico por adultos ≥ 50 años

booksmedicos.org

booksmedicos.org

European Society of Cardiology, 2012

No recomendado

American Heart Association, 2011

Se puede utilizar por mujeres ≥ 65 años si se controla la presión arterial y el beneficio sobrepasa el riesgo
Parece razonable su uso por mujeres < 65 años para la prevención del ictus isquémico
No se recomienda a mujeres < 65 años para la prevención del infarto de miocardio

Canadian Cardiovascular Society, 2011

Consideración solo en circunstancias especiales (el riesgo de CI es alto y el riesgo de sangrado es bajo)
No se recomienda el uso sistemático

CI, cardiopatía isquémica.

Datos tomados de Mora S, Manson JE. Aspirin for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: advances in diagnosis and treatment. JAMA Intern Med. 2016;176:1195–1204.

La diabetes, por sí sola, no califica para el tratamiento con ácido acetilsalicílico. La declaración de la American Diabetes Association[116] de 2016 respalda la última declaración consensuada por la AHA, ACC Foundation y American Diabetes Association[117] y recomienda considerar las dosis bajas de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de las ECV en los pacientes con diabetes de tipo 1 o de tipo 2 que muestren un riesgo de ECV a los 10 años del 10%, como mínimo, y no manifiesten ningún riesgo aumentado de sangrado. Este grupo se compone de hombres y mujeres con una edad mínima de 50 años y diabetes y con, al menos, otro factor mayor de riesgo de ECV. El ácido acetilsalicílico no se aconseja a los adultos con diabetes mellitus y un riesgo bajo (< 50 años sin ningún factor adicional de riesgo ateroesclerótico cardiovascular).

Medidas para aumentar el uso adecuado de ácido acetilsalicílico

En un análisis de NHANES de 2011-2012 se examinó el uso del ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria y primaria de las ECV.[118] Los sujetos que refirieron haber sido diagnosticados por su médico de ictus e IM se consideraron aspirantes a la prevención secundaria. Entre la población de prevención secundaria, el 75,9% declaró que tomaba ácido acetilsalicílico por prescripción médica y, de estos, el 89,9% seguía el tratamiento. Los sujetos sin diagnóstico previo de ECV se consideraron aspirantes a la prevención primaria y fueron clasificados en las categorías de riesgo alto o bajo en función de que el índice de riesgo de Framingham de CI a los 10 años resultara mayor que el 10% o igual o menor que el 10%. Entre aquellos sin el diagnóstico previo de ECV, el 22,5% fueron asignados a la categoría de alto riesgo: de estos, el 40,9% indicaron que el médico les había prescrito ácido acetilsalicílico y el 79% cumplían la prescripción. Entre aquellos de riesgo bajo, el 26% refirieron que el médico les había prescrito ácido acetilsalicílico y, de ellos, el 76,5% cumplían. Entre los sujetos de alto riesgo, los predictores

booksmedicos.org

booksmedicos.org

significativos de las recomendaciones médicas (indicadas por el paciente) sobre el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria comprendían la edad, la raza y el estado del seguro médico; entre aquellos de la categoría de bajo riesgo, los factores identificados fueron la edad y el estado del seguro médico, así como la obesidad y los estudios. Estos resultados indican que el grado objetivo de riesgo y el riesgo subsiguiente de ECV futuras no llevaron a recomendar el ácido acetilsalicílico.

Es posible que las herramientas de apoyo a las decisiones clínicas ayuden a los médicos a reconocer a los pacientes de riesgo. El análisis de la seguridad de la prevención primaria con ácido acetilsalicílico exige una valoración individualizada de los beneficios previsibles del tratamiento sobre las ECV y del riesgo esperado de sangrado. En el USPSTF de 2016 se empleó una calculadora proveniente de ecuaciones agrupadas de las cohortes de ACC/AHA para predecir el riesgo del primer episodio cardiovascular ateroesclerótico confirmado a los 10 años. En la actualidad, esta es la única calculadora, con una validación interna, que indica el riesgo en forma de una combinación de episodios cerebrovasculares y coronarios (versión en línea de la calculadora: http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/). No existe ninguna herramienta validada que prediga el riesgo de sangrado. Se están explorando otras modalidades originales y novedosas para ayudar a los médicos a examinar la relación riesgo-beneficio del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de las ECV. Así, la Aspirin-Guide[105] mencionada con anterioridad es una herramienta personalizada para la suma compartida de decisiones que incorpora información sobre los factores de riesgo del paciente para calcular el índice de riesgo de episodios cardiovasculares ateroescleróticos a los 10 años (índice ECVAS de ACC/AHA), así como el índice del riesgo de sangrado (www.aspiringuide.com; aplicación gratuita para el móvil: https://appsto.re/us/emRMcb.i). Sin embargo, en este momento, el examen del balance entre el riesgo basal de sangrado frente a los beneficios cardiovasculares y la recomendación del ácido acetilsalicílico en dosis bajas para la prevención primaria de las ECV constituyen una evaluación cualitativa.

Base conceptual de la «polipíldora»

En contraposición con las medidas que modifican por separado la función plaquetaria y reducen la PA y el colesterol, ha surgido en la intervención preventiva una tendencia hacia el uso de las «polipíldoras». Estos preparados podrían contener, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ácido fólico, una estatina y diversos antihipertensivos. El uso de polipíldoras en prevención secundaria brinda ventajas teóricas, sobre todo en los países en desarrollo, donde una sola intervención poco costosa mejoraría la atención con un coste reducido y posiblemente podría introducirse por profesionales de la salud formados sin un diploma médico. En el Indian Polycap Study se comprobó este tipo de beneficio: un único preparado combinado redujo de manera significativa la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

PA y los lípidos, y mejoró el cumplimiento global de la medicación.[119]

No obstante, en prevención primaria son pocos los supuestos de la polipíldora que han resistido las pruebas de verificación de hipótesis. En cuanto a la selección de los fármacos, en los estudios aleatorizados se ha comprobado que el ácido fólico no reduce las tasas de episodios y que el ácido acetilsalicílico podría proporcionar un beneficio neto solo a aquellos con el máximo riesgo. Además, la observancia de estos regímenes de polipíldoras ha resultado menor de la prevista y el cribado «exclusivo por edades» ha sido reemplazado por el «cribado del riesgo absoluto».[120] Aún más importante, no se ha demostrado que los efectos de los distintos tratamientos resulten aditivos, según se imaginaba. En la HOPE-3 de polipíldoras sobre 12.075 participantes con riesgo intermedio, el beneficio observado, en comparación con un placebo, tras agregar dos antihipertensivos a la rosuvastatina (10 mg) (HR,0,71; IC al 95%, 0,56-0,9) no alcanzó una significación mayor que el de la rosuvastatina (10 mg) sola (HR, 0,74; IC al 95%, 0,6-0,93).[121] Ante esta magnitud de descenso del riesgo relativo, considerablemente menor que la observada en el estudio comparable JUPITER (en el que se utilizaron 20 mg de rosuvastatina al día en lugar de 10 mg al día), el tratamiento estatínico de intensidad moderada o alta (sin ningún reparado añadido) podría también resultar una «polipíldora» óptima[122] (**fig. 1-13**).

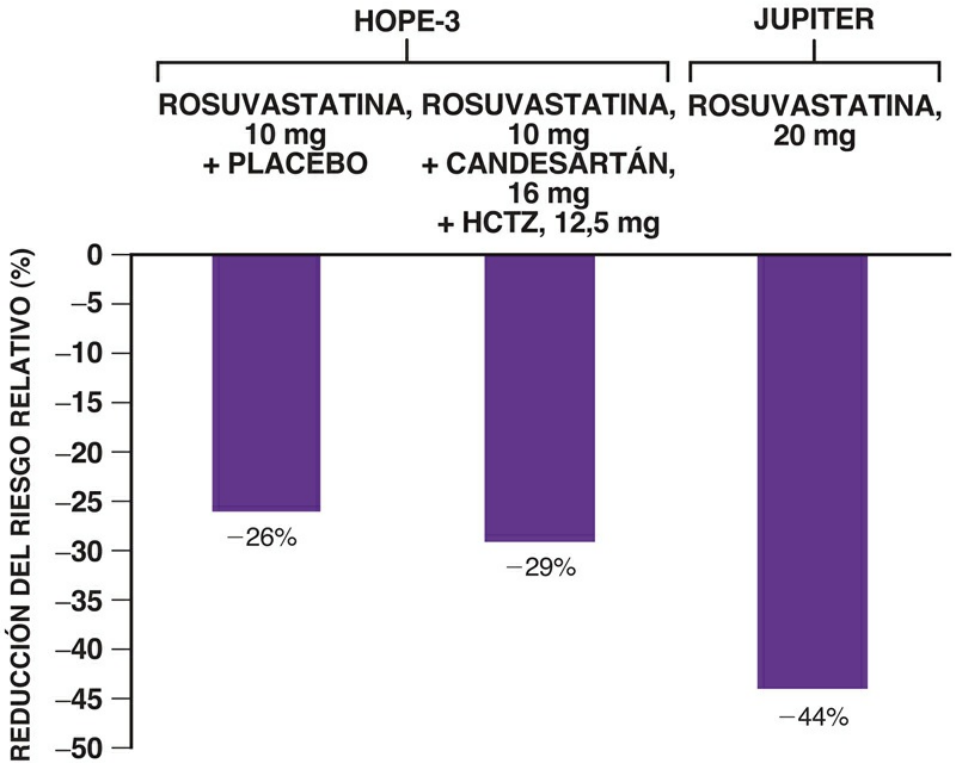


FIGURA 1-13 Monoterapia con estatina frente al concepto de «polipíldora». Esta figura representa el descenso del riesgo relativo con 10 mg de rosuvastatina sola *(izquierda)*, la combinación de 10 mg de rosuvastatina más 16 mg de candesartán más 12,5 mg de hidroclorotiacida *(HCTZ) (centro)* (datos tomados del Heart

booksmedicos.org

Outcomes Prevention Evaluation [HOPE] 3 trial) y 20 mg de rosuvastatina sola (tomado de Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; JUPITER, *right*). (Tomado de Ridker PM. Is statin monotherapy the perfect polypill? Circulation 2016;134[2]:91-3.)

booksmedicos.org

Marcadores no convencionales del riesgo e intervenciones asociadas

A pesar de la importancia de los lípidos sanguíneos, la mitad de todos los IM afecta a personas sin una hiperlipidemia manifiesta y casi una cuarta parte se da sin que concurran otros factores de riesgo vasculares clásicos importantes. Este hecho desafía algunas cuestiones básicas de los programas actuales para la detección del riesgo y la prevención de las enfermedades. Así pues, no debe sorprender que gran parte de la investigación reciente se haya centrado en identificar y evaluar nuevos marcadores del riesgo ateroesclerótico.

El médico, cuando examina cualquier marcador novedoso de riesgo como posible herramienta original de cribado, se debe plantear: 1) si se trata de un análisis estandarizado y reproducible del biomarcador en cuestión; 2) si existe una serie uniforme de estudios prospectivos, en los que se haya demostrado que ese parámetro predice el riesgo futuro; 3) si el nuevo marcador añade algo al valor predictivo del cribado lipídico; 4) si existe evidencia de que ese nuevo marcador aporte algo a los índices de predicción global del riesgo, como el del Framingham Heart Study, y 5) si el conocimiento de ese biomarcador facilitaría una intervención probada que redujera el riesgo y que, de otra manera, no se aplicaría al paciente. Sigue una descripción de algunos ejemplos de estos requisitos epidemiológicos: CRPas y otros marcadores de inflamación, Lp(a) y homocisteína. Los médicos deben también contemplar la magnitud relativa de los marcadores nuevos en función de la predicción del riesgo, sobre todo, en comparación con el cribado lipídico.

Proteína C reactiva de alta sensibilidad

La inflamación caracteriza todas las fases de la aterotrombosis y proporciona un eslabón fisiopatológico crítico entre la formación de la placa y la rotura aguda, que determina la obstrucción y el infarto. Las citocinas inflamatorias, como IL-1 o el factor de necrosis tumoral (TNF), implicadas en la aterogenia fomentan la expresión de la citocina mensajera IL-6, que puede trasladarse desde los focos de inflamación hasta el hígado y cambiar el programa de síntesis de proteínas para producir la respuesta de la fase aguda.

En la práctica clínica, el biomarcador mejor estudiado y más fácil de aplicar de este proceso inflamatorio es el reactante de fase aguda CRP. La CRP, compuesta por cinco subunidades de 23 kDa, es un miembro circulante de la familia de pentraxinas e interviene en la respuesta inmunitaria innata humana. De acuerdo con más de 50 cohortes prospectivas a gran escala de todo el mundo, la CRP, medida con análisis de alta sensibilidad (CRPas), predice de manera independiente los IM, los ictus, la enfermedad arterial periférica y la muerte súbita cardíaca entre personas aparentemente sanas,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

incluso si los valores del colesterol LDL se encuentran bajos.[123] En un amplio metaanálisis, el riesgo instantáneo multivariable asociado a la CRPas sobrepasó, en el mejor de los casos, el asociado a la PA o al colesterol y la CRPas aportó un incremento del estadístico C a la hora de predecir los episodios de CI futuros, de magnitud prácticamente idéntica a la del colesterol total o el colesterol HDL[124,125] (**fig. 1-14**). La CRPas añade información pronóstica para todos los valores de colesterol LDL y para todos los niveles de riesgo determinados con el índice de riesgo de Framingham.

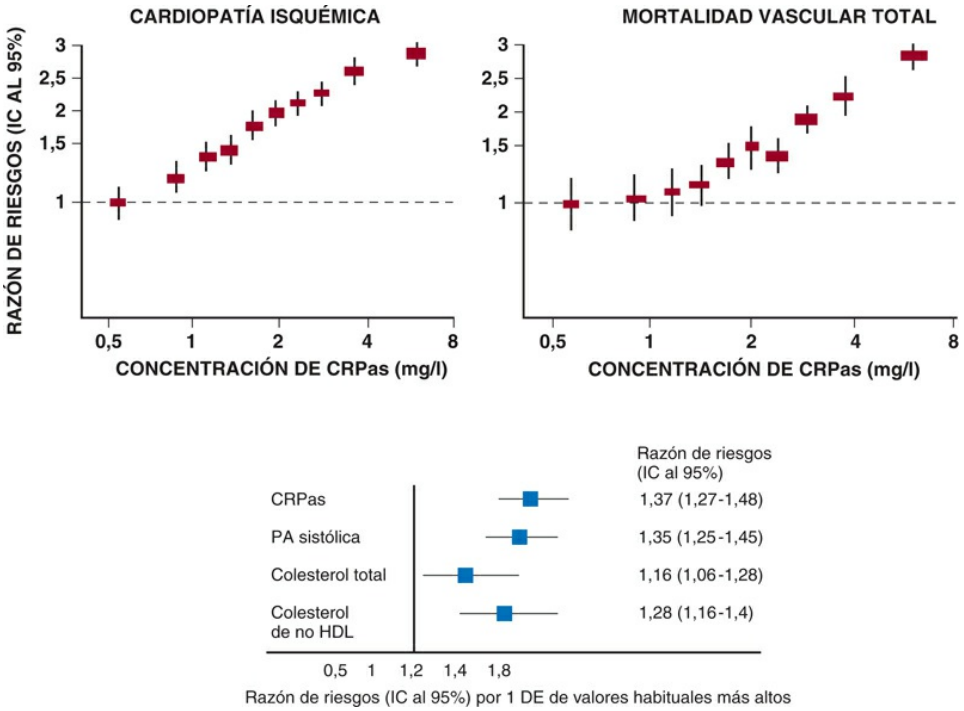


FIGURA 1-14 Capacidad predictiva de la proteína C reactiva de alta sensibilidad *(CRPas)* en prevención primaria. Este metaanálisis ilustra la relación entre la concentración de CRPas de sujetos sanos y la cardiopatía isquémica y muerte de origen vascular incidentales *(arriba)*, así como el riesgo asociado a un incremento de una desviación estándar *(DE)* de la CRPas en comparación con un cambio comparable de la presión arterial *(PA)* o del colesterol total *(abajo)*. (Tomado de Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. J Am Coll Cardiol 2016;67[6]:712-23.)

La AHA y los CDC iniciaron la primera guía para el uso de los valores de CRPas en la práctica clínica en 2003. De forma resumida, los valores de CRPas inferiores a 1, entre 1 y 3 y superiores de 3 mg/l se deben interpretar como un riesgo vascular relativo bajo, moderado y alto, respectivamente, si se examinan junto con los marcadores tradicionales de riesgo (**fig. 1-15**). La aplicación al Framingham Heart Study ha corroborado este hallazgo esencial.[126] El cribado de la CRPas se debe realizar como parte de la evaluación global del riesgo a discreción del médico. Si bien la CRPas predice el riesgo en todo el espectro de la población, es probable que resulte más útil para los pacientes con un riesgo intermedio –es decir, aquellos con tasas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

previsibles de episodios del 7,5 al 20% a los 10 años–. Las guías actuales de AHA/ACC indican que el uso de la CRPas para la toma de decisiones acerca del tratamiento estatínico resulta incierto. Todo valor de CRPas superior a 8 mg/l puede representar una respuesta de fase aguda causada por una enfermedad inflamatoria subyacente o una infección intercurrente y obliga a repetir el análisis al cabo de 2 a 3 semanas. Como los valores de CRPas poseen una estabilidad duradera, equivalente a la de los factores de riesgo tradicionales, su variación circadiana es mínima y no dependen del estado prandial, se puede proceder a su cribado ambulatorio al tiempo que se analiza el colesterol.

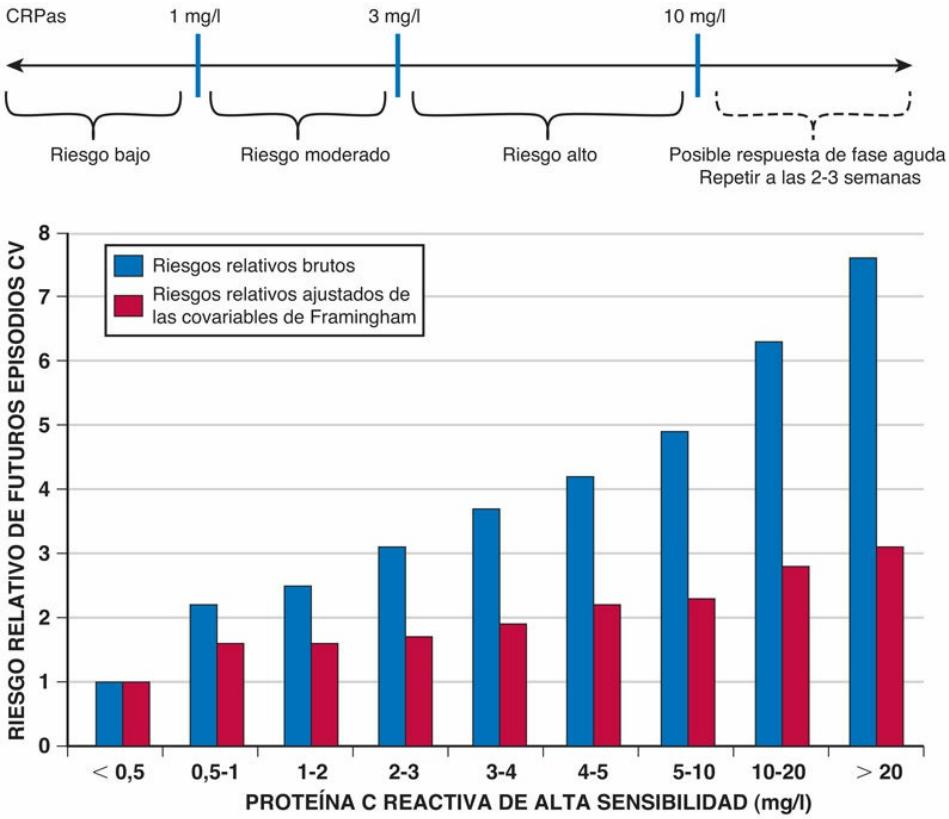


FIGURA 1-15 Interpretación clínica de los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad *(CRPas)* para la predicción del riesgo cardiovascular *(CV).* La CRPas guarda una relación lineal con el riesgo cardiovascular en un amplio intervalo. Las *barras azules* indican los riesgos relativos brutos, y las *barras rojas,* los riesgos relativos ajustados a los factores de riesgo de Framingham. (Tomado de Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. J Am Coll Cardiol 2016;67[6]:712-23.)

En la práctica clínica, muchos médicos actuales analizan la CRPas y los antecedentes familiares como parte de la predicción global del riesgo. El índice de riesgo de Reynolds para hombres y mujeres (herramienta gratuita) facilita este proceso (www.reynoldsriskscore.com). En varias cohortes independientes, el índice de riesgo de Reynolds ha proporcionado una discriminación y calibración superiores al índice de riesgo de Framingham o

booksmedicos.org

booksmedicos.org

a las ecuaciones actuales de cohortes agrupadas de AHA/ACC.[126,127] Los valores de CRPas superiores a 3 mg/l también predicen los episodios coronarios recidivantes, las complicaciones trombóticas de la angioplastia, la evolución desfavorable de la angina inestable y las complicaciones vasculares después de la cirugía de revascularización.

Todos estos datos respaldan el concepto de que la inflamación desempeña una misión esencial en el proceso aterotrombótico. Además, la CRPas posee utilidad pronóstica en los casos de isquemia aguda, aun sin elevación de la troponina, es decir, una mayor inflamación en el momento del ingreso hospitalario puede determinar la rotura subsiguiente de la placa. Estos datos permiten explicar por qué las personas con CRPas alta obtienen un mayor beneficio de las intervenciones radicales, en comparación con aquellos con valores bajos de CRPas. Este marcador también se asocia a episodios vasculares y episodios de isquemia de pacientes con isquemia con arterias coronarias de aspecto angiográfico normal, lo que llevó a pensar en la participación de la inflamación en la función microvascular coronaria.[128]

Los valores de CRPas se correlacionan solo de forma discreta con la enfermedad ateroesclerótica de base, determinada por el espesor de las capas íntima y media de la carótida o por la calcificación coronaria. Esta observación revela que la CRPas no solo refleja la presencia de enfermedad subclínica, sino que, además, indica una mayor propensión a la rotura de la placa, la trombosis o ambas. Los datos de autopsia respaldan esta hipótesis: los valores altos de CRPas son más frecuentes entre los pacientes con una placa con rotura franca que entre aquellos con enfermedad erosiva o que fallecieron de causa no vascular. Los valores elevados de CRPas no solo predicen los episodios cardiovasculares sino también el comienzo de la diabetes de tipo 2, quizá porque la concentración de CRPas se correlaciona con varios componentes del síndrome metabólico, entre ellos algunos que resultan difíciles de medir en la práctica clínica, como la sensibilidad a la insulina, la disfunción endotelial y las anomalías de la fibrinólisis.

Medidas de prevención primaria para los pacientes con elevación de CRPas

Como ocurre con el colesterol LDL elevado, la dieta, el ejercicio y la abstinencia del tabaco son las medidas iniciales que se deben aplicar a las personas con una CRPas alta. Toda CRPas alta supone, como mínimo, una motivación importante para modificar los hábitos de vida, sobre todo de las personas desconocedoras del riesgo al no presentar hiperlipidemia. En este sentido, las dos intervenciones que redujeron de manera probada el riesgo vascular en el estudio mediterráneo PREDIMED, los frutos secos y el aceite de oliva, disminuyen los valores de CRPas.[129]

Más allá de las medidas generales, el uso de estatinas para reducir el riesgo vascular de los sujetos con CRPas alta, incluso si el colesterol LDL está bajo, representa un cambio fundamental en las estrategias de tratamiento para

booksmedicos.org

booksmedicos.org

prevenir las ECV. Aún más importante, en el estudio JUPITER de hombres y mujeres aparentemente sanos con cifras de colesterol LDL inferiores a 130 mg/dl, que corrían un riesgo más alto por sus valores de CRPas de 2 mg/l o más, el uso de rosuvastatina redujo un 44% la variable principal del estudio, es decir, la totalidad de episodios vasculares ($P < 0{,}000001$), un 54% los IM ($P = 0{,}0002$), un 48% los ictus ($P = 0{,}002$), un 46% la necesidad de revascularización arterial ($P < 0{,}001$) y un 20% la mortalidad por todas las causas ($P = 0{,}02$). Todos los subgrupos preespecificados en JUPITER se beneficiaron de manera significativa de las estatinas, incluso los considerados previamente de «bajo riesgo», como las mujeres, los no fumadores, aquellos sin síndrome metabólico y aquellos con un índice de Framingham inferior al 10%. Desde la perspectiva de la política de salud pública, el número de personas que fue necesario tratar (NNT) durante 5 años en JUPITER resultó tan solo de 25, valor menor que el NNT comparable durante 5 años asociado al tratamiento de la hiperlipidemia o de la hipertensión en prevención primaria. Según otro análisis preespecificado, la rosuvastatina redujo un 43% las tromboembolias venosas incidentales, resultado clínico relevante y observación esencial sobre los efectos pleótropos de las estatinas.[130,131] Como se describió con anterioridad, estos beneficios vasculares superan el pequeño riesgo instantáneo de diabetes asociada a la administración de estatinas.

En el estudio JUPITER también se comprobó que la obtención de valores bajos, *tanto* de colesterol LDL *como* de CRPas, tras el inicio del tratamiento estatínico podría maximizar las medidas profilácticas, al menos con las estatinas. Dentro de la cohorte JUPITER, aquellos que no solo disminuyeron el colesterol LDL hasta menos de 70 mg/dl sino que también disminuyeron la CRPas hasta menos de 1 mg/l experimentaron una reducción del riesgo del 80%.[131] Esta observación efectuada en el entorno de prevención primaria amplía las investigaciones previas sobre prevención secundaria de alto riesgo y demuestra el beneficio del descenso tanto del colesterol LDL como de la CRPas.[132] Por ejemplo, en el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVET IT-TIMI 22), sobre pacientes con síndrome coronario agudo tratado con estatinas, la consecución de valores de CRPas inferiores a 2 mg/l confirió una supervivencia sin episodios a largo plazo equivalente a la obtención de valores de colesterol LDL inferiores a 70 mg/dl; de hecho, quienes cumplieron ambos objetivos obtuvieron los mejores resultados a largo plazo.[132] El análisis del estudio IMPROVE-IT, donde se agregó ezetimiba a la simvastatina, respalda la utilidad de disminuir tanto las LDL como la CRPas[133] (**fig. 1-16**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

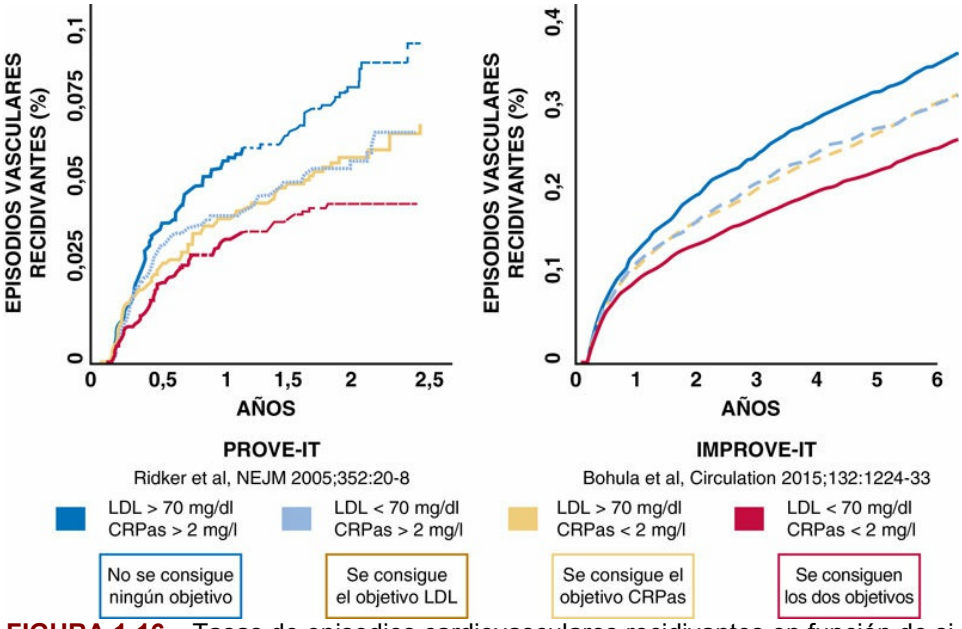


FIGURA 1-16 Tasas de episodios cardiovasculares recidivantes en función de si el paciente alcanza, o no, un descenso de las lipoproteínas de baja densidad *(LDL)* inferior a la mediana (< 1,8 mmol/l [< 70 mg/dl]), un descenso de la proteína C reactiva de alta sensibilidad *(CRPas)* inferior a la mediana (< 2 mg/l), ninguno de ellos o ambos tras comenzar el tratamiento con estatinas (PROVE-IT, *izquierda*) o con la combinación de estatinas y ezetimiba (IMPROVE-IT, *derecha*). (Tomado de Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. Eur Heart J 2016; 37:1720.)

Aunque la inflamación participe en la lesión vascular y la CRPas suponga una medida poco costosa y clínicamente útil del proceso, el estímulo que inicia la inflamación se sigue desconociendo. Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal o psoriasis tienden a mostrar CRPas altas y, en general, un riesgo vascular algo elevado.[134] Aquellos con infecciones de bajo grado, como gingivitis, o los portadores crónicos de *Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori,* virus del herpes simple y citomegalovirus también corren un riesgo más alto de padecer un problema vascular debido a la inflamación general crónica. Sin embargo, los estudios prospectivos cuidadosos de los títulos de anticuerpos dirigidos contra estos microorganismos no han aportado una evidencia sólida de asociación y los ensayos a gran escala con antibióticos no han revelado que las tasas de episodios disminuyan.

Se sigue desconociendo si la reducción de la inflamación permite disminuir las tasas de episodios vasculares. Los análisis tempranos de «aleatorización mendeliana» no han respaldado una participación causal directa de la CRP en la aterotrombosis, pero los estudios más recientes indican una intervención causal en las vías relacionadas anteriores a la IL-6.[135,136] Estos datos defienden de manera poderosa los actuales «estudios de reducción de la inflamación cardiovascular», como aquellos en los que se evalúan las dosis bajas de metotrexato, la colchicina o el anticuerpo anti-IL-1β canakinumab. Más aún, ha surgido el concepto de «riesgo inflamatorio residual» como entidad clínica separada y diferente del «riesgo colesterólico residual».[137]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Otros biomarcadores de inflamación

A pesar de que la CRPas es, en este momento, el marcador inflamatorio mejor caracterizado para uso clínico, ciertos marcadores inflamatorios diferentes han predicho de un modo alentador el riesgo vascular y arrojado nueva luz sobre la importancia de la inflamación en la aterotrombosis. Estos son citocinas, como IL-1 e IL-6, formas solubles de algunas moléculas de adhesión celular, como la molécula de adhesión intercelular (sICAM-1), la selectina P y el ligando del mediador CD40, y marcadores de la activación leucocítica, como mieloperoxidasa, proteína A plasmática asociada al embarazo y el miembro ST2 de la familia de receptores de IL-1. Por desgracia, muchos de estos biomarcadores inflamatorios alternativos adolecen de limitaciones analíticas que han reducido, hasta el momento, su aplicación clínica. Así, algunos poseen una semivida demasiado corta para utilizarse en pruebas clínicas diagnósticas y la capacidad de otros para predecir el riesgo en el seno de poblaciones amplias ha resultado de momento marginal. De cualquier modo, el análisis de algunos de estos biomarcadores inflamatorios podría arrojar alguna luz esencial sobre la fisiopatología de la aterotrombosis, sobre todo el momento de la rotura de la placa. Por ejemplo, el ligando soluble de CD40 (liberado probablemente por las plaquetas activadas) podría iluminar acerca de la eficacia de ciertos antitrombóticos, con independencia de la CRP. De manera análoga, la mieloperoxidasa quizá aporte información pronóstica en casos de isquemia aguda, información que trasciende la de la troponina o de la CRP, mientras que los estudios clínicos con ST2 indican nuevas asociaciones en la insuficiencia cardíaca e isquemia.[138]

El *fibrinógeno* plasmático, aunque también se considera un reactante de fase aguda y, en consecuencia, a menudo un biomarcador inflamatorio, influye asimismo en la agregación plaquetaria y en la viscosidad de la sangre, interacciona con la unión al plasminógeno y, combinado con la trombina, media en la etapa final de formación del coágulo y en la respuesta a la lesión vascular. Las cifras de fibrinógeno se asocian de manera positiva con la edad, la obesidad, el tabaco, la diabetes y los valores del colesterol LDL y, de manera negativa, con el colesterol HDL, el consumo de alcohol, la actividad física y el grado de ejercicio. Dadas estas relaciones, el fibrinógeno fue uno de los primeros factores de riesgo «novedosos» en evaluarse. Las primeras publicaciones de los estudios de Gotemburgo, Northwick Park y cardiológico de Framingham revelaron asociaciones positivas y significativas entre la concentración de fibrinógeno y el riesgo futuro de episodios cardiovasculares. Desde entonces, estos datos se han confirmado en otra serie de estudios prospectivos y, en los metaanálisis, se ha detectado una asociación logarítmica aproximadamente lineal entre los valores habituales de fibrinógeno y el riesgo de CI e ictus.[139] En los estudios recientes, las cifras de CRPas y de fibrinógeno mostraron una capacidad aditiva para predecir el riesgo, si bien la CRPas parecía tener un efecto absoluto más amplio. Esta observación reviste interés porque la CRP y el fibrinógeno tienen

booksmedicos.org

booksmedicos.org

determinantes genéticos diferentes. Pese a la uniformidad de estos datos, el análisis del fibrinógeno ha encontrado escasa acogida en la práctica clínica debido a la estandarización poco óptima del análisis y la inconsistencia entre los laboratorios de referencia.

Además de la CRPas, el único biomarcador inflamatorio comercializado es la fosfolipasa A_2 asociada a la lipoproteína (Lp-PLA_2). Como ocurre con la CRPas, casi todos (si no todos) los estudios publicados revelan una relación positiva entre la Lp-PLA_2 y el riesgo vascular. A diferencia, sin embargo, de la CRPas, la Lp-PLA_2 circula unida a las lipoproteínas, como la apo B, de modo que sus cifras se correlacionan de forma estrecha con el colesterol LDL. Debido a ello, el ajuste de los valores lipídicos atenúa mucho la fortaleza de la asociación entre la Lp-PLA_2 y los episodios vasculares, haciendo que su aportación a la detección del riesgo resulte discreta. En clínica, la disponibilidad de análisis tanto de la masa como de la actividad, cada uno de ellos con una reproducibilidad poco adecuada, ha complicado aún más la determinación de la Lp-PLA_2. En dos estudios amplios recientes, la Lp-PLA_2 dejó de predecir el riesgo residual después de la reducción radical de colesterol LDL con las estatinas. En consecuencia, las revisiones de los expertos hacen pensar que la utilidad clínica de la Lp-PLA_2 resulta limitada.[140]

Medidas para reducir los marcadores alternativos de inflamación

Hasta la fecha, en cuatro estudios clínicos se evaluaron los beneficios potenciales de la reducción del fibrinógeno y todos han resultado frustrantes. En concreto, en dos estudios sobre el bezafibrato no se apreció ningún descenso de las tasas de acontecimientos con el tratamiento activo, a pesar de la disminución significativa del fibrinógeno. De manera análoga, en el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) y en la WHI, el tratamiento hormonal sustitutivo redujo el fibrinógeno, pero no mejoró los resultados clínicos. Igual de frustrantes son dos grandes estudios con darapladib, un inhibidor de Lp-PLA_2, que careció de efecto clínico,[141,142] así como un estudio exploratorio de losmapimod, un inhibidor de la MAP-cinasa.[143] De cualquier manera, en este momento, en varios estudios multinacionales se está evaluando si preparados específicos que actúan directa o indirectamente sobre la inflamación disminuyen las tasas de episodios vasculares. Los tratamientos evaluados son el canakinumab (un anticuerpo monoclonal que neutraliza la IL-1β), el preparado antiinflamatorio genérico metotrexato en dosis bajas, que ya se encuentra difundido como tratamiento de la artritis reumatoide, y la colchicina, un inhibidor de los microtúbulos con efectos antiinflamatorios empleado para tratar la gota y la pericarditis. Los estudios con estos últimos fármacos aportan pruebas directas inequívocas sobre la hipótesis de la inflamación en la aterotrombosis. De hecho, en el Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(CANTOS), recién publicado, se corroboró la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis y se demostró la utilidad de la CRPas como herramienta para dirigir el tratamiento antiinterleucina 1-β.[144]

Lipoproteína(a)

La Lp(a) consta de una partícula de LDL con su componente apo B100 ligado por un puente disulfuro a la apolipoproteína(a) [apo(a)], una proteína de longitud variable que comparte una secuencia similar a la del plasminógeno (**v. capítulo 4**). El componente apo(a) de la Lp(a) contiene un número variable de repeticiones kringle IV ricas en cisteína que explican su gran heterogeneidad. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de Lp(a) varían de manera inversa con el tamaño de la isoforma de la apo(a) pero también varían incluso en el tamaño de la isoforma, según el grado diferencial de producción. En consonancia con esta complejidad molecular existen más de 25 formas hereditarias de Lp(a), lo que subraya la importancia del genoma a la hora de determinar los valores plasmáticos, cuestión importante para la predicción del riesgo en los diferentes grupos de la población. La homología estrecha entre la Lp(a) y el plasminógeno ha suscitado la posibilidad de que esta lipoproteína inhiba la fibrinólisis endógena compitiendo por la unión con el plasminógeno sobre el endotelio. En estudios más recientes se ha señalado que la Lp(a) se une e inactiva el inhibidor de la vía del factor tisular y podría aumentar la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno, estableciendo un vínculo adicional entre lipoproteínas y trombosis. La Lp(a) también se colocaliza dentro de las lesiones ateroescleróticas y puede ejercer acciones locales a través de las vías de los fosfolípidos oxidados. Así pues, son varios los mecanismos que explicarían la función de la Lp(a) en la aterotrombosis.[145]

En un metaanálisis actualizado de 36 estudios prospectivos, en los que se incluyeron más de 12.000 variables cardiovasculares, las razones ajustadas de riesgo por cada incremento de una desviación estándar (DE) en el valor plasmático de Lp(a) representaron 1,13 para la CI y 1,1 para los ictus isquémicos.[146] El ajuste de los factores clásicos de riesgo cardiovascular solo atenuó de manera discreta estos efectos, en parte porque la Lp(a) y otros marcadores del riesgo se correlacionan de forma mínima. No se sabe todavía si el análisis de la Lp(a) añade realmente información pronóstica del riesgo global de intervención primaria, pero, como ocurre en la mayoría de los estudios, la Lp(a) ha resultado, de ordinario, predictiva para las personas que ya sabían que tenían un riesgo alto como consecuencia de la presencia de otros factores de riesgo, en particular un valor elevado de colesterol LDL. En cambio, los datos recientes del estudio Bruneck indican que la discriminación y nueva reclasificación del riesgo cardiovascular se podría mejorar de manera discreta con el análisis de la Lp(a), sobre todo entre aquellos con valores muy elevados.[147] Algunos investigadores han defendido el análisis de la Lp(a) en ciertos grupos de pacientes, como los que sufren una enfermedad coronaria o

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una insuficiencia renal conocidas. La evidencia de que los niños con ictus isquémico recidivante tienen valores altos de Lp(a) también respalda el uso potencial de este biomarcador en entornos inusitados de riesgo alto.

La estandarización de los análisis comerciales de Lp(a) ha mejorado mucho y la mayoría de los laboratorios de referencia utiliza análisis comerciales que determinan la Lp(a) con independencia del tamaño de la isoforma de la apo(a). En algunas investigaciones recientes con estos análisis, el incremento del riesgo con la Lp(a) no resultó lineal y se limitó a los pacientes con elevaciones concomitantes del colesterol LDL, lo que confirma las investigaciones iniciales. Así pues, la presencia de efectos liminares y las interacciones con el colesterol LDL podrían limitar el análisis sistemático de la Lp(a) para la estratificación del riesgo cardiovascular de la población general. No obstante, sigue existiendo un enorme interés por los casos con elevación considerable de la Lp(a) derivados de efectos genéticos.[146,148]

Medidas para reducir la lipoproteína(a)

Si se exceptúa el ácido nicotínico en dosis altas, muy pocas intervenciones reducen la Lp(a) y ningún estudio ha demostrado, hasta la fecha, que el descenso de la Lp(a) disminuya el riesgo vascular. No obstante, las investigaciones genéticas ya indicadas aportaron datos esenciales sobre la regulación de la Lp(a) e indican la posible relación causal entre la Lp(a) y los episodios vasculares. Por estos motivos, existe un gran interés por explorar preparados que reduzcan la Lp(a).[145] Algunas sustancias nuevas, como los inhibidores de PCSK9 y un oligonucleótido antisentido modificado, han revelado una capacidad sustancial para reducir la Lp(a) y se están sometiendo en estos momentos a evaluación de resultados.[145] Hay cierto entusiasmo, atemperado por el fracaso de los inhibidores de CETP, como evacetrapib, para reducir las tasas de acontecimientos a pesar de la disminución sustancial de Lp(a). Los mecanismos de descenso de la Lp(a) pueden resultar importantes y se necesitarían estudios definitivos centrados en las personas con elevaciones considerables, un grupo de cribado complejo.

Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido que contiene sulfhidrilo, derivado de la desmetilación de la metionina alimentaria. Los pacientes con defectos hereditarios raros del metabolismo de la metionina pueden sufrir una hiperhomocisteinemia intensa (valores plasmáticos > 100 mmol/l); estos enfermos corren un riesgo muy elevado de aterotrombosis prematura y de tromboembolia venosa. Los mecanismos que explican estos efectos son la disfunción endotelial, la oxidación acelerada del colesterol LDL, la alteración del factor de relajación endotelial mediada por el flujo con el descenso subsiguiente de la vasodilatación arterial, la activación plaquetaria y el estrés oxidativo. A diferencia de la hiperhomocisteinemia intensa, las elevaciones leves o moderadas de la homocisteína (cifras plasmáticas > 15 mmol/l) son

booksmedicos.org

booksmedicos.org

más frecuentes en la población general, sobre todo por el aporte alimentario insuficiente de ácido fólico. Otros grupos de pacientes con concentraciones altas de homocisteína comprenden los que reciben antagonistas del ácido fólico como metotrexato y carbamacepina y aquellos con alteraciones en el metabolismo de la homocisteína causadas por hipotiroidismo o insuficiencia renal.

El polimorfismo frecuente en el gen de la metileno tetrahidrofolato reductasa *(MTHFR),* que codifica una proteína termolábil, también se asocia a elevación de la homocisteína y a mayor riesgo vascular, al menos entre los homocigotos de la variante. En los estudios de asociación familiar se han advertido valores más altos de homocisteína en la descendencia de progenitores con enfermedad arterial coronaria prematura. El polimorfismo *MTHFR* posee una relevancia clínica aparentemente discreta y las personas heterocigóticas muestran poca evidencia de elevación de la homocisteína, incluso aquellos con un reducido aporte de ácido fólico. Según un metaanálisis de 40 estudios observacionales, los enfermos homocigóticos para la variante *MTHFR* 677 TT presentaban un incremento del riesgo relativo del 16% (razón de posibilidades [OR, *odds ratio*], 1,16; IC al 95%, 1,05-1,28), y esta observación solo se detectó en estudios originarios de Europa.[149] Entre las poblaciones con un enriquecimiento de ácido fólico, como la de Norteamérica, hay poca evidencia sólida de que la evaluación genética de *MTHFR* prediga el riesgo vascular.

Los inmunoanálisis fidedignos de la homocisteína plasmática total (combinación de homocisteína libre, homocisteína ligada y disulfuros mixtos), hoy muy extendidos, han reemplazado en gran medida el uso de la cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Pese a la disponibilidad de análisis modernos, la determinación de la homocisteína sigue resultando controvertida y su uso no se recomienda en las guías recientes. Esta falta de entusiasmo refleja los efectos globales discretos expuestos en los estudios de cohortes prospectivas y una publicación de varios ensayos de gran alcance sobre reducción de la homocisteína. El enriquecimiento de los alimentos en EE. UU. ha disminuido mucho la frecuencia de los niveles bajos de ácido fólico y altos de homocisteína, sobre todo entre personas situadas inicialmente dentro del intervalo de elevación moderada. Así pues, el número de personas que se podría reconocer mediante el análisis de la homocisteína ha descendido de la manera correspondiente.

Medidas para reducir la homocisteína

En cuanto a los estudios clínicos para disminuir la homocisteína, se han terminado algunos estudios importantes y en ninguno se ha obtenido un beneficio sustancial. Estos ensayos infructuosos son el Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP), el Norwegian Vitamin Trial (NORVIT), la Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-2) y un estudio del Department of Veterans Affairs de EE. UU.; en todos ellos la homocisteína disminuyó, pero no de las tasas de episodios vasculares.[150-153] Estos resultados sistemáticamente negativos de los estudios contradicen la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

suposición inferida de los estudios de aleatorización mendeliana, que ya exponían una relación causal clara entre la concentración de homocisteína y los episodios vasculares.[149]

A pesar del escaso entusiasmo y de la falta de evidencia de que el descenso de la homocisteína reduzca el riesgo vascular, mantener la suplementación de ácido fólico en la población general parece crucial para reducir el riesgo de defectos del tubo neural –pues se trata de una costumbre barata instalada en EE. UU. desde hace más de una década, y estos defectos suponen aún un problema de salud pública en gran parte de Europa y de los países en desarrollo–.

Estudio directo de la placa por imagen

Contrariamente a los factores biológicos que predisponen a la enfermedad, el estudio directo por imagen de la ateroesclerosis preclínica representa un método alternativo para detectar a las personas de alto riesgo que podrían beneficiarse de las intervenciones preventivas precoces.[154,155] Se están desarrollando diversas técnicas novedosas de imagen, pero la mejor estudiada hasta la fecha es la ecografía con *determinación del espesor de la íntima y la media de la carótida primitiva* (EIMCP) y la tomografía computarizada (TC) para detectar la calcificación en las arterias coronarias. Estas dos modalidades identifican a los sujetos de alto riesgo, pero ambas han generado controversia en el ámbito profiláctico. En cuanto a la EIMCP, en un metaanálisis de 14 cohortes poblacionales se advirtió un incremento uniforme estadísticamente significativo del 9% en el riesgo vascular futuro por cada incremento de 0,1 mm en el espesor de la íntima y media carotídeas; sin embargo, en este mismo análisis se señaló que esta medida probablemente carece de importancia clínica una vez ajustadas las estimaciones del riesgo y la reclasificación a los factores de riesgo habituales.[155] Los investigadores del Framingham también han descrito hace poco la escasa utilidad del espesor de la íntima y media carotídeas para predecir el riesgo,[156] y las guías actuales del ACC/AHA no respaldan esta técnica para la detección del riesgo.

Hasta el momento, en varios estudios se ha comprobado que la *calcificación arterial coronaria* (CAC) aumentada predice poderosamente el riesgo vascular y los partidarios de esta modalidad señalan, con rigor, que, a diferencia del espesor de la íntima y media carotídeas, la CAC permite la reclasificación sustancial en prevención primaria. Tanto el Heinz Nixdorf Recall Study como Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) han señalado que la CAC, el índice maleolobraquial (ABI), los niveles de CRPas y los antecedentes familiares (pero no la EIMCP) predicen de manera independiente los episodios vasculares incidentales de las personas con «riesgo intermedio»; en MESA, la CAC también mejoró de una forma discreta la discriminación cuando se agregó a las ecuaciones de las cohortes agrupadas de ACC/AHA.[157,158] En el estudio BioImage de vasos carotídeos y coronarios con una combinación de CAC y ecografía tridimensional se obtuvieron datos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

parecidos.[159] Sin embargo, la CAC implica una exposición radiactiva y aumenta el número de pruebas si se alcanza un resultado positivo falso imprevisto. Por eso, sigue habiendo controversia en cuanto a si la CAC mejora la prevención de un modo rentable. Por ahora, los estudios han revelado que la CAC posee un impacto bastante limitado para modificar el comportamiento de pacientes o médicos sobre las intervenciones preventivas.[160]

Parte de la dificultad que entraña la calcificación coronaria como biomarcador clínico es que la TC probablemente detecta las placas con menos tendencia a la rotura pero no las lesiones no calcificadas, con una cápsula fina, que aparentemente provocan la mayoría de los episodios clínicos. En consecuencia, pese a que el calcio coronario proporcione un índice incruento de la carga ateroesclerótica, no se puede descalificar a los pacientes con índices de calcio bajo como si su riesgo resultara bajo. En un estudio importante de sujetos asintomáticos en ese momento, el 41% de todos los episodios vasculares futuros se dieron en el grupo con un índice de calcio en las arterias coronarias (CACS, *coronary artery calcium score*) inferior a 100, y el 17%, en el grupo con un CACS de 0.[161] En este estudio, los sujetos con índices de riesgo de Framingham altos, pero índices de calcio coronario bajos, seguían manteniendo un riesgo alto. Por lo tanto, la ausencia de CAC no evita la aparición de episodios coronarios tras un seguimiento más largo. Más aún, el uso de estatinas aumenta la CAC, a pesar de reducir de forma sistemática los episodios cardiovasculares.[162,163]

El estudio por imagen de la ateroesclerosis ya se ha ampliado más allá de la evaluación anatómica para centrarse más bien en las propiedades funcionales que definen la inflamación vascular y la placa inestable.[164] Estos estudios parten de la capacidad de las diferentes técnicas de imagen y de las sondas selectivas para detectar dianas moleculares y microanatómicas que poseen especificidad para la rotura de la placa. El ímpetu de esta nueva investigación proviene, en parte, del hecho de que las placas «estables» con una forma fibrótica presentan tasas relativamente bajas de rotura, mientras que aquellas con actividad inflamatoria corren más probabilidad de causar episodios vasculares, aun cuando su aspecto macroanatómico se asemeje. Entre las posibles dianas nuevas de esta técnica de imagen funcional se encuentran la medición de la captación de glucosa, moléculas de adhesión específicas y biomarcadores de la apoptosis y degradación de las proteínas (**fig. 1-17**). La resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la ecografía con contraste –cada una vinculada a dianas moleculares concretas– se están investigando en la actualidad como medidas funcionales de la reactividad vascular, por ejemplo, las reservas de flujo coronario.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

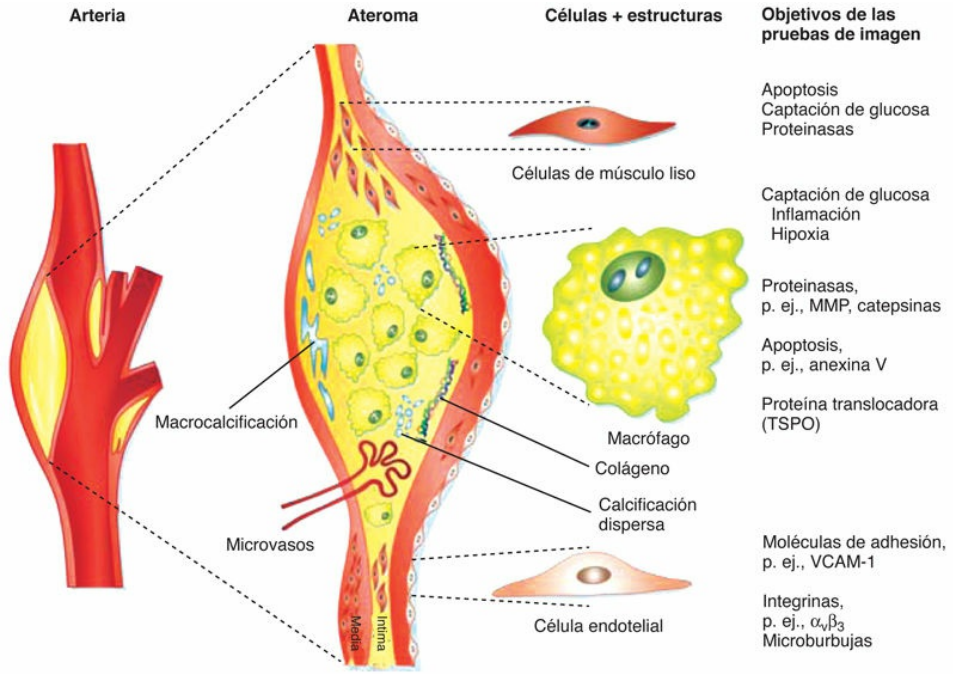


FIGURA 1-17 Objetivos para el estudio vascular incruento por imagen de la placa de ateroma. *MMP,* metaloproteasas de la matriz. (Tomado de Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, Libby P. Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. Eur Heart J 2012;33:1309.)

Medidas basadas en el estudio de imagen vascular

Una grave limitación de todas las técnicas de imagen es que, a diferencia de lo que ocurre con los biomarcadores plasmáticos, como el colesterol LDL o la CRPas, son pocos los datos de estudios que revelan un beneficio terapéutico de los biomarcadores de imagen. En el ensayo Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) se subraya la importancia de este tipo de estudio. En el ensayo DIAD, la asignación aleatoria al cribado de la isquemia con una técnica de perfusión miocárdica no redujo los IM incidentales, la mortalidad vascular o los episodios de isquemia durante el seguimiento.[165] Más aún, hay muy poca evidencia de que las pruebas de imagen mejoren las medidas preventivas generales; como se indicó en el estudio Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research (EISNER), el conocimiento de la CAC no mejoró las tasas de abstinencia del tabaco o de ejercicio ni influyó en el colesterol total, el colesterol HDL, los triglicéridos, la glucosa, el peso corporal o la observancia de la medicación profiláctica, del tipo de estatinas o ácido acetilsalicílico. Entre los pacientes asintomáticos de un importante estudio clínico con 10.000 participantes no se advirtió una mejora de los resultados tras aplicar una técnica anatómica de imagen, como la angiografía coronaria por tomografía computarizada (ATC) como alternativa a los métodos habituales de las pruebas de esfuerzo.[166] Los datos observacionales no aleatorizados señalan que la CAC podría servir para asignar el tratamiento estatínico,[167] pero como las estatinas aumentan la CAC, los mecanismos biológicos de disminución de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

los lípidos y calcificación arterial podrían ser diferentes. Así pues, en vista de los problemas de coste (y, en ocasiones, la exposición radiactiva), la difusión de las pruebas de imagen como herramienta para el cribado del riesgo vascular en el seno de la prevención primaria deberá aguardar hasta que aparezcan resultados sustanciales de estudios sólidos.

Marcadores genéticos del riesgo cardiovascular

La herencia da cuenta hasta de la mitad de la vulnerabilidad frente a la CI. Hasta hace poco, sin embargo, los factores de riesgo que predisponen a la CI eran difíciles de cuantificar. Esta situación ha cambiado de forma llamativa con la llegada de estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*), que permiten definir riesgos pequeños pero altamente significativos de los polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) frecuentes en la población general[168] (**fig. 1-18**). En un metaanálisis actualizado, 58 polimorfismos frecuentes se asociaron a CI, mientras que otros 100 locus lo hicieron a diversos fenotipos lipídicos que, en conjunto, explican el 28% de la herencia estimada de la CI.[169] Otros estudios genéticos se han centrado en los fenotipos inflamatorios, como la CRP o la vía del receptor de IL-6; esta última revela una función etiológica de la inflamación en el proceso aterotrombótico.[135,136]

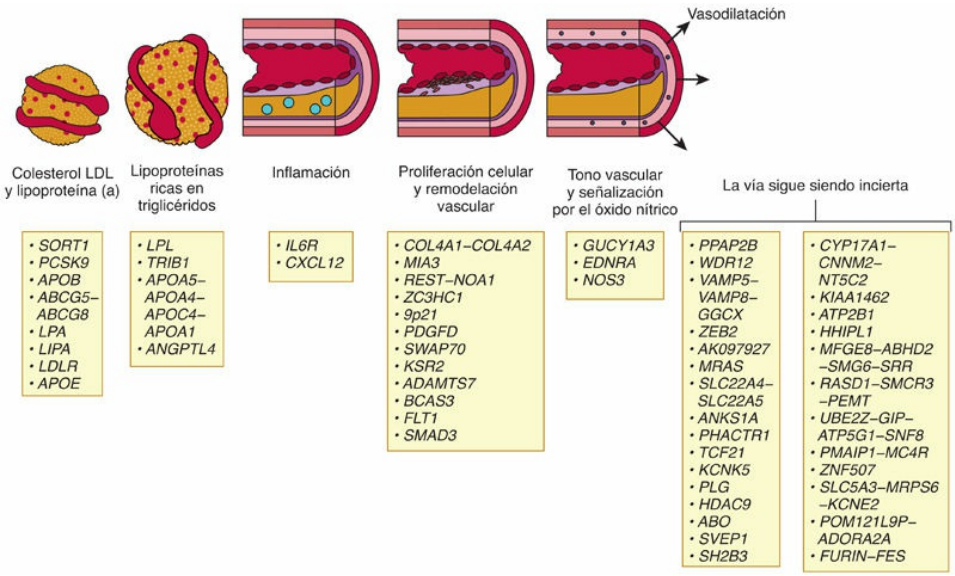


FIGURA 1-18 Vías fisiopatológicas relacionadas con las regiones del genoma asociadas a la enfermedad arterial coronaria. Las presuntas vías causales de la *parte superior* se relacionan con las posiciones de las variantes genéticas enumeradas en la *parte inferior.* No conocemos definitivamente los genes causales y las variantes de muchos casos, de manera que esta compilación enumera los genes vecinos más próximos; este enfoque probablemente deberá revisarse en algunos casos. (Tomado de Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. Nat Rev Genet 2017;18:331.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los datos que se están acumulando aportan varias observaciones de interés. En primer lugar, pese a que ciertas variantes genéticas medien en el riesgo a través de los lípidos y de la hipertensión, muchos locus detectados a través de GWAS parecen actuar sobre el proceso de la aterotrombosis con independencia de los factores de riesgo conocidos o tradicionales.[92,170] Esta observación reviste enorme importancia porque señala que las vías nuevas, aún no explotadas en prevención vascular, podrían contribuir de manera sustancial a los episodios vasculares. Otros datos genéticos hacen pensar seriamente que las vías relacionadas con Lp(a) y las lipoproteínas ricas en triglicéridos podrían contribuir a la aterotrombosis y, en consecuencia, respaldan la realización de nuevos ensayos de intervención dirigidos contra estas partículas.

En segundo lugar, la magnitud del riesgo asociado a cualquiera de las variantes genéticas parece pequeña, pero algunos pacientes concretos, como aquellos con una enfermedad precoz, suelen portar hasta 30 variantes conocidas que, en su conjunto, influyen decisivamente en el riesgo individual. La observación de que la mayoría de las variantes genéticas asociadas a la CI se localizan en secuencias del ADN que no codifican ningún producto proteínico posee enorme relevancia para la investigación futura. La genómica funcional y la traducción de estos datos de los locus en datos biológicos de interés clínico se antojan imprescindibles.[171]

En tercer lugar, a pesar de que los primeros estudios resultaron frustrantes, los análisis más recientes, con inclusión de 50 locus genéticos o más, han desvelado que la predicción del riesgo mejora, al menos, de forma discreta con el análisis genético y que este efecto apenas depende de los antecedentes familiares[172,173] (**fig. 1-19**). De cualquier modo, la magnitud de estas medidas es reducida y, en consecuencia, el cribado genético de la población general no parece que surta utilidad clínica.[174] En situaciones concretas, sin embargo, se debe plantear el cribado genético, sobre todo si el colesterol LDL sobrepasa los 190 mg/dl y cabe la posibilidad de una hipercolesterolemia familiar (HF) hetero- u homocigótica. El cribado familiar en cascada reviste mucha importancia para los niños, que pueden ganar décadas de vida mediante un diagnóstico y tratamiento precoces, perspectiva que ha hecho que algunos reclamen un cribado universal de la HF en la infancia.[175,176]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

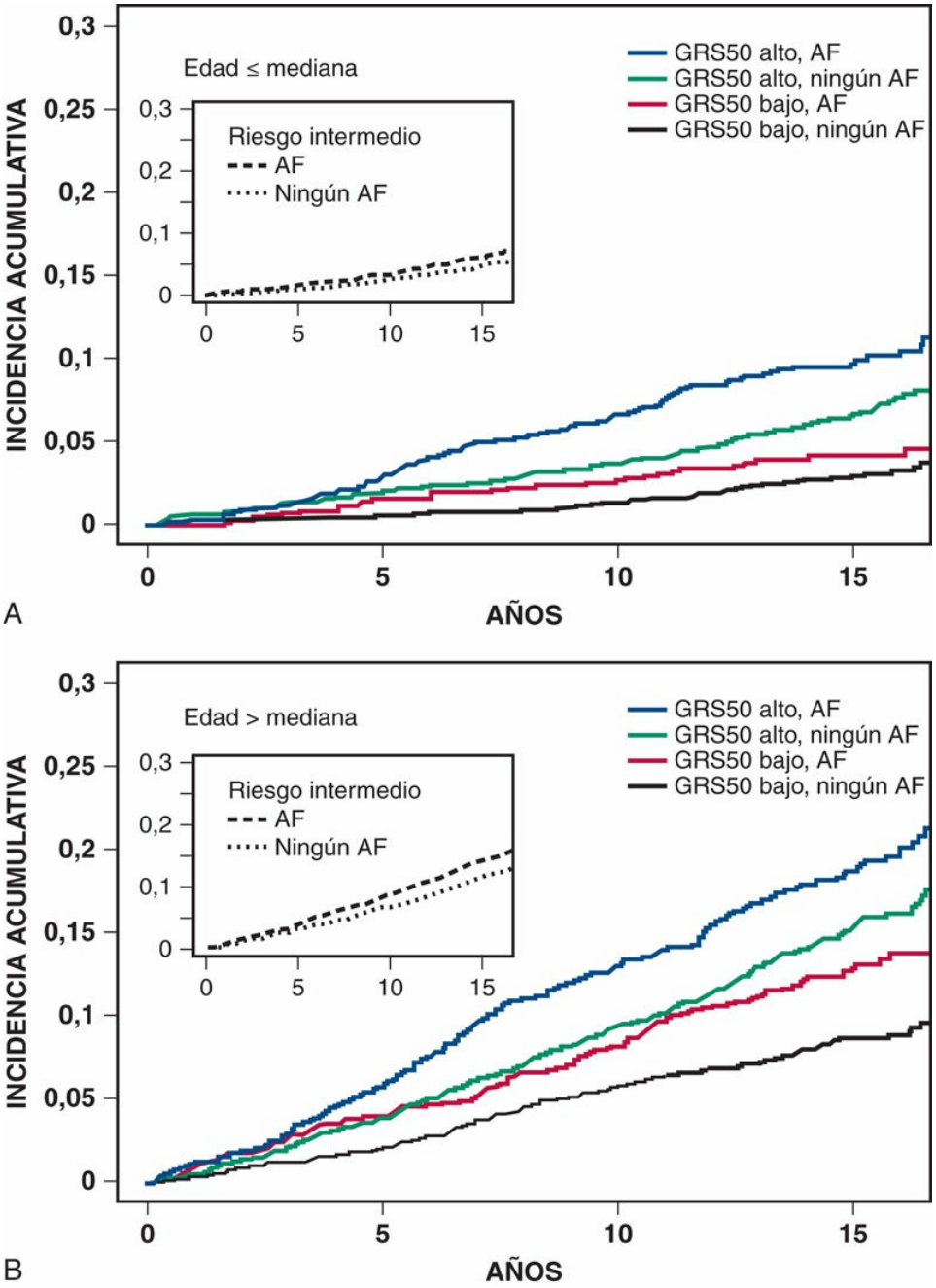


FIGURA 1-19 Incidencia acumulativa de los episodios de cardiopatía isquémica según los antecedentes familiares *(AF)* de cardiopatía isquémica referidos por los propios enfermos y el índice de riesgo basado en 50 variantes genéticas (GRS50). *Azul* y *verde.* Grupo con GRS50 alto con *(azul)* o sin *(verde)* AF. *Rojo* y *negro.* Grupo con GRS50 bajo con *(rojo)* o sin *(negro)* AF. *Recuadro.* Grupo con GRS50 intermedio con *(línea de trazos)* o sin *(línea de puntos)* AF. La incidencia acumulativa se estimó considerando que la mortalidad por causa distinta a la cardiopatía isquémica era un riesgo competitivo. **A.** Participantes con una edad inferior a la mediana (≤ 57,6 años). La edad mediana de este grupo más joven es de 51,4 años (intervalo intercuartílico, 48,8-54,2). **B.** Participantes con una edad superior a la mediana (> 57,6 años). La mediana de este grupo mayores de 64,7 años (intervalo intercuartílico, 61,1-67,7). (Tomado de Tada H, Melander O, Louie JZ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. Eur Heart J 2016;37:561-7.)

Medidas de prevención basadas en el genotipo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los avances en el conocimiento de la genética cardiovascular no solo están generando dianas terapéuticas nuevas, sino también introduciendo la posibilidad de mejorar la seguridad y la eficacia farmacológica en la práctica clínica. Dicho de un modo amplio, la *farmacogenética* es el estudio de la variación genética hereditaria y adquirida en la respuesta farmacológica, tanto de cada individuo como de poblaciones seleccionadas.[177] Algunos ejemplos destacados de las aplicaciones clínicas, en las que el conocimiento del genotipo puede influir en medicina cardiovascular, son la predicción de la eficacia de las estatinas y la miopatía inducida por ellas, la eficacia del clopidogrel y la dosificación de la warfarina.

En cuanto a las estatinas y los efectos adversos, en un estudio farmacogenético realizado en el Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) se identificó una variante frecuente de *SLCO1B1* asociada poderosamente a un mayor riesgo de miopatía inducida por simvastatina.[178] La *SLCO1B1* codifica una proteína transportadora de aniones orgánicos que regula la captación hepática de estatinas. La *hazard ratio* de miopatía para el SNP correspondiente de esa región era de 4,5 por copia del alelo C (y de casi 17 en los homocigotos CC frente a TT). En cuanto a la eficacia, con un índice de riesgo genético recién descrito se ha señalado la capacidad para detectar tanto el riesgo elevado como a los sujetos con los descensos máximos de los riesgos relativo y absoluto con el tratamiento estatínico.[179] Este índice de riesgo no se requiere para prescribir las estatinas porque su eficacia es bien conocida en amplios grupos de pacientes, pero estos datos subrayan los conceptos emergentes de interacciones entre fármaco y genoma que podrían influir sobre otras intervenciones vasculares (**fig. 1-20**).

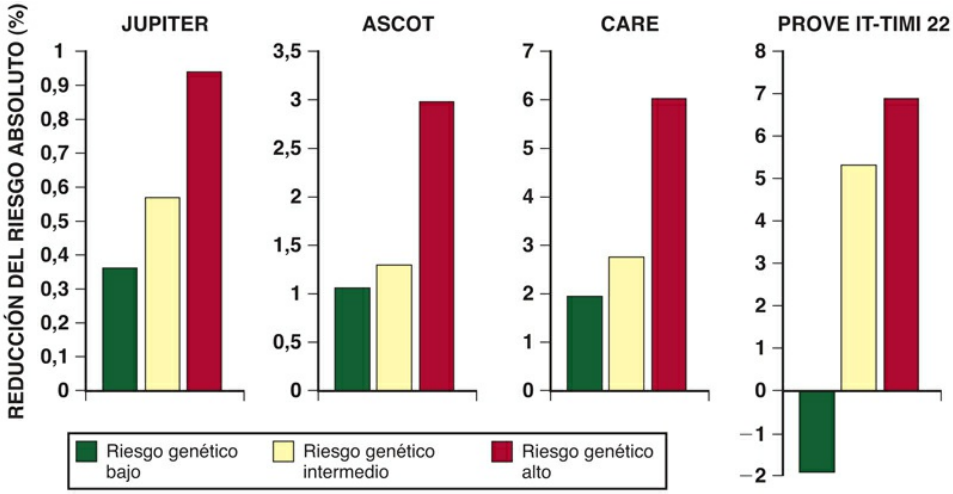


FIGURA 1-20 Riesgo genético y eficacia del tratamiento estatínico. Las personas en los estratos más altos de riesgo genético manifiestan el descenso absoluto máximo del riesgo de episodios coronarios entre los participantes tratados con estatinas en los estudios mostrados. *JUPITER,* Justification for the Use of Statins in Prevention trial: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; *ASCOT,* Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; *CARE,* Cholesterol and

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Recurrent Events trial; *PROVE IT-TIMI 22,* Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trial. (Tomado de Mega J, Stitziel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. Lancet 2015;385:2264-71.)

En cuanto al tratamiento antiagregante con fármacos como el clopidogrel o el prasugrel, diversos investigadores han encontrado que los polimorfismos de *CYP2C19* (en los que el clopidogrel se metaboliza como profármaco) y de *ABCB1* (que codifica un transportador para la salida celular del clopidogrel) se asocian a la respuesta al antiagregante y a los resultados clínicos. Gracias a estos datos iniciales, la FDA impuso advertencias sobre la farmacogenética del clopidogrel, pero la ACC y la AHA han propuesto la realización de pruebas genéticas selectivas debido a la ausencia de datos claros de resultados. En los estudios clínicos actuales se compara el cribado genético con las pruebas clínicas habituales en este ámbito tan atractivo.[180]

En cuanto a la dosificación de la warfarina, diversos polimorfismos genéticos que interfieren en el metabolismo hepático y en la reductasa del epóxido de la vitamina K modifican la dosis de warfarina que se necesita para alcanzar el objetivo terapéutico y la velocidad con la que un paciente determinado alcanza ese objetivo. De cualquier modo, persiste la controversia en torno a si alguno de estos efectos farmacogenéticos debería motivar determinadas pruebas clínicas, porque en los estudios clínicos realizados hasta la fecha solo se han advertido efectos marginales.[181,182]

Por último, la farmacogenética puede, en teoría, mejorar considerablemente los resultados de los pacientes, incluso con fármacos que fracasan en la población general. Por ejemplo, el polimorfismo del gen *ADCY9* modificaría los efectos del inhibidor CETP dalcetrapib.[183] La incorporación de los índices de riesgo genético a la práctica clínica quizá mejore el cumplimiento del tratamiento hipolipidemiante.[184] Pese a que cada uno de estos estudios más recientes podría traslucir un optimismo excesivo sobre el potencial clínico del cribado genético, sin duda, la práctica preventiva habitual debería incluir un análisis de los antecedentes familiares. En el Framingham Offspring Study, en el que se comparó a hombres con al menos un progenitor con ateroesclerosis prematura (inicio antes de los 55 años en los padres y de los 65 en las madres) frente a aquellos sin antecedentes parentales de ECV, la OR ajustada por edades representó 2,6 (IC al 95%, 1,7-4,1), mientras que la OR correspondiente de las mujeres fue de 2,3 (IC al 95%, 1,2-3,1).[19] Estos efectos alcanzan una magnitud comparable a la del tabaco, la hipertensión y la hiperlipidemia en la propia cohorte de Framingham.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Exposiciones ambientales e intervenciones asociadas

Actividad física

Se ha acumulado mucha evidencia epidemiológica desde los años cincuenta acerca de que la actividad física reduce las tasas de morbimortalidad cardiovascular y también la mortalidad por todas las causas (**v. capítulos 9 y 15**). Esta correlación se mantiene en un amplio intervalo etario en ambos sexos y para diferentes grupos raciales y étnicos.[109,185] Los avances notables de los últimos años comprenden la aclaración de la relación dosis-respuesta (es decir, que porcentaje de la reducción del riesgo se asocia con los distintos grados de actividad física), así como estudios atractivos, aunque no definitivos, en los cuales la conducta sedentaria puede constituir un factor independiente de riesgo, incluso entre personas que realizan suficiente actividad física para satisfacer las guías actuales. Por desgracia, en 2015, solo el 49% de los adultos estadounidenses de 18 o más años satisfacían las guías federales de 2008 sobre actividad aeróbica basada en la actividad durante el período de ocio. Sin embargo, el porcentaje que cumplían las guías había aumentado con relación al 41,1% en 2006. A medida que se envejece, disminuye el porcentaje que satisface las guías y son menos las mujeres que las cumplen. Los adultos blancos no hispanos tienen más probabilidades de cumplir con las guías que los hispanos o los adultos negros no hispanos. Esta falta de actividad se extiende por todo el mundo, así que la inactividad podría producir muchas muertes al año de manera global, tantas como el tabaco, porque las personas inactivas exceden en número a los fumadores.[186]

El Gobierno Federal de EE. UU. emitió sus guías sobre actividad física en 2008, que fueron respaldadas por las guías más recientes sobre hábitos de vida de la AHA/ACC.[187] Las guías para un corazón sano recomiendan que los adultos realicen cada semana una actividad física de intensidad moderada (p. ej., caminar) durante 150 min o bien una actividad aeróbica de intensidad vigorosa (p. ej., correr) durante 75 min, o bien una combinación de ambas. La actividad aeróbica se debe realizar en episodios de al menos 10 min, dispersos preferiblemente a lo largo de la semana, lo que también minimiza el riesgo de lesión osteomuscular. Además, 2 días por semana se precisan ejercicios de fortalecimiento muscular.

Si la persona no reúne el mínimo recomendado, en la guía se declara de manera firme que «algo de actividad física es mejor que nada». Según los datos cuantitativos de la relación inversa entre dosis y respuesta, las personas que cumplen el mínimo recomendado corren un riesgo un 14% más bajo de CI que los que no realizan ninguna actividad durante el período de ocio.[188] El riesgo se reduce un 20% entre los que doblan el mínimo de la guía. Los riesgos continúan disminuyendo a medida que se gasta más energía, aunque

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el descenso adicional del riesgo resulte más modesto. Con solo alcanzar la mitad de la actividad física recomendada en la guía se obtiene un descenso significativo del riesgo.

En el ámbito de la prevención secundaria, en una revisión sistemática de Cochrane y en metaanálisis de EAC sobre rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio, se han advertido reducciones de la mortalidad cardiovascular y también de los ingresos hospitalarios, así como mejoras de la calidad de vida que se extienden a todos los pacientes y equipos de intervención, en comparación con la asistencia habitual[189] (**v. capítulo 9**). Los hallazgos de prevención primaria de las ECV provienen de estudios epidemiológicos observacionales y, pese a que el diseño de estos estudios no demuestra ninguna causalidad, la totalidad de la evidencia sugiere, sin duda, una relación causal. Los estudios aleatorizados que respaldan esta relación inversa han expuesto muchos mecanismos biológicos plausibles.[187]

La actividad física regular reduce la demanda miocárdica de oxígeno y aumenta la capacidad de esfuerzo (es decir, mejora la función cardiorrespiratoria). La actividad física también reduce la actividad sistólica y diastólica; mejora la sensibilidad a la insulina y el control glucémico y posee beneficios fundamentales para los enfermos diabéticos, como reducción de la hemoglobina glucosilada junto con menores requerimientos terapéuticos; además de mejorar la dislipidemia y la inflamación vascular. La actividad física regular se asocia a niveles más bajos de CRP (sobre todo cuando disminuye la adiposidad) y mejora las variables hemostáticas, incluidos el activador del plasminógeno tisular, el fibrinógeno, el factor de von Willebrand, los dímeros D de fibrina y la viscosidad plasmática. Además, potencia la fibrinólisis endógena y la función endotelial coronaria. La actividad física ayuda a controlar el peso corporal y el grado menor de adiposidad mejora muchas de las variables fisiológicas que contribuyen al riesgo cardiovascular. En la guía sobre medidas generales de AHA/ACC se recomienda de manera expresa a los adultos que realicen una actividad física aeróbica para reducir el colesterol LDL y el colesterol distinto al colesterol HDL, así como la PA; se aconsejan tres o cuatro sesiones semanales de una actividad con intensidad moderada o enérgica y una duración media de 40 min por sesión, lo que da un total coherente con las guías federales de 2008.[187]

Entre las personas que consumen la dieta norteamericana habitual, el grado de actividad física recomendado en las guías generales quizá no baste para evitar el aumento de peso conforme pasan los años. Sin embargo, los datos disponibles señalan claramente que la actividad física disminuye el riesgo cardiovascular no solo entre las personas con un índice de masa corporal (IMC) normal, sino también entre aquellas con sobrepeso u obesidad (v. más adelante). Dadas las dificultades que entraña sostener el adelgazamiento entre las personas con sobrepeso u obesidad, hay que resaltar la importancia de la actividad física –incluso sin pérdida de peso– para la cardioprotección. En un análisis con datos agrupados de varios estudios[190] se comprobó que las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

personas de peso normal que satisfacían las guías de actividad física vivían 4,7 años más que las personas de peso normal que no realizaban ninguna actividad física durante el ocio. Entre las personas con sobrepeso, los años correspondientes de vida ganados fueron de 3,9; hasta las personas de categoría I o II o con una obesidad mayor ganaron 3,4 y 2,7 años, respectivamente.

Uno de los campos actuales que más interés suscita es el papel de la vida sedentaria para la salud,[191] al margen de la actividad física, porque una persona puede llevar una vida sedentaria y realizar actividad física (p. ej., un trabajador de oficina que pase la mayor parte del día sentado pero que también corra de forma regular). Se calcula que los adultos se pasan entre 6 y 8 h al día sentados (p. ej., en el trabajo, delante de la televisión o de aparatos electrónicos/computadoras). No está claro, sin embargo, si la prevalencia de esta conducta sedentaria varía según el sexo o la raza/etnia. Esta relación entre la vida sedentaria y las ECV posee plausibilidad biológica, ya que los estudios con animales y seres humanos revelan que el hábito sedentario se asocia a niveles más altos de los biomarcadores cardiometabólicos y un perfil desfavorable de los factores de riesgo cardiovascular. En un metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes[192] se señaló que, si cada adulto estadounidense redujera la vida sedentaria hasta menos de 3 h diarias, las esperanzas de vida de la población aumentarían en 2 años y que, si cada adulto redujera el período de visionado de la televisión a menos de 2 h diarias, las esperanzas de vida aumentarían en 1,4 años. Se necesitan más pruebas y datos sobre las intervenciones para elaborar guías sobre la conducta sedentaria y la prevención primaria de las ECV.

Por último, la actividad física puede comportar acontecimientos adversos[187] (**v. capítulo 15**). Los más habituales son las lesiones osteomusculares y los riesgos asociados directamente a la cuantía e intensidad de la actividad física. El riesgo resulta bajo con la magnitud recomendada de las guías federales. Uno de los acontecimientos adversos más graves de la actividad física es el riesgo de un episodio cardíaco súbito (p. ej., muerte súbita) durante o poco después del ejercicio, pero se trata de un episodio extraordinariamente raro. La actividad de gran intensidad puede precipitar este tipo de acontecimientos, sobre todo entre las personas menos entrenadas. La adición de una pequeña cantidad de actividad de intensidad leve o moderada (p. ej., caminar, entre 5 y 15 min por sesión, dos a tres veces por semana) no comporta ningún riesgo de episodios cardíacos graves y súbitos, en comparación con los períodos de actividad menos intensa o con el reposo. Las personas activas muestran un riesgo global más bajo de ECV que las inactivas porque, cuando se promedia a lo largo del día, el riesgo durante la actividad y durante todos los demás períodos de las personas activas arroja un valor medio más bajo que el de las personas inactivas. Las ventajas de la actividad física regular exceden, con creces, el riesgo intrínseco de acontecimientos adversos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Medidas para aumentar la actividad física

¿Cómo puede el clínico ayudar al paciente a incrementar su actividad física? En un metaanálisis se examinó la efectividad de la promoción de la actividad física en el entorno de la atención primaria, basándose en EAC con un seguimiento mínimo de 12 meses.[193] En los estudios se emplearon multitud de intervenciones y la mayoría se basó en material escrito y en dos o más sesiones de asesoramiento sobre la actividad física proporcionada en persona o por teléfono. Las intervenciones fueron dirigidas por multitud de profesionales —entre otros, médicos de atención primaria, personal de enfermería, fisioterapeutas, especialistas en ejercicio o actividad física, educadores en salud, especialistas en promoción de la salud y facilitadores entrenados de diversas profesiones sanitarias—. Las intervenciones predijeron efectos significativos de tamaño pequeño o intermedio, se obtuvo un valor NNT de 12 para que un nuevo adulto sedentario alcanzara los valores recomendados de actividad física a los 12 meses, cifra superior al NNT estimado de 50 a 120 para dejar de fumar. La entrega de podómetros a los participantes en los programas de promoción de la actividad física mejora los biomarcadores de riesgo cardiovascular.[194]

Los programas de ejercicio en el lugar de trabajo están aumentando en EE. UU. y se basan en la exploración de medidas, como incentivos económicos para fomentar la salud.[195] Sin embargo, los enfoques concretos para incrementar la actividad física, a pesar de su importancia, poseen un impacto limitado porque se centran en un único paciente. Para que la modalidad se extienda a toda la población, deberían intervenir los organismos responsables de la salud; las escuelas; las empresas; los organismos responsables de política, defensa, nutrición, ocio, planificación y transporte; y las organizaciones de asistencia sanitaria. En una revisión reciente se detectaron varias intervenciones basadas en la evidencia para aumentar el grado de actividad física de la población.[196] Se trataba de campañas comunitarias, campañas en los medios de comunicación y mensajes de recuerdo en el lugar adecuado para facilitar el uso de escaleras en lugar de elevadores y ascensores; iniciativas para aumentar el apoyo social de la actividad física dentro de las comunidades, barrios y lugares de trabajo; estrategias escolares para niños y adolescentes, como la educación física, actividades en las aulas, deportes después del colegio y transporte activo; y enfoques ambientales y políticos (p. ej., políticas de transporte activo) para crear o potenciar el acceso a los lugares de actividad física.

Obesidad y pérdida de peso

La obesidad es un problema grave y creciente de salud pública en todo el mundo,[197,198] tanto para los adultos como para los niños,[199] que aumenta la morbilidad y la mortalidad, reduce la calidad de vida, incrementa los gastos médicos y ocasiona pérdidas de productividad (**v. capítulo 6**). La obesidad es

booksmedicos.org

booksmedicos.org

uno de los mayores factores de riesgo de comorbilidad, por ejemplo, diabetes de tipo 2, ECV, enfermedades osteomusculares y ciertas formas de cáncer. Los Gobiernos y los organismos responsables de la salud han lanzado multitud de campañas, de éxito limitado, para reducir la obesidad, pero siempre a corto plazo. La obesidad es muy difícil de tratar, una vez que aparece;[200] en cambio, resulta más fácil y eficaz prevenir el aumento poco saludable de peso. La obesidad representa, de hecho, una enfermedad crónica.[201] Existe una enorme necesidad de crear tratamientos eficaces y, sin embargo, el eje de las campañas contra la obesidad ha sido la prevención como prioridad individual y poblacional para obtener una ganancia de salud a largo plazo. Es complicado mejorar las estrategias de prevención y tratamiento y resulta esencial entender mejor los factores que contribuyen a la obesidad.[202-207]

Cuando se realizan comparaciones entre poblaciones, el sobrepeso y la obesidad se definen a partir del IMC, que se calcula como el peso en kilogramos dividido por la talla en metros cuadrados. El *sobrepeso* se define por un IMC de 25 o más, y la *obesidad*, por un IMC de 30 o más. La obesidad de categoría I (obesidad moderada) es un IMC de 30 a 35; la de categoría II (grave) representa un IMC de 35 a 40; y la categoría III (muy grave) un IMC superior a 40.

De acuerdo con análisis de los datos más recientes de NHANES entre los años 2013 y 2014, la prevalencia global de obesidad, ajustada por edades, en EE. UU. alcanzó el 37,7% (35% en los hombres y 40,4% en las mujeres).[197] La prevalencia global de la obesidad de categoría III representó el 7,7% (5,5% en los hombres y 9,9% en las mujeres). Los análisis de los cambios producidos entre 2005 y 2014, ajustados en función de la edad, la raza/el origen hispano, el hábito de fumar y los estudios, revelaron unas tendencias lineales crecientes y significativas hacia la obesidad global y la obesidad de categoría III entre las mujeres, pero no entre los hombres. Los datos iniciales publicados de NHANES 2015 señalan que el grado de obesidad sigue representando un riesgo global, si bien ha disminuido la velocidad de ascenso,[208] y que la prevalencia de obesidad difiere considerablemente según la raza y el grupo étnico. Las mujeres negras no hispanas tienen más probabilidad de padecer obesidad (45%), seguidas de las mujeres hispanas (32,6%) y las mujeres blancas no hispanas (27,2%). Los hombres negros no hispanos (35,1%) son más propensos a la obesidad que los hombres blancos no hispanos (30,2%). Las mujeres con rentas más altas tienen menos obesidad que aquellas con ingresos bajos. La prevalencia de la obesidad también aumenta en las personas con menos estudios. No existe ninguna relación entre la obesidad y los estudios entre los hombres, pero las mujeres universitarias tienden a ser menos obesas que las demás.

El sobrepeso y la obesidad ocupan el quinto lugar en el riesgo global de muerte.[209] Cerca del 44% de la carga de diabetes y el 23% de la carga de cardiopatía isquémica es imputable al sobrepeso y la obesidad. En todo el mundo, la obesidad se ha más que duplicado desde 1980. En 2014, más de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

1.900 millones de adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso, 600 millones de los cuales eran obesos, lo que supone un 39% de adultos con sobrepeso y un 13% con obesidad. Aproximadamente 41 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso u obesidad y la mayor parte de la población mundial vive hoy en países en los que el sobrepeso y la obesidad mata a más personas que el bajo peso. La Non-Communicable Disease (NCD) Risk Factor Collaboration[198] estimó que si las tendencias a la obesidad prosiguen después de 2000, la probabilidad de que se cumpla el objetivo global de detener el avance de la obesidad en las cifras de 2010 será prácticamente «nula».

La obesidad infantil genera una preocupación creciente en EE. UU. y en todo el mundo. Si se define la obesidad como un IMC en el percentil 95 (o más) de la gráfica de crecimiento de los CDC específica para cada sexo y la obesidad extrema como un IMC del 120% o más, los datos más recientes de NHANES señalan que la prevalencia de obesidad en 2011-2014 resultó del 17%, y la de la obesidad extrema, del 5,8%.[199] Las tendencias en la infancia y en la adolescencia varían en función de la edad, la raza/el origen hispano y el grado de estudios del cabeza de familia. Entre 1988 y 2014, la prevalencia para niños de 2 a 5 años se incrementó hasta 2003-2004 para luego disminuir; la prevalencia entre los niños de 6 a 11 años aumentó hasta 2007-2008 para luego nivelarse, y la prevalencia de obesidad entre los de 12 a 19 años ha aumentado de manera uniforme en este período. La obesidad extrema no varió entre los niños de 2 a 5 años, pero aumentó entre los de 6 a 11 y en los adolescentes de 12 a 19. La probabilidad de obesidad entre los niños y adolescentes resultó más alta en los negros no hispanos (19,5%) e hispanos (21,9%) que en los blancos no hispanos (14,7%) y más baja en los asiáticos no hispanos (8,6%).

El sobrepeso y la obesidad se asocian sistemáticamente a una mayor mortalidad por todas las causas, como lo ilustra una evaluación estadounidense amplia realizada entre 2001 y 2014,[207] una revisión sistemática[210] y el análisis agrupado de 1,46 millones de adultos blancos.[211] La obesidad predice de manera poderosa las ECV y la CI, al igual que la hipertensión, la dislipidemia, la diabetes mellitus de tipo 2, las enfermedades de la vesícula biliar, la artrosis, la apnea del sueño, ciertos cánceres, una calidad de vida baja, los trastornos psíquicos (p. ej., depresión, ansiedad), y las limitaciones de la función física y el riesgo aumentan conforme asciende el IMC. Los niños obesos corren riesgo de sufrir consecuencias para la salud a corto plazo, como un aumento espectacular de la diabetes de tipo 2 en la infancia y adolescencia, dificultades respiratorias, mayor riesgo de fracturas, hipertensión, marcadores tempranos de ECV, resistencia a la insulina y efectos psicológicos. Sin embargo, la obesidad infantil también es un trastorno a largo plazo con comorbilidad asociada. Los niños obesos se exponen al riesgo de mantener la obesidad durante largo tiempo hasta la vida adulta. Los niños con sobrepeso u obesidad que presentan obesidad de adultos corren más riesgo de padecer episodios cardiovasculares, pero los adultos no obesos, que sufrieron sobrepeso u obesidad en la infancia,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

presentan un riesgo cardiovascular similar al de los que nunca estuvieron obesos.[212] El IMC elevado en la adolescencia constituye un factor de riesgo sustancial para los trastornos asociados a la obesidad en las etapas intermedias de la vida.[213] Pese a que el riesgo de diabetes se asocia a un IMC elevado en un momento cercano al diagnóstico, el riesgo de CI se relaciona con un IMC alto, tanto en la adolescencia como en la vida adulta.

Algunos expertos han cuestionado si la obesidad constituye, por sí misma, un factor duradero de riesgo para las ECV, más allá de su impacto en el riesgo vascular mediado exclusivamente a través de la interacción con la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hipertensión, la inactividad física y la dislipidemia. De cualquier modo, la obesidad en la etapa madura de la vida se correlaciona fuertemente con factores de riesgo para la hospitalización y con las complicaciones futuras de la CI, incluso entre aquellos con pocos o ninguno de los demás factores importantes de riesgo. En cuanto a la importancia relativa de la obesidad y de la actividad física como predictores del riesgo coronario, tanto la forma física como la adiposidad influyen en el riesgo vascular. La obesidad sola se asocia a la mortalidad por todas las causas, sea cual sea el grado de actividad física.[214] El reparto de la grasa corporal también influye en la aparición de la CI: la obesidad abdominal confiere un riesgo sustancialmente mayor a hombres y mujeres. La relación entre cintura y cadera, un marcador sucedáneo de la obesidad centrípeta o abdominal, predice de manera independiente el riesgo vascular de las mujeres y de los hombres mayores. La prevalencia de la obesidad abdominal aumenta con la edad y varía según la raza o la etnia. En el **capítulo 6** se exponen los mecanismos que vinculan estas medidas antropométricas con el riesgo de CI, mecanismos que precisan más estudio, sobre todo entre los grupos raciales y étnicos minoritarios afectados de forma desproporcionada.

La obesidad es un tema complejo. A esta epidemia ha contribuido el mayor aporte de alimentos energéticos, el descenso de la actividad física y el aumento de la vida sedentaria por los cambios en el trabajo, el transporte y la urbanización.[209] Las estrategias eficaces de tratamiento suelen basarse en un enfoque polivalente que abarca el asesoramiento dietético, la modificación conductual, el aumento de la actividad física y apoyo psicosocial y, a veces, la intervención farmacológica. Las mejoras conductuales y ambientales, incluso discretas, pueden atenuar o revertir el incremento ponderal y la adiposidad de algunas personas. Ciertas prioridades clave relacionadas con la alimentación que disminuyen la adiposidad comprenden la disminución de los cereales refinados, los almidones, los azúcares y las carnes y el mayor aporte de frutas, vegetales, frutos secos, yogur, pescado, aceites vegetales y cereales integrales en el contexto de una actividad física regular y un sueño adecuado.[215] Los datos del estudio PREDIMED sobre la dieta mediterránea revelaron que el aumento del aporte de grasa vegetal a partir de fuentes naturales poseía muy poco impacto en el peso corporal o en la adiposidad central de personas mayores, mayoritariamente con sobrepeso u obesidad en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

condiciones iniciales.[216] Este hallazgo indica que el incremento de peso por los alimentos con mucha grasa supone un obstáculo para el seguimiento de una dieta como la mediterránea, que proporciona beneficios clínicos y metabólicos.

Los estudios observacionales y los ensayos clínicos señalan que la intervención quirúrgica (cirugía bariátrica) resulta prometedora para el adelgazamiento. Las declaraciones conjuntas de la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, la National Lipid Association, la Obesity Medicine Association[217,218] y la AHA[219] respaldan la capacidad de la intervención quirúrgica para mejorar y mantener a lo largo del tiempo el adelgazamiento y la comorbilidad, incluida la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipidemia, la hepatopatía, la hipertensión, la apnea obstructiva del sueño, la disfunción cardiovascular y la supervivencia prolongada. Las técnicas bariátricas también influyen favorablemente en el metabolismo de los ácidos biliares y en la microbioma intestinal, lo que podría mejorar igualmente la dislipidemia.[206] Las técnicas bariátricas mejoran diversos factores cardiovasculares, como el metabolismo de la glucosa, la PA, la trombosis, la función renal, la función de los adipocitos y del tejido adiposo, los marcadores inflamatorios y los marcadores vasculares. Cuanta más masa adiposa se pierde, más mejoran las variables lipídicas, como triglicéridos y sobre todo colesterol LDL. La cirugía bariátrica reduce el uso de medicación frente a la dislipidemia. Tras la cirugía bariátrica, el colesterol HDL puede disminuir de forma transitoria durante los primeros 3 a 6 meses para luego elevarse, con frecuencia, por encima de los valores basales previos a la intervención.

La cirugía bariátrica aporta beneficios a largo plazo.[220,221] Los pacientes estadounidenses de la Veterans Administration operados con una intervención bariátrica adelgazaron sustancialmente más peso que los no operados y solo 19 de los 564 pacientes sometidos a cirugía gástrica recuperaron de nuevo el peso hasta situarse dentro de un margen del 5% del inicial al cabo de 10 años.[220] En un estudio multicéntrico prospectivo de cirugía bariátrica en la adolescencia se documentó la durabilidad del adelgazamiento clínico y la mejoría de trastornos esenciales (prediabetes, diabetes, alteraciones de la función renal, hipertensión) y de la calidad de vida relacionada con el peso entre adolescentes que se sometieron a cirugía de derivación gástrica o a gastrectomía vertical.[221] Se obtuvieron mejoras significativas del peso, salud cardiometabólica y calidad de vida relacionada con el peso a los 3 años de la intervención. Los riesgos asociados a la cirugía comprendieron carencias específicas de micronutrientes y una necesidad de nuevas intervenciones abdominales (**v. capítulo 6**).

Los avances tecnológicos recientes en la *perfilación epigenómica* han alentado una serie creciente de estudios sobre la utilidad del epigenoma en la obesidad y sobre la importancia que la exposición ambiental durante las etapas centrales de la vida tiene para inducir alteraciones persistentes del genoma, lo que aumentaría el riesgo en fases posteriores. En varios estudios se ha

booksmedicos.org

booksmedicos.org

examinado la relación entre obesidad y la metilación del ADN global, específica de sitio o en todo el genoma.[222] Estos estudios no han aportado una evidencia sólida de relación entre la metilación global y la obesidad, pero sí han revelado varios sitios con metilación diferencial asociada a la obesidad, sobre todo en los eritrocitos. Se observaron alteraciones extensas, aunque pequeñas, de la metilación en lugares específicos en los estudios de intervención para la pérdida de peso y se señalaron varias asociaciones entre las marcas de metilación del nacimiento y la obesidad en etapas posteriores de la vida. Estos estudios podrían ayudar a predecir el riesgo individual de obesidad en la juventud y brindarían la posibilidad de introducir estrategias selectivas de prevención.

Estudios intervencionistas de pérdida de peso

Los datos de numerosos estudios observacionales y de ensayos clínicos aleatorizados pequeños o de corta duración respaldan los enormes beneficios de la pérdida de peso para la salud. El adelgazamiento moderado de entre el 5 y el 10% se acompaña de una mejora significativa de la PA entre personas hipertensas y no hipertensas; mejora el perfil de las lipoproteínas al reducir los triglicéridos séricos, elevar el colesterol LDL y reducir de manera ligera el colesterol total y de las HDL; y mejora la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Sin embargo, los estudios de mayor duración con medidas conductuales y alimentarias para la pérdida de peso no han revelado un descenso definitivo de la mortalidad total, las ECV o la CI, sobre todo por la incapacidad de los participantes para mantener el adelgazamiento a largo plazo en estos ensayos.

A pesar de los datos prometedores de los estudios de cohortes, los estudios aleatorizados con intervenciones para perder peso han arrojado resultados contradictorios. Según una comparación de cuatro regímenes populares de alimentación y un estudio de sustitución de hidratos de carbono, todas las intervenciones proporcionaron un adelgazamiento discreto y efectos beneficiosos, pero con un seguimiento escaso a largo plazo. En uno de los pocos estudios, en los que se intentó el seguimiento más allá de 1 año, el aporte calórico reducido indujo una pérdida de peso con relevancia clínica, con independencia de los macronutrientes en los que se hizo énfasis, es decir, el aporte de calorías reviste más importancia que un plan dietético concreto (**v. capítulos 5 y 6**).

La revisión de los estudios publicados sobre la eficacia de los tratamientos de la obesidad del adulto en atención primaria señala que el enfoque conductual hace adelgazar 3 kg más al grupo de intervención que a los controles al cabo de 12 a 18 meses y que el número mayor de sesiones de tratamiento comporta un adelgazamiento más intenso, aunque son pocos los datos de que dicho adelgazamiento se mantenga durante 1 año o más.[223] En algunos estudios aislados se ha examinado la importancia del asesoramiento, los patrones conductuales y la motivación, combinados con medidas generales, como la dieta y el ejercicio.[214,224,225] En un estudio con un nuevo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

programa de adelgazamiento que subrayaba la necesidad de reducir la relación poco saludable con los alimentos, la insatisfacción con la imagen corporal y el sesgo interiorizado del peso, frente a otro programa que destacaba la modificación ambiental y la creación y cambio de los hábitos, los resultados del adelgazamiento se asemejaron durante el tratamiento, pero difirieron de manera significativa al cabo de 6 meses. En un estudio de adelgazamiento a lo largo de 2 años con tres intervenciones generales diferentes, todas proporcionadas por profesionales de atención primaria en colaboración con auxiliares (formadores de hábitos de vida) de las consultas,[226] el asesoramiento intensificado para el adelgazamiento permitió a cerca de un tercio de los pacientes obesos adelgazar de forma prolongada y clínicamente relevante. De cualquier manera, hasta los estudios confinados a participantes motivados han mostrado tan solo un descenso discreto del peso y una persistencia escasa a largo plazo.

La prevalencia creciente de obesidad obliga a centrar el foco más allá de los métodos biológicos y a analizar cómo el entorno puede influir en la actividad física, la dieta y el cambio de peso. De forma análoga, ante la carga sustancial de obesidad y la escasa ingesta dietética de los grupos más pobres y con menos estudios, se necesitan medidas comunitarias para que las personas tomen elecciones saludables. Este desafío requiere un esfuerzo mundial sostenido para vigilar, prevenir y controlar la obesidad y se necesita la colaboración de muchas partes, Gobiernos, organismos internacionales, sector privado y sociedad civil, para actuar de forma complementaria y coordinada.[206] Las políticas requerirán la evolución de resultados.[227] Las medidas han de trascender las tradicionales, basadas en políticas ambientales, como la colaboración con la industria alimentaria y de restauración,[203,204] para promover un *marketing* responsable, sobre todo en la infancia, ampliar las opciones de alimentos saludables y reducir el contenido de grasa, azúcares y sal de los alimentos procesados. Además, se necesita una mejor predicción de las personas que sufrirán obesidad, incluido el desarrollo de una «prevención precisa» que acomode las políticas pertinentes y el curso de la acción en los casos concretos.[202,227] Entre tanto, en toda práctica de cardiología preventiva se fomentará el control individual del peso, dada la fuerte asociación de la obesidad con las ECV y la facilidad para determinar el IMC o la circunferencia de la cintura.

Dieta, suplementos dietéticos y consumo moderado de alcohol

Dieta

De acuerdo con un extenso volumen de la evidencia, tanto de estudios epidemiológicos como de intervención, los factores dietéticos influyen sobremanera en el riesgo coronario (**v. capítulos 5 y 6**). Los hábitos alimentarios también modifican diversos factores de riesgo cardiovascular, en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

particular tanto factores establecidos (PA, perfiles de lipoproteínas, glucosa y obesidad) como factores cardiometabólicos, incluida la inflamación. El análisis global de los factores de riesgo conductuales, ambientales, ocupacionales y metabólicos provenientes de 188 países reveló que el 87,9% de los años de vida ajustados por discapacidad de las ECV obedecían sobre todo a 25 factores, 9 de ellos relacionados con la dieta, a saber, la aportación insuficiente de frutas, vegetales, frutos secos y semillas, ácidos grasos ω-3 y fibra.[228]

Un sólido volumen de la evidencia revela que, aparte de identificar los alimentos y nutrientes concretos que mejoran la salud y previenen las ECV, existen ciertos patrones alimentarios para un corazón sano que permiten evaluar la calidad de la alimentación mundial.[215] Los patrones como el Healthy Eating Index, Alternative Healthy Eating Index, la dieta occidental frente a la «prudente», la dieta mediterránea y la dieta de tipo DASH coinciden en subrayar la fruta, las hortalizas, otros alimentos derivados de plantas (p. ej., judías, frutos secos); muchos de estos patrones contienen cereales integrales y pescado y limitan la carne roja procesada y las bebidas edulcoradas. Estos patrones alimentarios son conformes a las prioridades para una salud cardiovascular, es decir, se precisan alimentos con un contenido más alto de fibras, ácidos grasos mono- y poliinsaturados, vitaminas, potasio y otros minerales, y fitoquímicos, y con un contenido más bajo de hidratos de carbono de baja calidad, sal, ácidos grasos saturados y grasa *trans*.

Los metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados y cohortes prospectivas ponen de relieve descensos estadísticamente significativos (riesgo relativo; IC al 95%) en el riesgo de CI cuando aumenta el número raciones diarias o semanales de frutas (0,94; 0,91, 0,98) y hortalizas (0,95; 0,92, 0,98),[229] cereales integrales (0,78; 0,71, 0,86),[230] frutos secos y semillas (0,76; 0,69, 0,84),[231] y pescado (0,79; 0,67, 0,92).[232] En cambio, el riesgo aumenta con la carne roja procesada (1,24; 1,09-1,4),[233] mientras que no se ha detectado ninguna correlación significativa con el total de productos lácteos (0,94; 0,82, 1,07)[234] o huevos (0,99; 0,85, 1,15).[235] La magnitud de estos cambios globales en alimentos concretos o grupos de alimentos predeciría descensos modestos o sustanciales del riesgo de ECV. La elección de la fuente de la proteína influye en otros componentes de la dieta y podría constituir un determinante crítico del riesgo cardiovascular. Por ejemplo, el seguimiento durante 26 a 32 años de dos grandes cohortes prospectivas no reveló que las dietas ricas en proteínas animales se asociaran de forma positiva a la mortalidad cardiovascular (1,08; 1,01, 1,16) y que las dietas ricas en proteínas vegetales lo hicieran en sentido inverso (0,88; 0,80, 0,97).[236] De hecho, el examen de los patrones alimentarios globales de alta calidad, en lugar de centrarse en nutrientes y alimentos aislados, podría abordar mejor la complejidad intrínseca de la exposición dietética y su asociación con el riesgo cardiovascular.[237]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las guías de la AHA/ACC sobre hábitos generales para reducir el riesgo cardiovascular subrayan la necesidad de cambiar la alimentación y aumentar la actividad física.[187] Las recomendaciones alimentarias para reducir el colesterol LDL y la PA destacan los patrones alimentarios basados en un mayor aporte de hortalizas, frutas y cereales integrales, incluidos los productos lácteos con una cantidad baja de grasa, las aves, el pescado, las legumbres, los aceites vegetales no tropicales y los frutos secos. Estas recomendaciones limitan el consumo de dulces, bebidas edulcoradas y carnes rojas. Se propone una planificación de la dieta y un asesoramiento nutricional para ayudar a los pacientes a adaptar este patrón a sus requisitos calóricos, preferencias personales y culturales y terapia nutricional de otros trastornos, como puede ser la diabetes. Estas recomendaciones coinciden ampliamente con las emitidas en 2013 en la guía para el tratamiento del sobrepeso y obesidad de los adultos por la AHA/ACC/Obesity Society[238] y en las guías para la alimentación de norteamericanos de 2015-2020.[239]

A pesar del consenso general sobre los patrones de alimentación saludable en EE. UU. por parte de los organismos gubernamentales y las sociedades biomédicas profesionales, el patrón habitual de alimentación de los norteamericanos contrasta mucho con ellas.[239] Cerca de tres cuartas partes de la población siguen tomando una alimentación pobre en hortalizas, frutas, productos lácteos y aceites no saturados. Más de la mitad de la población cumple o sobrepasa el total de cereales y proteínas totales de las guías y se sitúa fuera del aporte recomendado para subgrupos de estas dos categorías de alimentos. La mayoría de los norteamericanos sobrepasa notablemente la recomendación sobre azúcares añadidos, grasas saturadas, sodio y total de calorías. Más allá de la motivación y de facilitar el cambio conductual en el plano individual, la implementación de las guías dietéticas y de las recomendaciones políticas asociadas exigirá cambios en el entorno alimentario domiciliario, comunitario y nacional.[239] Por ejemplo, disminuir la frecuencia de visitas a restaurantes de comida rápida, limitar el tiempo de elección y aumentar la frecuencia de comidas en familia podría mejorar la eficacia de estas medidas. Las medidas intracomunitarias podrían consistir en ofrecer programas de ayuda para la alimentación y nutrición, fomentar una educación en el etiquetado de los alimentos y de las calorías en las escuelas y programas para minoristas, además de facilitar el acceso a modalidades saludables y asequibles de alimentos que respeten las preferencias culturales.

Optimizar el cumplimiento individual con una elección y consumo de alimentos compatibles con patrones saludables obliga a examinar el contexto social, económico y cultural en el que viven las personas en sus hogares y comunidades. Así pues, las medidas actuales tratan de ofrecer una orientación alimentaria dentro de un contexto socioecológico para toda la vida. Este tipo de contexto incluye factores individuales, entorno o redes sociales, entorno físico o construido y entornos de macronivel, y puede aportar datos para estrategias potenciales que mejoren la alimentación y establezcan nexos para que las recomendaciones sobre alimentos y patrones

booksmedicos.org

booksmedicos.org

dietéticos saludables se traduzcan en hechos.

Suplementos dietéticos

Los patrones dietéticos estadounidenses se caracterizan por un aporte de micronutrientes inferior al requerimiento medio estimado (EAR, *estimated average requirement*), es decir, el aporte diario medio de nutrientes que precisa la mitad de las personas sanas en una etapa de la vida y en un grupo sexual concretos. Un porcentaje sustancial de la población consume diversas vitaminas y minerales en cantidades menores que las EAR, por ejemplo, potasio (97%), vitamina D (94,3%), colina (91,7%), vitamina E (88,5%), vitamina K (66,9%), magnesio (52,2%), vitamina A (43%), calcio (43%) y ácido fólico (15%), algunos de los cuales influyen en la salud del corazón. Además, el consumo de fibra alimentaria también es menor que el aporte adecuado recomendado (95%). Los suplementos dietéticos los usan con frecuencia los norteamericanos, algo más de la mitad de los adultos los consume; en general, se trata de preparados multivitamínicos y minerales.[240-242] Los resultados de NHANES de 2007-2010 indican que los motivos más habituales, indicados por los adultos que tomaban estos suplementos, eran «mejorar» o «mantener» la salud general.[242] Los estudios observacionales han revelado, a menudo, que las tasas de episodios coronarios se reducen entre los que toman suplementos dietéticos, sobre todo polivitamínicos.[243,244] Sin embargo, en los grandes estudios aleatorizados de la mayoría de los suplementos dietéticos no se ha detectado, de ordinario, ningún beneficio significativo para el riesgo cardiovascular e incluso se ha comentado la posibilidad de daño.

De acuerdo con la evidencia actual, merece la pena centrarse en los alimentos basados en la evidencia y en los patrones alimentarios generales y no en nutrientes o suplementos particulares para la prevención primaria de las ECV. En algunos estudios de cohortes se señala que la ingesta baja o el estado sérico del β-caroteno se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, pero estos resultados contrastan con los de estudios clínicos aleatorizados sobre la suplementación de β-caroteno.[245] Los metaanálisis de suplementación del calcio resultan contradictorios; en algunos no se ha observado ninguna asociación y en otros se ha descrito un mayor riesgo de IM.[246,247] En varios estudios de cohortes prospectivas se ha vinculado el aporte de vitamina E con los suplementos a un menor riesgo de CI, pero los metaanálisis de estudios observacionales y estudios clínicos revelan un beneficio nulo o bien señalan una mayor mortalidad.[245] Los estudios observacionales de personas con un aporte escaso de ácido fólico, vitamina B_6 y vitamina B_{12} y una concentración plasmática total consiguientemente alta de homocisteína ponen de manifiesto un mayor riesgo de ECV, aunque los ensayos clínicos de suplementación con ácido fólico, más las vitaminas B_6 y B_{12} (o no), no han evidenciado, de forma habitual, ninguna ventaja.[149] En 2013, el USPSTF revisó de manera sistemática la evidencia a favor del beneficio y de los daños de los suplementos vitamínicos y minerales para

booksmedicos.org

booksmedicos.org

adultos residentes en la comunidad y que no presentan una carencia conocida de nutrientes a la hora de la prevención primaria de las ECV y del cáncer.[248] La mayoría de los estudios evaluados se ejecutaron en personas mayores, tenían una duración inferior de 10 años y en ellos se habían utilizado dosis diversas de los nutrientes por separado o asociados; se concluyó que la evidencia de los estudios clínicos aleatorizados resulta limitada para declarar un beneficio de la suplementación vitamínica o mineral a la hora de prevenir las ECV o el cáncer.

Los datos de los estudios de laboratorio, los estudios ecológicos, los estudios de cohortes prospectivas y los análisis secundarios de pequeños ensayos aleatorizados ponen de relieve el efecto protector de la vitamina D frente a una serie de enfermedades crónicas, incluidas las ECV. Hoy muchos clínicos incluyen los análisis de la vitamina D en sangre como parte del estudio habitual de laboratorio y recomiendan suplementos de vitamina D a los pacientes sin que existan datos definitivos de estudios aleatorizados que respalden su eficacia. Entre los posibles mecanismos de protección frente a ECV se encuentran la inhibición de la inflamación, la inhibición de la proliferación del músculo liso vascular y de la calcificación vascular, la regulación de la PA y de la homeostasis de volumen y la regulación del metabolismo de la glucosa.[249] Sin embargo, el Institute of Medicine revisó de modo crítico los suplementos alimentarios de calcio y vitamina D en relación con una amplia serie de resultados de salud y concluyó que, a diferencia de la evidencia científica que respalda la utilidad clave del calcio y de la vitamina D para la salud ósea, la evidencia de que la vitamina D o el calcio modifiquen el riesgo de ECV no es uniforme ni concluyente y, en consecuencia, no se reúnen los criterios para establecer una relación de causa a efecto.[249]

Los ácidos grasos ω-3 marinos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), componentes del pescado y de los suplementos de aceite de pescado, se han mostrado alentadores para prevenir las ECV en estudios de laboratorio observacionales y también en grandes estudios aleatorizados de prevención secundaria o en entornos de alto riesgo. Estos ácidos grasos poliinsaturados poseen una serie de mecanismos cardioprotectores, como el descenso de los triglicéridos y la PA, la disminución de la agregación plaquetaria, la menor susceptibilidad del corazón a las arritmias cardíacas y sus acciones antiinflamatorias.[250,251] Sin embargo, los metaanálisis de estudios controlados con placebo revelan efectos de carácter discreto o nulo sobre las ECV y la mortalidad.[252,253] Las guías recientes del AHA para la prevención cardiovascular en las mujeres recomiendan contemplar los ácidos grasos ω-3 en forma de pescado o en cápsulas (p. ej., 1.800 mg de EPA/día) para mujeres con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia con objeto de aplicar una prevención primaria y secundaria (a las mujeres embarazadas se les recomienda evitar el consumo de pescado debido a su mayor contaminación con mercurio).[254] Sin embargo, en ningún estudio se han investigado los suplementos de ácidos grasos ω-3 marinos para la prevención primaria de las ECV en la población general. En

booksmedicos.org

booksmedicos.org

dos estudios cardiovasculares a gran escala de este momento se evalúa la utilidad de EPA o de EPA más DHA para pacientes con ECV ateroesclerótica o un alto riesgo de ella.[94,95] Se necesita investigar más a fondo si el ácido α-linolénico, el ácido graso ω-3 de cadena corta presente en las avellanas y otras fuentes vegetales, proporciona el mismo beneficio cardiovascular atribuido a EPA y DHA.

En este momento, los datos conocidos de los estudios clínicos no respaldan la recomendación de suplementar vitamina D o aceite de pescado para la prevención primaria de las ECV. En los estudios para examinar de un modo definitivo la utilidad de la vitamina D y del aceite de pescado en la prevención de ECV se intentará solucionar este asunto. Estos estudios son el VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL), un gran ensayo aleatorizado financiado por los National Institutes of Health (NIH) sobre la vitamina D (2.000 UI de colecalciferol/día) y un suplemento de ácido graso ω-3 marino (en forma de suplemento de aceite de pescado, EPA más DHA, 1 g/día) para la prevención primaria de las ECV y del cáncer. En este estudio actual se ha inscrito a más de 25.000 participantes (mujeres mayores de 55 años y hombres mayores de 50, y se ha tomado una muestra mayor de afroamericanos) sin ECV conocidas en condiciones basales.[255,256]

Consumo moderado de alcohol

El consumo de alcohol posee efectos complejos sobre las ECV; la diferencia entre el consumo diario de cantidades pequeñas o moderadas o bien de cantidades grandes puede inclinar la balanza entre la prevención y la inducción de enfermedad. Las guías alimentarias para los norteamericanos de 2015-2020[239] recomiendan que, si se consume alcohol, ha de tomarse con moderación –hasta una bebida diaria para las mujeres y dos para los hombres– y solo por adultos con edad legal para beber. El equivalente a una bebida se describe tomando las bebidas de referencia: 350 ml de cerveza normal (5% de alcohol), 150 ml de vino (12% de alcohol) o 40 ml de licores destilados (40% de alcohol). Cada equivalente de bebida proporciona de 12 a 14 g de alcohol.

El consumo habitual e intenso de alcohol, definido como 8 o más bebidas semanales para las mujeres y 15 o más para los hombres,[239] es una de las mayores causas de mortalidad prevenible en la mayoría de los países. Aumenta el riesgo de mortalidad total, mortalidad por ECV, CI e ictus; accidentes mortales de tráfico; daño hepático; daños en el embarazo; riesgo de cáncer de mama y de otro tipo en hombres y mujeres; y depresión y violencia. En cambio, un volumen sólido de evidencia epidemiológica observacional señala que el consumo ligero o moderado de alcohol, comparado con la ausencia de consumo o con el consumo intenso, conlleva un menor riesgo de IM, ictus isquémico, mortalidad por cualquier causa cardiovascular, enfermedad vascular periférica, muerte súbita cardíaca, diabetes mellitus, colelitiasis y una mejora de la salud y del bienestar. Esta

booksmedicos.org

booksmedicos.org

relación adopta la forma de curva en U: el consumo moderado de alcohol reduce el riesgo de ECV, en comparación con el consumo intenso o la ausencia de consumo.[215,257-260]

En más de 100 estudios prospectivos se ha demostrado la asociación inversa entre el consumo moderado y el riesgo de IM, ictus isquémico, enfermedad vascular periférica, muerte súbita cardíaca y muerte por cualquier otra causa cardiovascular. El efecto es bastante uniforme y se corresponde con un descenso del riesgo de entre el 25 y el 40%. Rige para ambos sexos, para las personas mayores y para la prevención tanto primaria como secundaria de aquellos con un alto riesgo de episodio cardiovascular, incluidos los que sufren ECV conocidas, diabetes de tipo 2 o hipertensión. Sin embargo, incluso el consumo moderado de alcohol comporta cierto riesgo. Al parecer, cualquier consumo de alcohol se sigue de un aumento inmediato del riesgo de ECV aunque, al cabo de 24 h, solo la ingesta elevada de alcohol mantiene el riesgo.[261] Los efectos fisiológicos demostrados a partir de la investigación básica y de los estudios aleatorizados que respaldan los beneficios del consumo moderado de alcohol sobre el riesgo cardiovascular comprenden una elevación del colesterol HDL, mejoras de la capacidad fibrinolítica y de la resistencia a la insulina y descensos de la agregación plaquetaria y de la inflamación general.[257,262] Algunos investigadores han indicado que el vino tinto podría tener propiedades cardioprotectoras especiales debido a la presencia de un componente distinto del alcohol (resveratrol) y otros, pero la evidencia de los estudios sobre factores de riesgo y de los estudios de cohortes prospectivas con variables clínicas señala que todas las formas de alcohol, si se consumen de forma moderada, aportan un beneficio idéntico, es decir, el alcohol por sí mismo explica la mayoría de la asociación protectora observada con su consumo.[263] El patrón de bebida influye en el beneficio observado del consumo moderado de alcohol sobre las ECV: la bebida compulsiva (4 o más bebidas para las mujeres en una o más ocasiones y 5 o más para los hombres en unas 2 h); la ingesta de 7 bebidas semanales, pero en una sola noche, no confiere el beneficio observado sobre las ECV con relación a los que toman una sola bebida diaria.[264]

Los investigadores han cuestionado si es el alcohol el que produce los beneficios sobre las ECV observados, puesto que las personas que beben de forma moderada se diferencian de los que no beben o de los bebedores inveterados de un modo que podría influir en la salud y en la enfermedad.[265,266] En los estudios previos se ha comprobado que los consumidores moderados suelen tener un peso sano, duermen adecuadamente y realizan ejercicio con regularidad. Los beneficios para los bebedores moderados se mantienen después de controlar estas diferencias, lo que hace pensar que el alcohol, por sí mismo y en cantidades moderadas, justifica el menor riesgo de ECV.

Toda recomendación individual o de salud pública ha de contemplar la complejidad de los efectos metabólicos, fisiológicos y psíquicos del alcohol.[215] Dados los peligros del alcohol, en cantidades altas, para la salud, el consumo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

moderado no supone una estrategia poblacional adecuada para reducir el riesgo cardiovascular. Las charlas sobre consumo de alcohol exigen análisis individuales y deben tener en consideración otros problemas médicos, los factores de riesgo coronarios, las enfermedades asociadas, la medicación concomitante, el embarazo y los antecedentes familiares de enfermedad o de alcoholismo. Los pacientes que son grandes bebedores deberían reducir el consumo. No se aconseja empezar a tomar alcohol de forma moderada para reducir el riesgo de cardiopatías, sobre todo a la vista de otras medidas preventivas, como el ejercicio físico.

Terapia hormonal posmenopáusica

Las tasas de mortalidad por CI, específicas de cada franja etaria, en las mujeres se demoran 10 años con relación a las de los hombres. Las tasas de mortalidad por CI de las mujeres se elevan de manera exponencial con el envejecimiento y varían mucho con la raza y la etnia. Las ECV afligen a muy pocas mujeres menores de 45 años que viven en países desarrollados, pero, al alcanzar los 60, representan la primera causa de muerte entre las mujeres, tanto en EE. UU. como en el resto del mundo. Más del 80% de la mortalidad cardiovascular de las mujeres ocurre hoy en países de renta baja e intermedia como consecuencia de la mayor longevidad y del gran tamaño de la población. Es cierto que los hombres tienen una mayor incidencia de CI a cualquier edad y también de mortalidad por CI, pero la brecha se estrecha mucho porque las tasas de las mujeres aumentan después de la menopausia natural o de la ovariectomía bilateral.[35,267]

Multitud de factores explican el mayor riesgo de CI tras la menopausia, a saber, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa que determinan una elevación del colesterol LDL y un descenso del colesterol HDL, un aumento de la intolerancia a la glucosa, así como los cambios en los factores hemostáticos y la función vascular. Al parecer, estos cambios no se deben solo a la disminución de los estrógenos endógenos que acompañan a la menopausia sino también al desplazamiento del equilibrio hormonal hacia el predominio androgénico a medida que se reducen los niveles de estradiol[268] (**v. capítulo 12**).

En cuanto al aumento detectado de CI en las mujeres después de la menopausia, de acuerdo con numerosos estudios observacionales, el uso actual o pretérito de terapia hormonal posmenopáusica se acompaña de un menor riesgo de CI. Las recomendaciones de las sociedades profesionales llevaron, en los años noventa, a la difusión de la terapia hormonal para las mujeres posmenopáusicas con el fin de prevenir las ECV y otras, como la osteoporosis y el deterioro cognitivo o la demencia.[109]

Los efectos fisiológicos de los estrógenos o exógenos son compatibles con la cardioprotección. Los estrógenos disminuyen el colesterol LDL y aumentan el de las HDL; reducen la lipoproteína(a), el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 y la concentración de insulina; inhiben la oxidación

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de las LDL; y mejoran la función vascular endotelial. Los estrógenos poseen efectos complejos sobre la inflamación: las cifras de fibrinógenos disminuyen, mientras que las de CRPas aumentan. Los estrógenos también mejoran la tolerancia a la glucosa.

A pesar de que los datos de los estudios observacionales sobre mujeres que iniciaron la terapia hormonal alrededor de la menopausia han revelado beneficios sobre la CI sistemáticos de la terapia hormonal sustitutiva (THS), los datos de los estudios aleatorizados no han indicado que la restitución de estrógenos o gestágenos o solo de estrógenos confiera ninguna cardioprotección.[269,270] En el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), pese al beneficio sobre el perfil lipídico, no se hallaron diferencias significativas en las variables cardiovasculares. En la WHI financiada por los NIH de EE. UU. se evaluó la utilidad de la terapia hormonal para la prevención de ECV y se realizó un balance de los beneficios y riesgos de la THS aplicada para prevenir enfermedades crónicas. La WHI es, a juzgar por muchos de sus resultados, el único estudio aleatorizado a largo plazo de escala amplia sobre terapia hormonal de mujeres posmenopáusicas.

En un grupo de la WHI se evaluaron los beneficios y riesgos relativos de la terapia hormonal combinada mediante estrógenos conjugados con acetato de medroxiprogesterona frente al placebo entre 16.608 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años de edad con un útero basal intacto a lo largo del período previsto de 8 años. Después de un seguimiento medio de 5,2 años, el comité de vigilancia de datos y de seguridad recomendó suspender el estudio 3 años antes, dada la relación riesgo-beneficio global desfavorable del tratamiento con estrógenos y gestágenos. Los riesgos para el grupo de la terapia hormonal, a juzgar por el aumento de CI, ictus, tromboembolia venosa y cáncer de mama, excedieron de los beneficios (descenso de fracturas y de cáncer de colon).

Este mayor riesgo de ECV y la relación riesgo-beneficio adversos resultaron inesperados y se consideraron, en principio, inexplicables a la luz del volumen conocido de bibliografía que respaldaba la idea de cardioprotección mediante THS. Cuando se divulgaron estos resultados, las prescripciones de THS cayeron en picado. Dos años después, también se detuvo el grupo que recibía solo estrógenos, sin ninguna oposición (frente al placebo), formado por 10.739 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años, de ordinario sanas, sin útero, debido al incremento del riesgo de ictus, sobre todo entre las mujeres de 60 o más años, y la ausencia de beneficios netos para la salud.

Las discrepancias entre los resultados del estudio observacional y los datos de los estudios clínicos obligaron a un escrutinio cuidadoso de las posibles diferencias entre los estudios clínicos y observacionales que podrían justificar los resultados. El análisis pormenorizado de los subgrupos de datos de los estudios indicó que la edad y el tiempo transcurridos desde la menopausia modulan los efectos de los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular.[271] En la WHI se observaron una serie de diferencias demográficas y biológicas con los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estudios observacionales que limitaban la generalización de los resultados a todas las mujeres posmenopáusicas. Quizá, un hecho más importante es que los estudios de la WHI y observacionales se ejecutaron en poblaciones diferentes. En la WHI se inscribió en un estudio de prevención a mujeres posmenopáusicas habitualmente sanas y en su mayoría sintomáticas, con una edad de 50 a 79 años, mientras que en los estudios observacionales se reclutó, de ordinario, a mujeres en su mayoría relativamente jóvenes y sintomáticas que habían comenzado la THS al principio de la menopausia. Las participantes de la WHI tenían una media de 63 años y llevaban más de 10 años desde la menopausia, mientras que las de los estudios observacionales eran menores de 55 cuando se inició la THS y llevaban de 2 a 3 años desde la menopausia. El análisis de los datos correspondientes por edades y por el tiempo transcurrido desde la menopausia puso de relieve que el grupo de la WHI que solo recibió estrógenos se parecía, en general, a los grupos de los estudios observacionales, es decir, la estrogenoterapia reduce el riesgo de CI si se inicia a una edad temprana y por mujeres sin útero con menopausia reciente. Los demás análisis señalaron que las mujeres que comienzan la THS más de 10 años después de la menopausia corren un mayor riesgo de CI, pero aquellas diagnosticadas de cardiopatía en los 10 años siguientes a la menopausia tendían a mostrar un menor riesgo coronario. Durante el metaanálisis de más de 39.000 mujeres se concluyó que la terapia hormonal menopáusica reduce el riesgo coronario de las mujeres menores de 60, pero no el de las mayores.[271]

La WHI puso de relieve que la terapia hormonal posmenopáusica no previene la enfermedad coronaria de las mujeres que inician el tratamiento bastante tiempo después de la menopausia. Sin embargo, sigue abierto el interrogante sobre si la estrogenoterapia, iniciada cerca de la menopausia, reduciría el riesgo coronario. En los estudios posteriores se abordó la cuestión del momento de inicio de la THS y la progresión de la ateroesclerosis mediante técnicas incruentas de imagen, pero los resultados no han sido uniformes. En el Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), un estudio aleatorizado de 4 años, se administraron dosis bajas de estrógenos equinos conjugados (EEC) por vía oral o estradiol transdérmico más un gestágeno mensual de forma cíclica a 727 mujeres sanas (edad media, 52 años) que llevaban 3 años desde la menopausia en el momento de su aleatorización.[272] La terapia hormonal redujo los síntomas menopáusicos, la depresión y la ansiedad; incrementó el HDL (con EEC oral), y mejoró la sensibilidad a la insulina (con E2 transdérmico).[109] No hubo diferencias significativas en la frecuencia de los acontecimientos adversos, entre otros el diagnóstico o el cáncer de mama, cáncer de endometrio, IM, ictus, ataques isquémicos transitorios o enfermedad tromboembólica venosa, si bien la cifra absoluta de estos acontecimientos resultó bajísima. Aunque estos datos resultaron tranquilizadores, en el sentido de que durante el uso corto de la THS no aumenta el riesgo cardíaco, ninguno de los regímenes hormonales redujo o aceleró de manera significativa la progresión de la ateroesclerosis, de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

acuerdo con el espesor de la íntima y media carotídeas (EIMCP) y el calcio arterial coronario.[273] En el Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), se estratificó a 643 mujeres sanas según el período transcurrido desde la menopausia (< 6 o ≥ 10 años) para que recibieran estradiol oral más un gel vaginal de gestágeno o bien un placebo. Al cabo de 5 años, el tratamiento oral con estradiol se acompañó de una menor progresión de la ateroesclerosis subclínica, medida por EIMCP, en relación con placebo, si el tratamiento se había iniciado en los 6 años siguientes a la menopausia, pero no si se había iniciado 10 o más años después.[274]

Modalidades de terapia hormonal para la cardioprotección

En la última década se ha establecido un consenso acerca de las recomendaciones globales básicas sobre la seguridad y los beneficios de la terapia hormonal para el control de la menopausia.[275] La terapia hormonal menopáusica sigue siendo un tratamiento adecuado de los síntomas menopáusicos si se administra al comienzo de la menopausia (< 60 años de edad o en los 10 años siguientes a la menopausia) en la dosis efectiva más baja y durante un período breve, siempre que no existan contraindicaciones. Sin embargo, la evidencia no respalda su prescripción con el propósito concreto de prevenir las ECV.[276,277]

Las declaraciones de una serie de sociedades respaldan esta recomendación general. La declaración de consenso global conjunta sobre terapia hormonal menopáusica,[278] las guías de práctica clínica de la Endocrine Society Clinical de 2015[279] y las recomendaciones de la International Menopause Society de 2016 sobre salud femenina en las etapas intermedias de la vida y terapia hormonal menopáusica[280] coinciden todas con estos principios. En la declaración de posicionamiento sobre terapia hormonal de 2012[281] de la North American Menopause Society se agregó que la relación beneficio-riesgo más favorable del tratamiento exclusivo con estrógeno brinda más flexibilidad para ampliar la duración del tratamiento, en comparación con el tratamiento con estrógenos y gestágenos, mientras que la aparición precoz del mayor riesgo de cáncer de mama impide recomendar su uso más allá de 3 a 5 años. En 2015, la North American Menopause Society emitió una declaración adicional a favor de continuar el uso de la terapia hormonal sistémica después de los 65 años, en función de la necesidad, para controlar los síntomas vasomotores continuados de las mujeres desde los 60 hasta los 80.[282]

Todas las recomendaciones señalan de manera explícita la necesidad de individualizar la decisión de la terapia hormonal menopáusica, incluida la realización de un perfil personalizado de beneficio-riesgo con variables clínicas y biológicas y basado en las prioridades de calidad de vida. Están apareciendo métodos que ayudan a la toma personalizada de la decisión.[283,284]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Programas de intervención comunitaria y sobre factores múltiples de riesgo

Muchas medidas de prevención primaria se han centrado en un solo factor de riesgo individual y, a pesar de los enormes avances realizados, muy pocos norteamericanos poseen una salud cardiovascular ideal. Más aún, la prevalencia de numerosos factores de riesgo sigue siendo alta, la prevalencia de obesidad continúa aumentando,[35] y las tendencias positivas del colesterol total y de las LDL se han nivelado y podrían estar invirtiéndose.[285] Así pues, urge tomar medidas complementarias por la población, como intervenciones comunitarias e intervenciones dirigidas a varios factores de riesgo.

En 2011, a fin de reducir la carga cardiovascular en EE. UU. y poder cumplir los objetivos de *Healthy People 2020,* el DHHS lanzó la iniciativa Million Hearts para prevenir 1 millón de IM e ictus en 5 años.[286-288] Bajo el liderazgo de los CDC y de los Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), la iniciativa Million Hearts (www.millionhearts.hhs.gov) enfatiza la creación de relaciones público-privadas a nivel federal, nacional, estatal y local. Esta iniciativa incluye dos modalidades complementarias de protección cardiovascular, clínica y comunitaria. Desde el punto de vista clínico, Million Hearts se centra en mejorar el «ABCS» –*aspirin for high-risk patients, blood pressure control, cholesterol reduction, and smoking cessation,* «ácido acetilsalicílico para pacientes de alto riesgo, control de la presión arterial, reducción del colesterol y abstinencia del tabaco»–. Estas medidas subrayan aún más en la atención ABCS; la tecnología informática de salud y la estandarización de la métrica básica de ABCS permitirán un mejor seguimiento de los objetivos a través de todos los tipos de sistemas de salud, así como de innovaciones clínicas, como los hogares de atención médica centrados en el paciente. Al mismo tiempo, Million Hearts pretende ampliar las iniciativas poblacionales a través de políticas y programas de reducción del tabaco, mejora de la nutrición y disminución de la PA. Este programa respalda las políticas comunitarias de restricción de sodio y eliminación de las grasas *trans* artificiales de la alimentación, la implementación de políticas y programas destinados a reducir de forma drástica el consumo de cigarrillos y el tabaquismo pasivo y resaltar todos los programas que aumenten el acceso comunitario a las instalaciones deportivas y los programas dirigidos a reducir el peso y mejorar la nutrición. Million Hearts se ha diseñado para «apalancar, centrar y alinear» las inversiones actuales sin un gasto monetario adicional extenso.[287]

La Affordable Care Act (ACA) ha abierto las puertas a la prevención comunitaria. Los hospitales con exención de impuestos deben realizar una evaluación de las necesidades de salud comunitaria de forma regular y elaborar planes para solucionar las necesidades detectadas. Para facilitar las medidas de colaboración y mejorar los determinantes de los resultados de salud propios de la atención sanitaria como ajenos, en 2015, los CDC divulgaron su Community Health Improvement Navigator (navegador para

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la mejora de la salud comunitaria) en línea.[289] Este recurso permite al usuario buscar intervenciones multisectoriales, cooperativas y basadas en la evidencia para controlar el consumo y la exposición al tabaco, la inactividad física, la dieta poco saludable, el colesterol alto, la PA alta y la diabetes. En el Annual Report to Congress of the Community Preventive Services Task Force (informe anual al Congreso del grupo de servicios preventivos comunitarios) de EE. UU. de 2016, la prevención y la lucha contra las ECV se situó como la primera de las 11 áreas prioritarias para revisión en las nuevas guías comunitarias en los años venideros.[290] La guía de la AHA para mejorar la salud cardiovascular comunitaria, actualizada en 2013, contiene un extenso inventario de objetivos, estrategias y recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención cardiovascular que se pueden implementar en la comunidad.[291]

El éxito pretérito de los programas con financiación federal, que incluían medidas políticas basadas en la evidencia para mejorar los hábitos alimentarios de la población, respalda la eficacia de estas campañas comunitarias.[215] La iniciativa de un condado rural de Maine enseñó que la colaboración entre los sistemas de salud, las organizaciones de salud pública y la comunidad permite mejorar de forma considerable los factores de riesgo y los resultados clínicos de salud.[292] En este estudio se documentaron los resultados de salud asociados a un programa comunitario integrado, multicomponente y sostenido de reducción del riesgo cardiovascular en el condado de Franklin, Maine, una comunidad rural con bajos ingresos. A lo largo de un seguimiento de 40 años, los programas comunitarios se dirigían a la lucha contra la hipertensión, el colesterol y el tabaco, así como a una buena alimentación y ejercicio físico. Durante estos 40 años, las tasas de control de la hipertensión, del colesterol elevado y de abstinencia del tabaco indicaron mejoras clínicamente significativas. Además, el total de hospitalizaciones y las hospitalizaciones per cápita (con menor mortalidad) disminuyeron, en comparación con otros condados estatales durante ese mismo período. Este programa puso de relieve que los esfuerzos comunitarios coordinados, sostenidos y basados en la evidencia mejoran de un modo mensurable la salud cardiovascular de la comunidad. Esta experiencia exitosa de una comunidad socioeconómica desprotegida podría servir como modelo para la implementación y estudio en otras comunidades rurales, así como en comunidades urbanas y otras fuera de EE. UU.[293]

En estudios recientes se ha evaluado el efecto de la lucha simultánea contra varios factores de riesgo. Los análisis del ensayo Bypass Angioplasty Investigation Revascularization 2 Diabetes (BARI 2D) indicaron la factibilidad del control simultáneo de seis factores de riesgo (tabaco, colesterol distinto de HDL, triglicéridos, PA sistólica y diastólica, y hemoglobina glucosilada) a través del tratamiento médico intensivo protocolizado y que el número de los factores de riesgo controlados se relacionaba poderosamente con la mortalidad total y la morbimortalidad cardiovascular.[294] Estas observaciones confirman estudios anteriores. En el Stepathlon Cardiovascular Health

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Study[295] se evaluó una intervención mHealth (salud móvil) barata, de participación masiva, sobre la actividad física, la sedestación y el peso y se demostró su asociación con una mejora a corto plazo y gran escala de estos factores de riesgo. En el estudio Fifty-Fifty[296] se examinó una modalidad de 1 año de duración en grupos, frente al autocontrol, para la mejora de la conducta saludable de sujetos con factores de riesgo cardiovascular. La intervención en grupos surtió un efecto beneficioso sobre los factores de riesgo vascular, con una mejora significativa del índice combinado de PA, ejercicio, peso, dieta y tabaco y un beneficio específico sobre la abstinencia del tabaco.

Las intervenciones comunitarias revisten especial importancia preventiva a la hora de abordar el riesgo indefinido, en lugar del riesgo a los 10 años. Como se señaló en un metaanálisis de 18 estudios de cohortes sobre 257.000 personas estadounidenses, aquellos con perfiles «óptimos» de los factores de riesgo presentaban un riesgo sustancialmente más bajo de mortalidad por ECV hasta los 80 años, en comparación con los que reunían dos o más factores mayores de riesgo. Aquellos con los factores de riesgo controlados también presentaban riesgos indefinidos mucho más bajos de CI mortal o de ictus de miocardio no mortal, así como de ictus mortal y no mortal[297] (**fig. 1-21**). Estos efectos persistieron a través de las cohortes natales y grupos étnicos y entre hombres y mujeres. Las estimaciones del riesgo indefinido indican, por tanto, que las medidas para disminuir la carga de ECV exigirán que se evite la aparición de factores de riesgo (prevención primordial), junto con el tratamiento de los factores de riesgo establecidos (prevención primaria).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

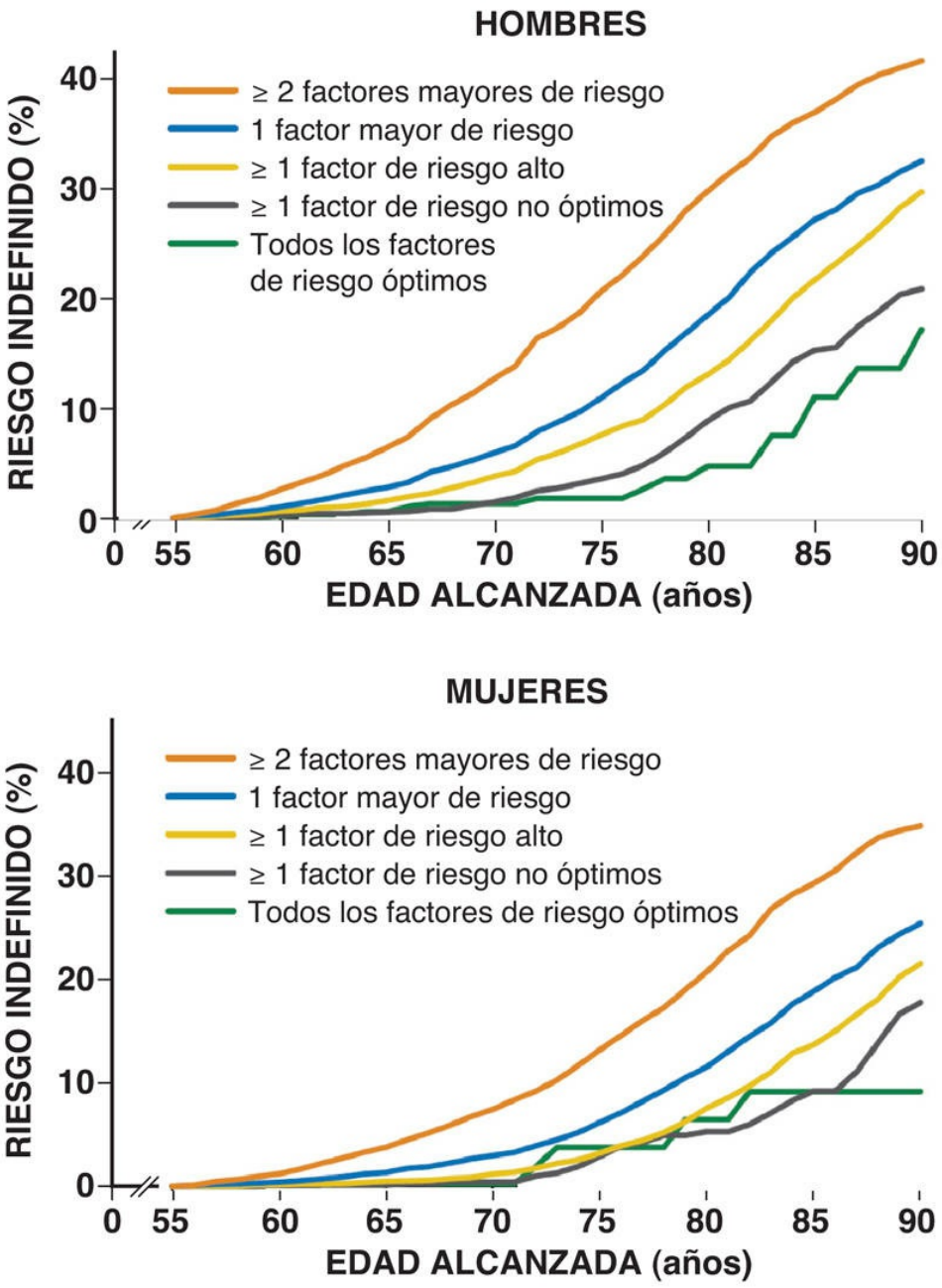


FIGURA 1-21 Riesgo indefinido de muerte por enfermedad cardiovascular de hombres *(arriba)* o mujeres *(abajo)* a los 55 años de edad con una carga variada de factores de riesgo, ajustados según los riesgos competitivos de mortalidad. (Tomado de Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. N Engl J Med 2012;366:321.)

La AHA ha recomendado una prescripción para la salud llamada Life's Simple 7,[298] que anima a la población a cumplir siete métricas cardiovasculares para una salud cardiovascular ideal. Estos son cuatro factores modificables de riesgo (no fumar, peso saludable, comida sana y actividad física) y tres medidas biométricas (PA, colesterol y glucemia). Estas métricas simplificadas, fáciles de introducir en la consulta de atención primaria y en los centros comunitarios de bienestar, se correlacionan estrechamente con la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cardiopatía isquémica.[299] Así pues, la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

puesta en práctica de los preceptos y la base de la evidencia revisada en este capítulo y en los capítulos relacionados podría obrar beneficios prodigiosos para la salud pública en todo el mundo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Medidas básicas de prevención primaria

1. Ridker PM, Wilson PWF. A trial-based approach to statin guidelines. *JAMA*. 2013;310:1123–1124.
2. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1361–1368.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472.
4. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1552–1561.
5. Cholesterol Treatment Trialists 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;376:1670–1681.
6. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014;384:607–617.
7. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2167–2192.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
9. Ridker PM, Rose L, Cook NR. A proposal to incorporate trial data into a hybrid ACC/AHA algorithm for the allocation of statin therapy in primary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:942–948.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

10. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. Primary prevention with statins: ACC/AHA risk-based approach versus trial-based approaches to guide statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2699–2709.
11. Shapiro MD, Fazio S. From lipids to inflammation: new approaches to reducing atherosclerotic risk. *Circ Res*. 2016;118:732–749.
12. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357–1361.
13. Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS ONE*. 2010;5:e11765.

Tabaquismo

14. US Centers for Disease Control and Prevention. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General; 2014.
15. Jamal A, Homa DM, O'Connor E, et al. Current cigarette smoking among adults—United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1233–1240.
16. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship; 2013.
17. D'Angelo D, Ahluwalia IB, Pun E, et al. Current cigarette smoking, access, and purchases from retail outlets among students aged 13-15 years: Global Youth Tobacco Survey, 45 Countries, 2013 and 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:898–901.
18. Syamlal G, Jamal A, King BA, Mazurek JM. Electronic cigarette use among working adults—United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:557–561.
19. Singh T, Arrazola RA, Corey CG, et al. Tobacco use among middle and high school students—United States, 2011-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:361–367.
20. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation*. 2014;129:1972–1986.
21. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and

booksmedicos.org

booksmedicos.org

meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:116–128.
22. Siu AL. Behavioral and pharmacotherapy interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;163:622–634.
23. Abbasi J. FDA extends authority to e-cigarettes: implications for smoking cessation? *JAMA*. 2016;316:572–574.
24. Zhang YJ, Iqbal J, van Klaveren D, et al. Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG: the SYNTAX trial at 5-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1107–1115.
25. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:341–350.
26. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-Year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:351–364.
27. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015: 350.
28. Lavinghouze SR, Malarcher A, Jama A, et al. Trends in quit attempts among adult cigarette smokers—United States, 2001-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1129–1135.
29. US Centers for Disease Control and Prevention. Best practices for comprehensive tobacco control programs—2014.
30. Kirtane AJ, Kelly CR. Clearing the air on the "smoker's paradox". *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1116–1118.
31. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Content last reviewed June 2015.
32. US Centers for Disease Control and Prevention. The guide to community preventive services: reducing tobacco use and secondhand smoke exposure.
33. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(11):CD000146.

Hipertensión

34. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in

booksmedicos.org

booksmedicos.org

adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–520.
35. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38–e360.
36. Chobanian AV. Time to reassess blood-pressure goals. *N Engl J Med*. 2015;373:2093–2095.
37. Rillamas-Sun E, Beasley JM, Lacroix A. Overview of risk factors for cardiovascular disease. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, eds. *Women and Health*. San Diego: Academic Press; 2013:949–964.
38. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124:1046–1058.
39. Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet*. 2012;380:611–619.
40. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*. 2012;380:601–610.
41. Gray L, Lee IM, Sesso HD, Batty GD. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2396–2403.
42. Kishi S, Teixido-Tura G, Ning H, et al. Cumulative blood pressure in early adulthood and cardiac dysfunction in middle age: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2679–2687.
43. Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, et al. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1952–1967.
44. Selvaraj S, Steg PG, Elbez Y, et al. Pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with atherothrombosis: from the REACH Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:392–403.
45. Van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S, et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2116–2125.
46. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis

booksmedicos.org

booksmedicos.org

from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2159–2169.
47. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
48. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/I guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 13: [Epub ahead of print].
49. Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, Sprint Research Groupet al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
50. Bress AP, Tanner RM, Hess R, et al. Generalizability of SPRINT results to the U.S. adult population. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:463–472.
51. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–1585.
52. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009–2020.
53. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370:1393–1401.

Trastornos lipídicos

54. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2578–2589.
55. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631–2639.
56. Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat Rev Drug Discov*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2012;11:367–383.
57. Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, et al. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1539–1548.
58. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.
59. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.
60. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133:1073–1080.
61. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556–2564.
62. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:353–361.
63. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485–494.
64. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37:1373–1379.
65. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1580–1590.
66. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:341–350.
67. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Committee FS and Investigatorset al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
68. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Investigators SCOet al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1527–1539.
69. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376:1517–1526.
70. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014;168:682–689.
71. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Investigators OLT. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–1499.
72. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376:1430–1440.
73. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572–580.
74. Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016;351:1166–1171.
75. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–2267.
76. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–212.
77. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–1574.
78. Wright RS. Recent clinical trials evaluating benefit of drug

booksmedicos.org

booksmedicos.org

therapy for modification of HDL cholesterol. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:389–398.
79. Siddiqi HK, Kiss D, Rader D. HDL-cholesterol and cardiovascular disease: rethinking our approach. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30:536–542.
80. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1933–1942.
81. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–2099.
82. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499–2506.
83. Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, et al. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1521–1528.
84. Mora S, Otvos JD, Rifai N, et al. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2009;119:931–939.
85. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, et al. Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:193–201.
86. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. *Circulation*. 2014;129:553–561.
87. Rosenson RS, Hegele RA, Gotto Jr AM. Integrated measure for atherogenic lipoproteins in the modern era: risk assessment based on apolipoprotein B. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:202–204.
88. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Myocardial Infarction Genetics Consortium DSGCEC and Global Lipids Genetics Consortium. Association of rare and common variation in the

booksmedicos.org

booksmedicos.org

lipoprotein lipase gene with coronary artery disease. *JAMA*. 2017;317:937–946.
89. Stitziel NO, Khera AV, Wang X, et al; Promis and Myocardial Infarction Genetics Consortium I. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2017;69:2054-2063.
90. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:211–221.
91. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;374:1123–1133.
92. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet*. 2017;18:331–344.
93. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384:626–635.
94. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al; Investigators R-I. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. Clin Cardiol. 2017;40:138-148.
95. Nissen S, Lincoff AM, Nicholls S. Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs With Hypertriglyceridemia (STRENGTH); 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104817.
96. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319–328.

Diabetes y síndrome metabólico

97. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829–841.
98. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2009;120:1640–1645.
99. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:98–107.
100. The Look AHEAD, Research, Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–154.

Ácido acetilsalicílico en prevención primaria

101. Mora S, Manson JE. Aspirin for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1195–1204.
102. Antithrombotic Trialists Collaboration Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
103. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:804–813.
104. Whitlock EP, Williams SB, Burda BU, et al. Aspirin use in adults: cancer, all-cause mortality, and harms: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force; 2015.
105. Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice. *JAMA*. 2016;316:709–710.
106. Kokoska LA, Wilhelm SM, Garwood CL, Berlie HD. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;120:31–39.
107. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials*. 2007;8:21.
108. Armitage J. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes; 2005. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135226.
109. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, et al. Cardiovascular

booksmedicos.org

booksmedicos.org

disease in women: clinical perspectives. *Circ Res*. 2016;118:1273–1293.
110. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2510–2520.
111. Grimm R, McNeil JM. Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE); 2016. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01038583.
112. Bayer Health Care. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enteric-Coated Acetylsalicylic Acid in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE); 2007. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00501059.
113. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:814–825.
114. Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:173–186.
115. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):836–845.
116. American Diabetes Association 8. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl 1):S60–S71.
117. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2010;33:1395–1402.
118. Mainous AG, Tanner RJ, Shorr RI, Limacher MC. Use of aspirin for primary and secondary cardiovascular disease prevention in the United States, 2011-2012. *J Am Heart Assoc*. 2014: 3.

Concepto de «polipíldora»

119. Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1341–1351.
120. Rodgers A, Patel A, Berwanger O, et al. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. *PLoS ONE*. 2011;6:e19857.
121. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032–2043.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

122. Ridker PM. Is statin monotherapy the perfect polypill? *Circulation*. 2016;134:91–93.
123. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132–140.
124. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310–1320.
125. Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:712–723.
126. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation*. 2012;125:1748–1756: S1-11.
127. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med*. 2015;162:266–275.
128. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017;135:1075–1092.
129. Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the PREDIMED study. *Nutrients*. 2015;7:4124–4138.
130. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360:1851–1861.
131. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175–1182.
132. Braunwald E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur Heart J*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2012;33:430–432.
133. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132:1224–1233.
134. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36:482–489c.
135. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379:1205–1213.
136. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379:1214–1224.
137. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37:1720–1722.
138. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012;126:1596–1604.
139. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310–1320.
140. Stein EA. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) measurements: mass, activity, but little productivity. *Clin Chem*. 2012;58:814–817.
141. White HD, Held C, Stewart R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014;370:1702–1711.
142. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1006–1015.
143. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, et al. Effect of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1591–1599.
144. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; for the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. 2017;377:1119-1131.
145. Libby P. Lipoprotein (a): a frustrating final frontier in lipid management? *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1:428–431.
146. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844–2853.
147. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:851–860.
148. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population. *JACC Heart Fail*. 2016;4:78–87.
149. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010;170:1622–1631.
150. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:565–575.
151. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1578–1588.
152. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567–1577.
153. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:1163–1170.
154. Tarkin JM, Dweck MR, Evans NR, et al. Imaging atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118:750–769.
155. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common

booksmedicos.org

booksmedicos.org

carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796–803.
156. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365:213–221.
157. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1397–1406.
158. Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:139–147.
159. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065–1074.
160. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1622–1632.
161. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210–215.
162. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. *Eur Heart J*. 2015;36:472–474.
163. Henein M, Granasen G, Wiklund U, et al. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. *Int J Cardiol*. 2015;184:581–586.
164. Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, Libby P. Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. *Eur Heart J*. 2012;33:1309–1317.
165. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized

booksmedicos.org

booksmedicos.org

controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1547–1555.
166. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291–1300.
167. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1657–1668.
168. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ Res*. 2016;118:564–578.
169. Nikpay M, Goel A, Won HH, et al. A comprehensive 1,000 genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015;47:1121–1130.
170. Musunuru K, Kathiresan S. Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118:579–585.
171. Nurnberg ST, Zhang H, Hand NJ, et al. From loci to biology: functional genomics of genome-wide association for coronary disease. *Circ Res*. 2016;118:586–606.
172. Weijmans M, de Bakker PI, van der Graaf Y, et al. Incremental value of a genetic risk score for the prediction of new vascular events in patients with clinically manifest vascular disease. *Atherosclerosis*. 2015;239:451–458.
173. Tada H, Melander O, Louie JZ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J*. 2016;37:561–567.
174. Paynter NP, Ridker PM, Chasman DI. Are genetic tests for atherosclerosis ready for routine clinical use? *Circ Res*. 2016;118:607–619.
175. Klancar G, Groselj U, Kovac J, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1250–1257.
176. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425–2437.
177. Roden DM. Cardiovascular pharmacogenomics: current status and future directions. *J Hum Genet*. 2016;61:79–85.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

178. Lee HH, Ho RH. Interindividual and interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; SLCO1B1). *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:1176–1184.
179. Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385:2264–2271.
180. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015;386:281–291.
181. Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*. 2013;369:2283–2293.
182. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med*. 2013;369:2304–2312.
183. Tardif JC, Rheaume E, Lemieux Perreault LP, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:372–382.
184. Kullo IJ, Jouni H, Austin EE, et al. Incorporating a genetic risk score into coronary heart disease risk estimates: effect on low-density lipoprotein cholesterol levels (the MI-GENES clinical trial). *Circulation*. 2016;133:1181–1188.

Actividad física

185. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*. 2010;122:743–752.
186. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219–229.
187. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2960–2984.
188. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

analysis. *Circulation*. 2011;124:789–795.
189. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1–12.
190. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med*. 2012;9:e1001335.
191. Young DR, Hivert M-F, Alhassan S, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2016;134:e262–e279.
192. Katzmarzyk PT, Lee IM. Sedentary behaviour and life expectancy in the USA: a cause-deleted life table analysis. *BMJ Open*. 2012: 2.
193. Orrow G, Kinmonth AL, Sanderson S, Sutton S. Effectiveness of physical activity promotion based in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e1389.
194. Freak-Poli R, Wolfe R, Backholer K, et al. Impact of a pedometer-based workplace health program on cardiovascular and diabetes risk profile. *Prev Med*. 2011;53:162–171.
195. Patel MS, Asch DA, Volpp KG. Framing financial incentives to increase physical activity among overweight and obese adults. *Ann Intern Med*. 2016;165:600.
196. Heath GW, Parra DC, Sarmiento OL, et al. Evidence-based intervention in physical activity: lessons from around the world. *Lancet*. 2012;380:272–281.

Obesidad y pérdida de peso

197. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315:2284–2291.
198. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016;387:1377-1396.
199. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United

booksmedicos.org

booksmedicos.org

States, 1988-1994 through 2013-2014. *JAMA*. 2016;315:2292–2299.
200. Fothergill E, Guo J, Howard L, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:1612–1619.
201. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014;20:977–989.
202. Gillman MW, Hammond RA. Precision treatment and precision prevention: integrating "below and above the skin". *JAMA Pediatr*. 2016;170:9–10.
203. Zylke JW, Bauchner H. The unrelenting challenge of obesity. *JAMA*. 2016;315:2277–2278.
204. Ludwig DS. Lifespan weighed down by diet. *JAMA*. 2016;315:2269–2270.
205. Kraak VI, Vandevijvere S, Sacks G, et al. Progress achieved in restricting the marketing of high-fat, sugary and salty food and beverage products to children. *Bull World Health Organ*. 2016;94:540–548.
206. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, et al. Changing the future of obesity: science, policy, and action. *Lancet*. 2011;378:838–847.
207. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71–82.
208. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015: 1–8.
209. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet; 2016.
210. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211–2219.
211. Chetty R, Stepner M, Abraham S, et al. The association between income and life expectancy in the United States, 2001-2014. *JAMA*. 2016;315:1750–1766.
212. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood

booksmedicos.org

booksmedicos.org

adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365:1876–1885.
213. Tirosh A, Shai I, Afek A, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;364:1315–1325.
214. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med*. 2011;364:1218–1229.
215. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133:187–225.
216. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:666–676.
217. Bays HE, Jones PH, Jacobson TA, et al. Lipids and bariatric procedures. Part 1 of 2. Scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: executive summary. *J Clin Lipidol*. 2016;10:15–32.
218. Bays H, Kothari SN, Azagury DE, et al. Lipids and bariatric procedures. Part 2 of 2. Scientific statement from the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS), the National Lipid Association (NLA), and Obesity Medicine Association (OMA). *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:468–495.
219. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1683–1701.
220. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss. *JAMA Surg*. 2016;151:1046–1055.
221. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med*. 2016;374:113–123.
222. Van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, et al. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:85–97.
223. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a

booksmedicos.org

booksmedicos.org

systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155:434–447.
224. Jakicic JM, Tate DF, Lang W, et al. Effect of a stepped-care intervention approach on weight loss in adults: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2012;307:2617–2626.
225. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med*. 2011;365:1959–1968.
226. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med*. 2011;365:1969–1979.
227. Elbel B. Seeking population-level solutions to obesity. *Sci Transl Med*. 2016;8:323ed1.

Dieta, suplementos dietéticos y alcohol

228. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:2287–2323.
229. Gan Y, Tong X, Li L, et al. Consumption of fruit and vegetable and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2015;183:129–137.
230. Tang G, Wang D, Long J, et al. Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol*. 2015;115:625–629.
231. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, et al. Dietary policies to reduce non-communicable diseases. In: Brown GW, Yamey G, Wamala S, eds. *The Handbook of Global Health Policy*. West Sussex, UK: Wiley & Sons; 2014.
232. Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr*. 2012;15:725–737.
233. Abete I, Romaguera D, Vieira AR, et al. Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr*. 2014;112:762–775.
234. Qin LQ, Xu JY, Han SF, et al. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of

booksmedicos.org

booksmedicos.org

prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24:90–100.
235. Rong Y, Chen L, Zhu T, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:e8539.
236. Song M, Fung TT, Hu FB, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1453–1463.
237. Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB. Foods, nutrients, and dietary patterns: interconnections and implications for dietary guidelines. *Adv Nutr*. 2016;7:445–454.
238. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985–3023.
239. US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary guidelines for Americans, 8th ed; 2015, 2016.
240. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, et al. Dietary supplement use in the United States, 2003-2006. *J Nutr*. 2011;141:261–266.
241. Bailey RL, Fulgoni VL, 3rd, Keast DR, Dwyer JT. Examination of vitamin intakes among US adults by dietary supplement use. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112: 657-663.e4.
242. Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE, et al. Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med*. 2013: 1–7.
243. Bailey RL, Fakhouri TH, Park Y, et al. Multivitamin-mineral use is associated with reduced risk of cardiovascular disease mortality among women in the United States. *J Nutr*. 2015;145:572–578.
244. Rautiainen S, Rist PM, Glynn RJ, et al. Multivitamin use and the risk of cardiovascular disease in men. *J Nutr*. 2016;146:1235–1240.
245. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS ONE*. 2013;8:e74558.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

246. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res*. 2015;30:165–175.
247. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Cardiovascular complications of calcium supplements. *J Cell Biochem*. 2015;116:494–501.
248. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159:824–834.
249. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53–58.
250. Wu JH, Mozaffarian D. Omega-3 fatty acids, atherosclerosis progression and cardiovascular outcomes in recent trials: new pieces in a complex puzzle. *Heart*. 2014;100:530–533.
251. Li K, Huang T, Zheng J, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e88103.
252. 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;172:686–694.
253. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024–1033.
254. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243–1262.
255. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): rationale and design of a large

booksmedicos.org

booksmedicos.org

randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33:159–171.
256. Bassuk SS, Manson JE, Lee IM, et al. Baseline characteristics of participants in the VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL). *Contemp Clin Trials*. 2016;47:235–243.
257. Pearson TA. Alcohol and heart disease. *Circulation*. 1996;94:3023–3025.
258. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, et al. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care*. 2005;28:719–725.
259. Dam MK, Hvidtfeldt UA, Tjonneland A, et al. Five year change in alcohol intake and risk of breast cancer and coronary heart disease among postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2314.
260. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
261. Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, et al. Alcohol and immediate risk of cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Circulation*. 2016;133:979–987.
262. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.
263. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martinez P, et al. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012;4:759–781.
264. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2003;348:109–118.
265. Chikritzhs T, Fillmore K, Stockwell T. A healthy dose of scepticism: four good reasons to think again about protective effects of alcohol on coronary heart disease. *Drug Alcohol Rev*. 2009;28:441–444.
266. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, et al. Do "moderate" drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Stud Alcohol Drugs*. 2016;77:185–198.

Terapia hormonal posmenopáusica

267. Wenger NK. Women and coronary heart disease: a century after Herrick—understudied, underdiagnosed, and undertreated. *Circulation*. 2012;126:604–611.
268. Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM. Women and Health. 2nd ed Boston: Elsevier; 2013.
269. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update. *Circulation*. 2011;123:1243.
270. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:1545–1588.
271. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013;20:342–353.
272. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2005;8:3–12.
273. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:249–260.
274. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221–1231.
275. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE, et al. A decade after the Women's Health Initiative—the experts do agree. *Menopause*. 2012;19:846–847.
276. Kaunitz AM, Manson JE. Management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015;126:859–876.
277. Roberts H, Hickey M. Should hormone therapy be recommended for prevention of cardiovascular disease? *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: Ed000097.
278. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013;16:203–204.
279. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of

booksmedicos.org

booksmedicos.org

symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3975–4011.
280. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109–150.
281. North American Menopause Society 2012 hormone therapy position statement. *Menopause*. 2012;19:257–271.
282. North American Menopause Society Statement on continuing use of systemic hormone therapy after age 65. *Menopause*. 2015;22:693.
283. Bassuk SS, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem*. 2014;60:68–77.
284. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22:247–253.

Intervenciones comunitarias y sobre factores múltiples de riesgo

285. Schreiner PJ, Jacobs Jr DR, Wong ND, Kiefe CI. Twenty-five year secular trends in lipids and modifiable risk factors in a population-based biracial cohort: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study, 1985-2011. *J Am Heart Assoc*. 2016: 5.
286. US Centers for Disease Contorl and Prevention CDC Grand Rounds: the Million Hearts initiative. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:1017–1021.
287. Frieden TR, Berwick DM. The "Million Hearts" initiative: preventing heart attacks and strokes. *N Engl J Med*. 2011;365:e27.
288. US Department of Health and Human Services. Million Hearts: building strong partnerships for progress; 2012, 2017.
289. Roy B, Stanojevich J, Stange P, et al. Development of the Community Health Improvement Navigator Database of Interventions. *MMWR Suppl*. 2016;65:1–9.
290. Community Preventive Services Task Force. 2016 Annual Report to Congress, Federal Agencies, and Prevention Stakeholders; 2016, 2017.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

291. Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, et al. American Heart Association Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. *Circulation*. 2013;127:1730–1753.
292. Record NB, Onion DK, Prior RE, et al. Community-wide cardiovascular disease prevention programs and health outcomes in a rural county, 1970-2010. *JAMA*. 2015;313:147–155.
293. Labarthe DR, Stamler J. Improving cardiovascular health in a rural population: can other communities do the same? *JAMA*. 2015;313:139–140.
294. Bittner V, Bertolet M, Barraza Felix R, et al. Comprehensive cardiovascular risk factor control improves survival: the BARI 2D Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:765–773.
295. Ganesan AN, Louise J, Horsfall M, et al. International mobile-health intervention on physical activity, sitting, and weight: the Stepathlon Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2453–2463.
296. Gomez-Pardo E, Fernandez-Alvira JM, Vilanova M, et al. A comprehensive lifestyle peer group–based intervention on cardiovascular risk factors: the randomized controlled Fifty-Fifty Program. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:476–485.
297. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321–329.
298. American Heart Association. Living Better with Life's Simple 7; 2016.
299. Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. *JAMA*. 2012;307:1273–1283.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Hipertensión sistémica: mecanismos y diagnóstico

Ronald G. Victor

Generalidades sobre hipertensión
- Definición
- Prevalencia
- Variabilidad de la presión arterial y sus determinantes

Mecanismos de hipertensión primaria (idiopática)
- Subtipos hemodinámicos
- Mecanismos neurales
- Mecanismos renales
- Mecanismos vasculares
- Mecanismos hormonales: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Evaluación inicial del paciente hipertenso
- Medición de la presión arterial
- Estratificación del riesgo de enfermedades cardiovasculares
- Formas identificables (secundarias) de hipertensión

Causas suprarrenales y otras causas de hipertensión
- Aldosteronismo primario y otras formas de hipertensión causada por mineralocorticoide
- Síndrome de Cushing
- Feocromocitoma y paraganglioma

Otras causas de hipertensión
- Coartación aórtica
- Alteraciones hormonales

Perspectivas futuras

Bibliografía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Generalidades sobre hipertensión

La hipertensión afecta a más de 80 millones de personas en EE. UU. y más de 1.000 millones en todo el mundo, por lo que sigue siendo el factor de riesgo más frecuente, identificable con facilidad y reversible de infarto de miocardio (IM), ictus, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, disección aórtica, enfermedad arterial periférica y deterioro cognitivo.[1] La carga global de hipertensión está aumentando debido al incremento de la obesidad y al envejecimiento de la población, y se calcula que hacia 2025 afectará a 1.500 millones de personas –un tercio de la población mundial–.[2] La prevalencia de la hipertensión está aumentando con más rapidez en los países en desarrollo (80% del mundo), donde el tratamiento y el control inadecuados contribuyen a la epidemia creciente de enfermedades cardiovasculares (ECV). La presión arterial (PA) alta sigue siendo el principal contribuyente individual a la carga global de enfermedad; causa dos tercios de todos los accidentes cerebrovasculares (ictus) y la mitad de toda los casos de cardiopatía isquémica en el mundo y, por tanto, 9,4 millones de muertes anuales.[2] La mitad de esta carga de enfermedad ocurre en personas con hipertensión (es decir, PA ≥ 140/90 mmHg); la otra mitad ocurre en personas con grados menores de PA alta *(prehipertensión).* Durante las cuatro últimas décadas, las cifras de PA más altas en todo el mundo han pasado de los países ricos a los países pobres en el sur de Asia y en el África subsahariana, mientras que la PA ha permanecido alta en el centro y el este de Europa.[3] Por tanto, la PA alta sigue siendo la causa principal de muerte en todo el mundo y uno de los principales problemas de salud pública (**v. capítulo 1**).

La naturaleza asintomática de la hipertensión sistémica retrasa el diagnóstico. El tratamiento efectivo requiere asistencia continua por un médico experto y reconocimientos médicos frecuentes, que son menos accesibles para los hombres y las personas de grupos minoritarios con ingresos bajos. La mayoría de los pacientes diagnosticados de hipertensión no tienen un único mecanismo causante de enfermedad. El tratamiento es empírico y con frecuencia hace necesarios tres (o más) antihipertensivos con mecanismos de acción sinérgicos combinados con hipolipidemiantes (y fármacos para trastornos concomitantes como la diabetes).[4,5] El número de pastillas, el coste de los fármacos, los efectos secundarios de la medicación y el tiempo insuficiente para informar al paciente contribuyen al incumplimiento terapéutico. Es frecuente un tratamiento insuficiente de la hipertensión[6] (**v. capítulo 3**). Por todos estos motivos, la PA sigue alta –140/90 mmHg o más– en la mitad de las personas afectadas en EE. UU., Canadá y otros países desarrollados.[2] Incluso en pacientes con hipertensión aparentemente regulada con medidas ordinarias, menos de uno de cada tres puede sufrir un ictus, IM o insuficiencia cardíaca. El coste anual resultante para el sistema sanitario estadounidense supera los 48.000 millones de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

dólares, una cifra que se calcula que puede subir a 274.000 millones de dólares en el año 2030.[7] Este capítulo y el **capítulo 3** tratan el fundamento científico de las recomendaciones rápidamente cambiantes para el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la hipertensión, y presentan conceptos emergentes de investigación básica y clínica que influyen en la toma de decisiones clínicas.

Definición

La hipertensión se define como una PA repetida en la consulta de 140/90 mmHg o más.[8] Sin embargo, datos epidemiológicos indican relaciones positivas continuas entre riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) y muertes por ictus con PA sistólica o diastólica por debajo de cifras tan bajas como 115 o 75 mmHg, respectivamente[9] (**fig. 2-1**). La dicotomía artificiosa entre *hipertensión* y *normotensión* puede retrasar el tratamiento farmacológico hasta un deterioro irreversible de la salud vascular por cifras PA altas consideradas normales previamente.

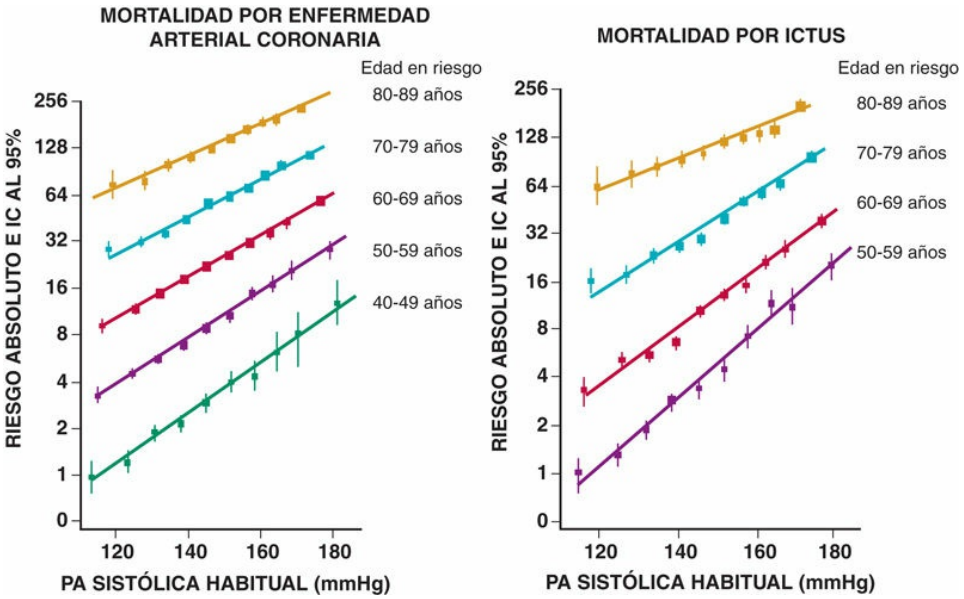


FIGURA 2-1 Riesgos absolutos de mortalidad por enfermedad arterial coronaria **(izquierda)** y de mortalidad por ictus **(derecha)** para cada década de vida (trazados a escala logarítmica) por presión arterial *(PA)* sistólica habitual (trazado en escala lineal); *IC,* intervalo de confianza. (Tomado de Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903.)

Prevalencia

En EE. UU. y en otros países desarrollados, la prevalencia de hipertensión aumenta con la edad, exponencialmente después de los 30. Antes de los 50

booksmedicos.org

booksmedicos.org

años las mujeres tienen una prevalencia ligeramente más baja que los hombres. Después de la menopausia la prevalencia de hipertensión sube rápidamente en las mujeres y sobrepasa a la de los hombres. Más adelante, a los 78 años –por debajo de la esperanza media de vida de hombres y mujeres estadounidenses–, casi el 90% presentan hipertensión.

En la actualidad, el 41% de los adultos negros no iberoamericanos en EE. UU. tienen hipertensión, frente al 28% de los adultos blancos no iberoamericanos, el 25% de los adultos asiáticos y el 26% de los adultos iberoamericanos.[10] Los negros americanos tienen también un inicio más temprano, una hipertensión más avanzada y más afectación de órganos diana, lo que provoca incapacidad y muerte prematuras. La hipertensión y sus complicaciones son más prevalentes todavía en muchos países europeos predominantemente blancos que en los negros americanos, pero mucho menos prevalentes en negros africanos[11,12] (**fig. 2-2**). La prevalencia de hipertensión no varía entre adultos negros y no negros iberoamericanos en Cuba. Los factores genéticos pueden contribuir a la carga desproporcionada de hipertensión en los negros americanos, pero estos datos internacionales subrayan la importancia del entorno. El 90-95% de los pacientes hipertensos no tienen una causa única reversible de elevación de la PA, de ahí el término *hipertensión primaria*. El 5-10% restante –casos denominados *hipertensión secundaria* (identificable)– tienen un mecanismo más definido.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

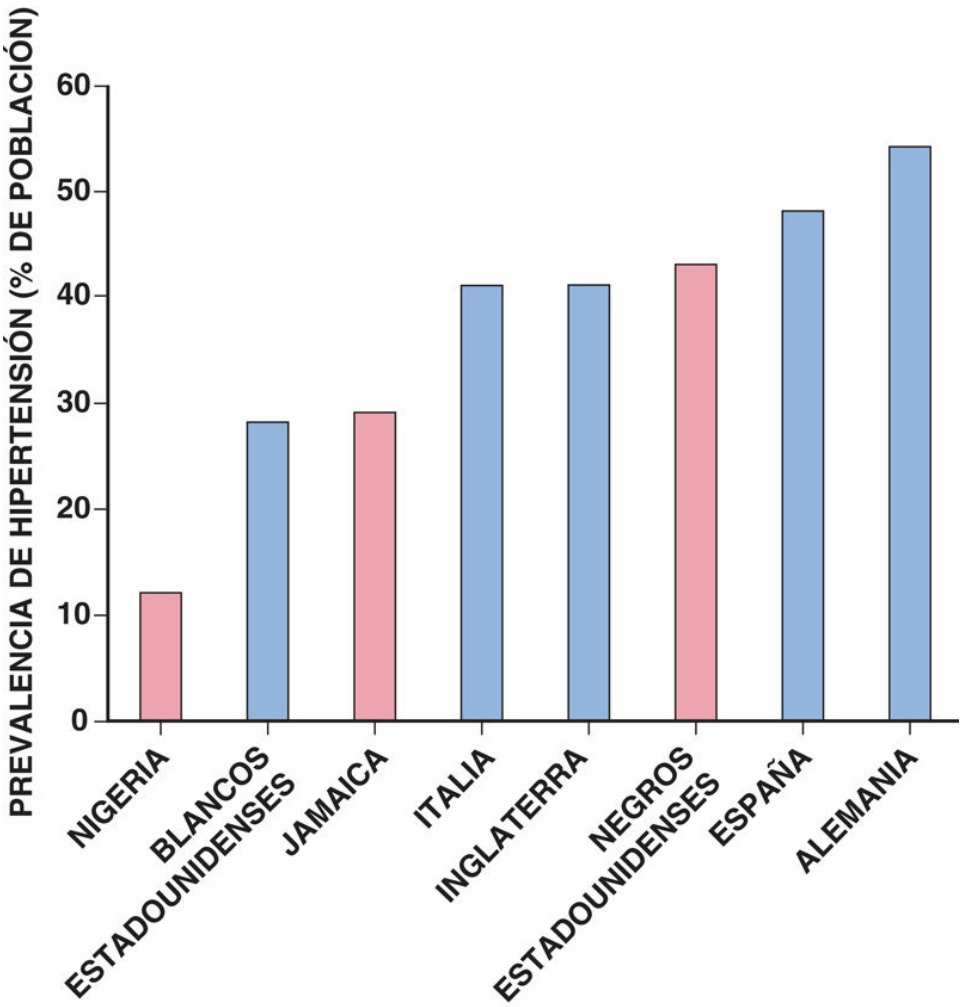


FIGURA 2-2 Variación geográfica de la prevalencia de hipertensión en poblaciones de ascendencia africana *(barras rosas)* y ascendencia europea *(barras azules)*. (Modificado de Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. BMC Med 2005;3:2.)

Variabilidad de la presión arterial y sus determinantes

Determinantes conductuales

En la mayoría de los pacientes con hipertensión primaria, conductas identificables con facilidad contribuyen a la PA alta. La nicotina aumenta transitoriamente la PA de 10 a 20 mmHg, incrementando, por tanto, la PA diurna media en fumadores habituales. Las personas que consumen alcohol con moderación (una o dos bebidas diarias) tienen por lo general menos hipertensión que los completamente abstemios, pero el riesgo de hipertensión aumenta en los muy bebedores (tres o más bebidas diarias). La hipertensión es infrecuente en hombres asiáticos que no toman alcohol para evitar las náuseas y la rubefacción asociadas a su mutación con pérdida de función en el gen alcohol deshidrogenasa *(ALDH2)*.[13] El consumo de cafeína causa por lo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

general un pequeño aumento transitorio de la PA, que en algunas personas aparece después de la primera taza de café. El riesgo de hipertensión no varía con el consumo de café, pero aumenta rápidamente cuando se consume cafeína en bebidas con gas; por tanto, el café puede contener polifenoles antioxidantes protectores que no están presentes en las bebidas con gas. La inactividad física aumenta también el riesgo de presentar hipertensión.

Los hábitos alimentarios a lo largo de la vida influyen claramente en el riesgo de presentar hipertensión (**v. capítulo 5**). La prevalencia de hipertensión en distintas poblaciones aumenta linealmente con el índice de masa corporal (IMC) medio. Sin embargo, la influencia del aumento o de la pérdida de peso en la PA es menor que su influencia en el metabolismo de la glucosa y en la diabetes. Por el contrario, hay numerosos indicios de que el riesgo de presentar hipertensión aumenta con el consumo de sodio en los alimentos y disminuye con el consumo de potasio en los alimentos. En chicas adolescentes, una dieta rica en potasio puede anular los efectos adversos de una dieta rica en sodio en la PA.[14] El consumo de potasio actúa como un diurético tiacídico: disminuye rápidamente la actividad del cotransportador Na^+/K^+ sensible a tiacida, disminuyendo la reabsorción renal de Na^+.[15] Varios estudios epidemiológicos no han zanjado el debate de si una dieta muy pobre en sodio puede causar activación refleja de mecanismos nerviosos y hormonales que pueden aumentar las ECV a pesar de prevenir la hipertensión.[16,17] En la práctica, es muy difícil conseguir y mantener un grado muy bajo de ingestión de sodio en los países occidentales. La variabilidad individual en las respuestas de la PA a la carga alimentaria de sodio y a la restricción de sodio indica una base genética importante.

Determinantes genéticos

La concordancia de la PA es más alta en las familias que en personas sin relación, más alta en gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, y más alta en hermanos biológicos que en adoptivos que viven en el mismo entorno doméstico. Aunque alrededor del 50% de la variabilidad PA es heredable, las variaciones genéticas asociadas identificadas hasta ahora explican como mucho el 2-3% de esta variabilidad.[18] La amplia diferencia entre varianza calculada y observada, denominada «heredabilidad perdida», puede estar causada en parte por mecanismos epigenéticos como metilación ADN.[19]

La regulación compleja de la PA ha impedido la disección genética de la hipertensión humana primaria. Aunque las mutaciones en 20 genes que regulan la sal (síndromes con pérdida de sal) y la hipertensión (todos con herencia mendeliana), la aplicabilidad a la hipertensión primaria común ha sido evasiva. Datos del Framingham Heart Study indican que el 1-2% de la población adulta general tiene mutaciones génicas subyacentes a los síndromes infantiles con pérdida de sal (Bartter, Gitelman) que pueden conferir resistencia contra la hipertensión primaria[20] (**fig. 2-3**). Aunque las formas monogénicas poco frecuentes de hipertensión grave ponen de relieve

booksmedicos.org

booksmedicos.org

los mecanismos renales –defectos en la capacidad de excreción renal de sodio– como impulsor principal de la hipertensión, el estudio más numeroso hasta ahora para investigar la genómica de la variación de PA en la población general halló un conjunto nuevo de 66 variantes que afectan con frecuencia la regulación celular endotelial vascular y un conjunto distinto asociado a daños de la hipertensión en corazón, vasos cerebrales, arteria carótida y ojo, pero no en el riñón.[18] Estos datos nuevos confirman la importancia de los mecanismos vasculares en la patogenia y en la progresión de la hipertensión, con esperanzas de descubrir nuevas dianas farmacológicas.

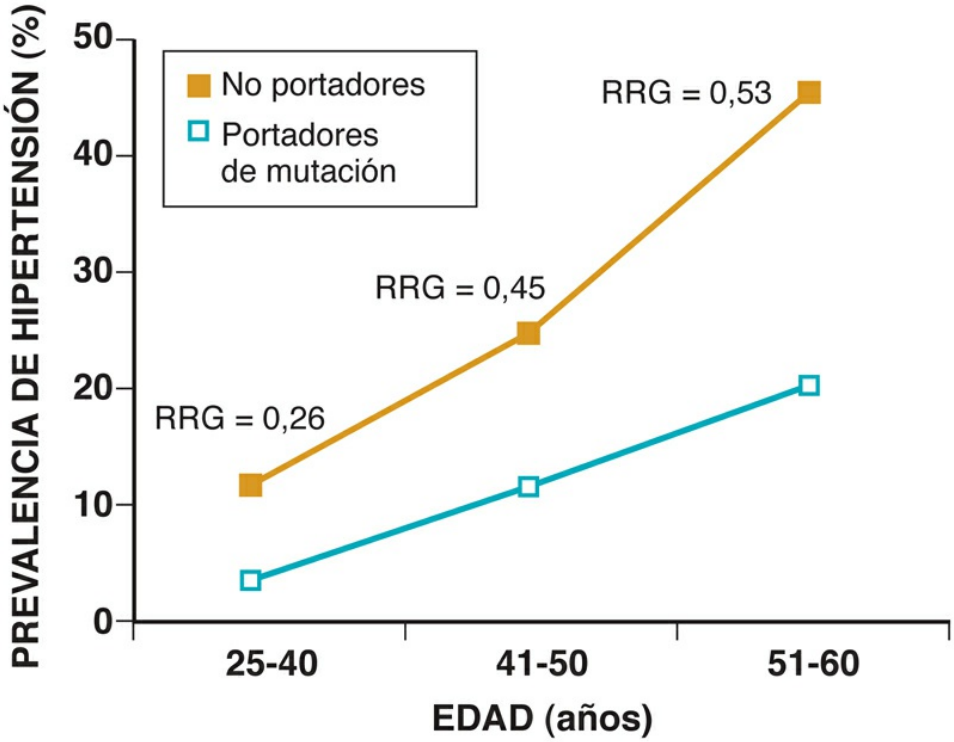


FIGURA 2-3 Prevalencia reducida de hipertensión en portadores de mutación. Prevalencia de hipertensión en la última exploración entre los 25 y los 40, entre los 41 y los 50, y entre los 51 y los 60 años en portadores de mutación y no portadores de genes que causan síndromes de Bartter y de Gitelman. Se muestra el riesgo relativo de genotipo *(RRG)* para portadores de mutación. (Tomado de Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. Nat Genet 2008;40:592.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Mecanismos de hipertensión primaria (idiopática)

Subtipos hemodinámicos

La hipertensión primaria tiene tres subtipos hemodinámicos diferentes que varían mucho con la edad.

Hipertensión sistólica en adolescentes y adultos jóvenes

Asociada por lo general a hipertensión en pacientes de edad avanzada (v. más adelante), la *hipertensión sistólica aislada* (HSA) es también el tipo principal en adultos jóvenes (normalmente de 17 a 25 años). Las anomalías hemodinámicas clave son aumento del gasto cardíaco y rigidez aórtica, presumiblemente como reflejo de un sistema nervioso simpático hiperactivo. La prevalencia puede llegar al 25% entre los hombres jóvenes, pero solo al 2% entre las mujeres jóvenes. Varios estudios recientes muestran que las personas jóvenes con HSA tienen PA central y braquial sistólica alta, lo que indica un aumento considerable de la carga hemodinámica.[21] Por tanto, la HSA en jóvenes puede predisponer a hipertensión diastólica en la mediana edad.

Hipertensión diastólica en la mediana edad

La hipertensión diagnosticada en la mediana edad (normalmente de 30 a 50 años) presenta habitualmente el patrón de presión diastólica alta, con presión sistólica normal (hipertensión diastólica aislada) o presión sistólica alta (hipertensión diastólica-sistólica combinada). Este patrón constituye la «hipertensión idiopática» clásica. La hipertensión diastólica aislada es más frecuente en hombres y se asocia con frecuencia a aumento de peso en la mediana edad. Sin tratamiento, la hipertensión diastólica aislada progresa a menudo a hipertensión diastólica-sistólica combinada. El defecto hemodinámico fundamental es una resistencia vascular sistémica (RVS) alta combinada con un gasto cardíaco inadecuadamente normal. La vasoconstricción de las arteriolas de resistencia está causada por aumento de actividad neurohormonal y por una reacción autorreguladora del músculo liso vascular a la expansión del volumen plasmático, esta última como consecuencia de alteración de la capacidad de excreción renal de sodio.

Hipertensión sistólica aislada en adultos de edad avanzada

Después de los 55 años predomina la HSA (PA sistólica > 140 mmHg y PA diastólica < 90 mmHg). En países desarrollados la presión sistólica aumenta continuamente con la edad; por el contrario, la presión diastólica sube hasta los 55 años aproximadamente y después desciende progresivamente (**fig. 2-**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

4). El ensanchamiento resultante de la presión diferencial indica aumento de la rigidez de la aorta central y un retorno más rápido de las ondas de pulso reflejadas desde la periferia, aumentando la presión aórtica sistólica.[22] La acumulación de colágeno (poco distensible) afecta adversamente su proporción respecto a la elastina en la pared aórtica.

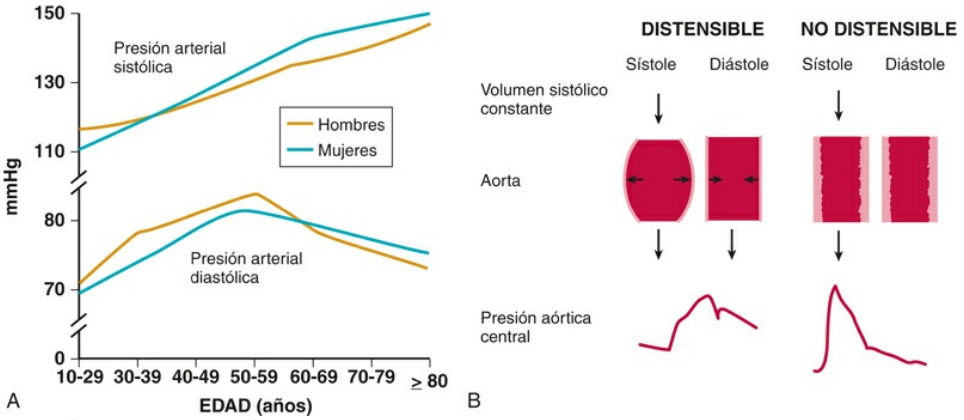


FIGURA 2-4 **A.** Cambios dependientes de la edad en la presión sistólica y diastólica en EE. UU. **B.** Representación esquemática de la relación entre distensibilidad aórtica y presión diferencial. (**A,** tomado de Burt V, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. Hypertension 1995;25:305; **B,** tomado del Dr. Stanley Franklin, University of California at Irvine.)

La HSA puede representar una exageración del proceso de aumento de rigidez dependiente de la edad, aunque la PA sistólica y la presión diferencial no suben con la edad en ausencia de urbanización (p. ej., monjas de clausura). La HSA es más frecuente en las mujeres y se asocia prominentemente a insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada, un síndrome todavía más prevalente en las mujeres (**v. capítulo 12**). Comparados con los adultos jóvenes o de mediana edad con PA óptima, los que tienen PA en el intervalo normal-alto (prehipertensión) tienen más probabilidades de presentar HSA después de los 55 años. Muchos mecanismos neurohormonales, renales y vasculares interactúan en grados diversos en la patogenia y la progresión de las diferentes formas hemodinámicas de hipertensión.

Mecanismos neurales

Dos métodos intervencionistas basados en dispositivo para tratar la hipertensión –terapia de activación barorrefleja (TAB) y desnervación renal (DNR)– han reavivado el interés por los mecanismos neurales de la hipertensión clínica.[23,24] La **figura 2-5** muestra los mecanismos centrales y reflejos principales que impulsan la hiperactividad simpática en la hipertensión humana, incluyendo el reajuste de los barorreceptores y la activación de los nervios sensitivos renales denominados *aferentes renales*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

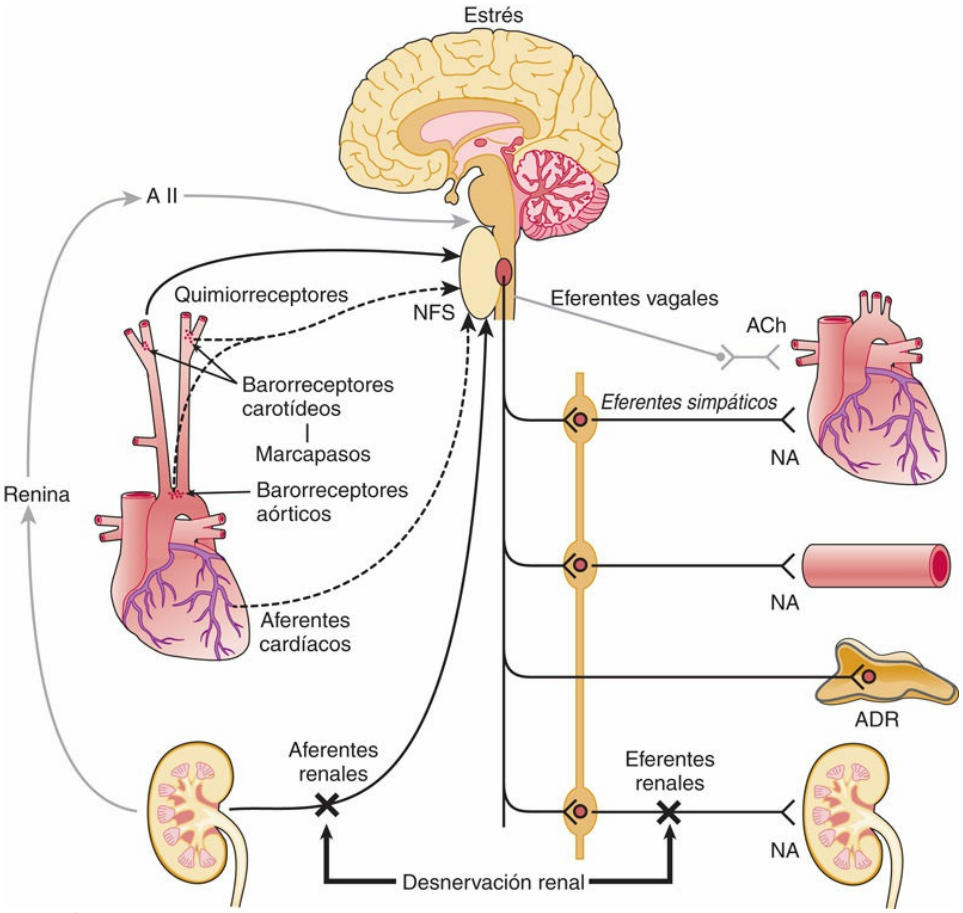


FIGURA 2-5 Mecanismos neurales simpáticos de regulación de la presión arterial y objetivos terapéuticos de estimulación de barorreceptores y desnervación renal. Obsérvese que los barorreceptores aórticos, que influyen también en la presión arterial, no son estimulados. Obsérvese también que la desnervación renal afecta a los nervios renales aferentes y eferentes. Las *flechas discontinuas* representan influencias nerviosas inhibidoras, y las *flechas continuas* representan influencias nerviosas excitadoras en el flujo simpático al corazón, vasculatura periférica y riñones. *A II,* angiotensina II; *ACh,* acetilcolina; *ADR,* adrenalina; *NA,* noradrenalina; *NFS,* núcleo del fascículo solitario. (Modificado de Martin EA, Victor RG. Premise, promise, and potential limitations of invasive devices to treat hypertension. Curr Cardiol Rep 2011; 13:86-92.)

La **figura 2-5** muestra también los mecanismos específicos en los que actúan las terapias basadas en dispositivo. Con la TAB carotídea, la estimulación mediante campo eléctrico del nervio del seno carotídeo envía señales neurales aferentes que el tronco encefálico interpreta como aumento de la PA, provocando un descenso reflejo de la PA. La rama eferente de este arco reflejo implica una disminución de la actividad nerviosa simpática eferente en el corazón, que ralentiza la frecuencia cardíaca; en la circulación periférica que disminuye la RVS; y en el riñón, que disminuye la liberación de renina y aumenta la excreción renal de sodio. Con la DNR, se inserta un catéter en las arterias renales y se usa radiofrecuencia o ultrasonidos para destruir los nervios renales localizados sobre la adventicia superficial de las arterias renales. La DNR pretende destruir los nervios renales eferentes y aferentes. Los nervios renales eferentes (simpáticos) contribuyen a la hipertensión causando vasoconstricción renal e hipertrofia vascular mediante

booksmedicos.org

booksmedicos.org

receptores adrenérgicos α_1, estimulan la liberación de renina mediante receptores β_1 y aumentan la reabsorción renal de sodio y agua mediante receptores α_1 (**fig. 2-6**). Los nervios aferentes renales contribuyen a la hipertensión provocando una activación refleja del flujo simpático central dirigido a varios tejidos y lechos vasculares. Sin embargo, con TAB y DNR, los estudios comparativos aleatorizados en fase de control con simulación obtuvieron resultados decepcionantes (**v. capítulo 3**). Ninguno de estos dispositivos logró la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, pero la investigación continúa.

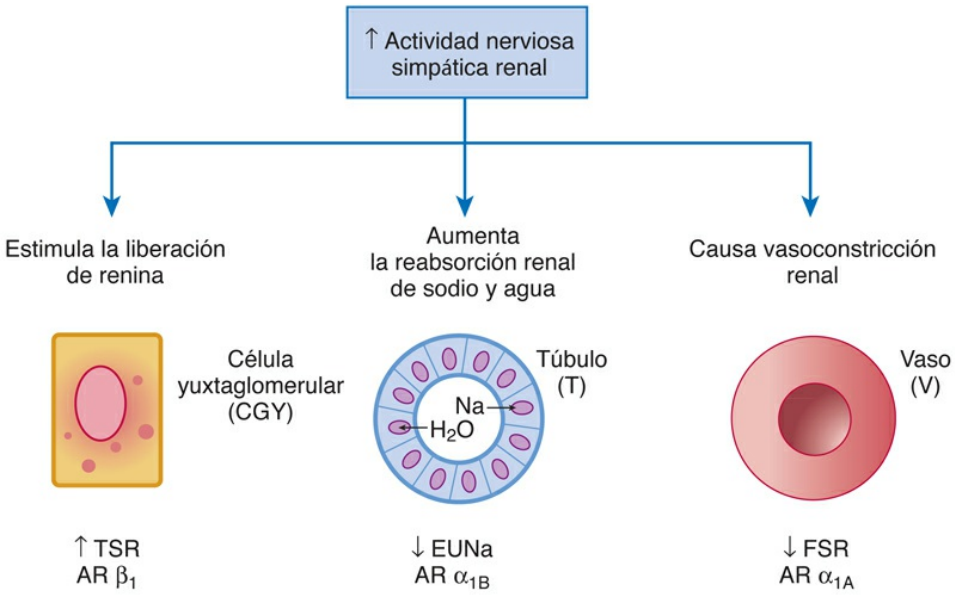


FIGURA 2-6 Efectos del aumento de la actividad nerviosa simpática en los tres neuroefectores renales: células granulares yuxtaglomerulares *(CGY)* con aumento de la tasa de secreción de renina *(TSR)* mediante estimulación de adrenorreceptores *(AR)* β_1; células epiteliales tubulares renales *(T)* con aumento de la reabsorción tubular renal de sodio y descenso de la excreción urinaria de sodio *(EUNa)* mediante estimulación de AR α_{1B}; y vasculatura renal *(V)* con descenso del flujo sanguíneo renal *(FSR)* mediante estimulación de AR α_{1A}. (Tomado de DiBona GF. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005;289:R633.)

La hiperactividad del sistema nervioso simpático puede tener más influencia en el inicio de la hipertensión primaria que en su progresión.[25] Un componente simpático puede contribuir a la patogenia de la hipertensión asociada a obesidad, apnea del sueño, síndrome metabólico, nefropatía crónica (NC), insuficiencia cardíaca y tratamiento inmunodepresor con inhibidores de calcineurina como la ciclosporina. El aumento de la actividad simpática puede causar también algunos casos de hipertensión resistente a la medicación.[26] En estas circunstancias, la activación simpática central puede estar causada por desactivación de impulsos neurales inhibidores (p. ej., barorreceptores), activación de impulsos neurales excitadores (p. ej.,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

quimiorreceptores del cuerpo carotídeo, aferentes renales) o por angiotensina II (A II) circulante, que activan grupos de neuronas excitadoras en el tronco encefálico sin una barrera hematoencefálica (**v. fig. 2-5**).

En la hipertensión los barorreceptores se reajustan para mantener una PA más alta. El control barorreflejo de la función del nódulo sinusal está alterada incluso en la hipertensión leve, pero el control barorreflejo de la RVS y de la PA se mantiene hasta que se produce disfunción diastólica.[25] El fracaso barorreflejo completo causa hipertensión lábil, observada con más frecuencia en los supervivientes de un cáncer de laringe como complicación tardía de la radioterapia, que produce una destrucción gradual de los nervios barorreceptores. La disfunción parcial de los barorreceptores es frecuente en los pacientes hipertensos de edad avanzada y por lo general se manifiesta por la tríada de hipotensión ortostática, hipertensión en supino e hipotensión posprandial sintomática –esta última iniciada por acumulación esplácnica de comidas ricas en hidratos de carbono–.

Hipertensión relacionada con obesidad

Al ganar peso, la activación simpática refleja es una compensación importante para quemar grasa, pero a expensas de hiperactividad simpática en tejidos diana como el músculo liso vascular y el riñón que produce hipertensión. Los pacientes hipertensos con síndrome metabólico tienen tasas submáximas de descarga simpática. Aunque la activación simpática se asocia a resistencia a la insulina, se desconoce el estímulo exacto para la descarga simpática; los candidatos son leptina, otras adipocinas y A II. Se desconoce por qué la pérdida de peso mejora la hipertensión mucho menos que la diabetes.[25]

Apnea obstructiva del sueño como causa de hipertensión neurógena

Los pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) pueden tener una concentración plasmática y urinaria muy alta de catecolaminas, parecidas a las observadas en el feocromocitoma. Debido a la desaturación arterial repetida durante las apneas, la activación de los receptores del cuerpo carotídeo desencadena subidas bruscas de PA durante la noche y reajustes del reflejo quimiorreceptor; la normoxia diurna se malinterpreta como hipoxia, produciendo una activación simpática refleja sostenida e hipertensión incluso durante las horas en que están despiertos. El despertar nocturno frecuente con sueño fragmentado desencadena también la activación simpática diurna con independencia del grado de AOS.[27] La AOS acelera la aparición de complicaciones hipertensivas como fibrilación auricular e ictus.[28]

Mecanismos renales

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Una anomalía fundamental en la hipertensión es el defecto hereditario o adquirido de la capacidad renal para excretar el exceso de sodio que supone una dieta moderna rica en sal. El ser humano ha evolucionado en un entorno pobre en sodio/rico en potasio, y el riñón humano maneja mal la exposición a mucho sodio y poco potasio. La retención renal de sodio aumenta el volumen plasmático, incrementando el gasto cardíaco y desencadenando respuestas autorreguladoras que aumentan la RVS. La retención de sal aumenta también la contracción del músculo liso causada por vasoconstrictores endógenos. Aparte de subir la PA, una dieta rica en sal acelera el daño hipertensivo en los órganos diana.

La dieta estadounidense es rica en ClNa, y la mayor parte de la sal procede de alimentos procesados (**v. capítulo 5**). Aunque los hombres consumen alrededor de 10,7 g/día de ClNa, y las mujeres 7,3 g, el Department of Agriculture y el Department of Health and Human Services de EE. UU. recomiendan un consumo diario inferior a 5,8 g de ClNa (2.300 mg de sodio) para la población general, y 3,7 g para las personas con hipertensión o prehipertensión. Si la industria alimentaria aceptara un descenso aceptable del contenido de sal de los alimentos procesados, bajar a 3 g/día la sal en los alimentos evitaría probablemente cada año de 60.000 a 120.000 casos nuevos de cardiopatía isquémica, de 32.000 a 66.000 de ictus y de 54.000 a 99.000 de IM, y disminuiría la mortalidad anual por cualquier causa entre 44.000 y 92.000. Se beneficiarían todos los segmentos de la población, proporcionalmente más los negros, las mujeres especialmente por disminución del número de ictus, las personas de edad avanzada por descenso de los episodios de cardiopatía isquémica y los adultos más jóvenes por una tasa de mortalidad más baja.[29]

Reajuste de presión-natriuresis

En personas normotensas, la subida de la PA provoca un incremento inmediato de la excreción renal de sodio para disminuir el volumen plasmático y normalizar la PA. En la hipertensión, esta curva presión-natriuresis se desplaza a la derecha, y en la hipertensión sensible a la sal, disminuye la pendiente. El reajuste de la presión-natriuresis impide la normalización de la PA de manera que se mantiene el equilibrio de líquidos, pero a expensas de una PA más alta. La presión-natriuresis causa nicturia intensa en pocos pacientes con fracaso autónomo que tienen hipertensión nocturna en supino. La nicturia puede ser también un síntoma desapercibido de hipertensión primaria descontrolada.[30]

Peso bajo al nacer

Debido a la nutrición deficiente fetal, el peso bajo al nacer con disminución de la nefrogenia aumenta el riesgo de presentar hipertensión dependiente de sal en el adulto. Los adultos hipertensos tienen menos glomérulos por riñón, pero muy pocos glomérulos obsolescentes, lo que indica que el deterioro de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

nefrona con disminución del área de superficie de filtración total es la causa y no la consecuencia de la hipertensión. Cuando los niños con bajo peso al nacer tienen una alimentación inadecuada, son propensos a un aumento de peso posnatal rápido, que conduce a obesidad e hipertensión en la adolescencia.

Contribuciones genéticas

Los estudios en animales y en el ser humano han implicado una contribución genética importante a la hipertensión sensible a la sal. Las ratas con defectos congénitos en excreción renal de sodio permanecen relativamente normotensas con una dieta pobre en sodio, pero se hacen muy hipertensas con una dieta rica en sodio –un modelo de hipertensión sensible a la sal que puede curarse mediante trasplante renal intercepa–. Una interacción genes-ambiente similar puede explicar por qué personas con ancestros africanos subsaharianos se mantienen normotensas con una dieta pobre en sodio, pero son propensas a la hipertensión cuando reciben una dieta rica en sodio. El análisis de genes ancestrales no ha definido el sustrato molecular de la hipertensión humana dependiente de sal, pero ha identificado una predisposición genética frecuente de las poblaciones de origen africano a todas las formas de NC no diabética, incluyendo la glomeruloesclerosis focal, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y la nefropatía hipertensiva. Las variaciones de secuencia en el gen *APOL1* tienen una asociación sólida a origen africano y confieren un aumento del riesgo al doble o al cuádruple de enfermedad renal terminal (ERT). En estos pacientes, el control estricto de la hipertensión puede ralentizar la progresión a ERT.[31] Cuando los riñones fracasan, la PA se hace cada vez más dependiente de la sal.

Mecanismos vasculares

Las alteraciones en la estructura y en la función de las arterias grandes y pequeñas son cruciales en la patogenia y en la progresión de la hipertensión.

Disfunción celular endotelial

El revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos es esencial para la salud vascular y constituye una defensa importante contra la hipertensión. Un endotelio disfuncional libera menos factores relajantes derivados del endotelio (p. ej., óxido nítrico, factor hiperpolarizante derivado de endotelio) y más factores de crecimiento, protrombóticos, proinflamatorios y constrictores derivados del endotelio[32] (**fig. 2-7**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

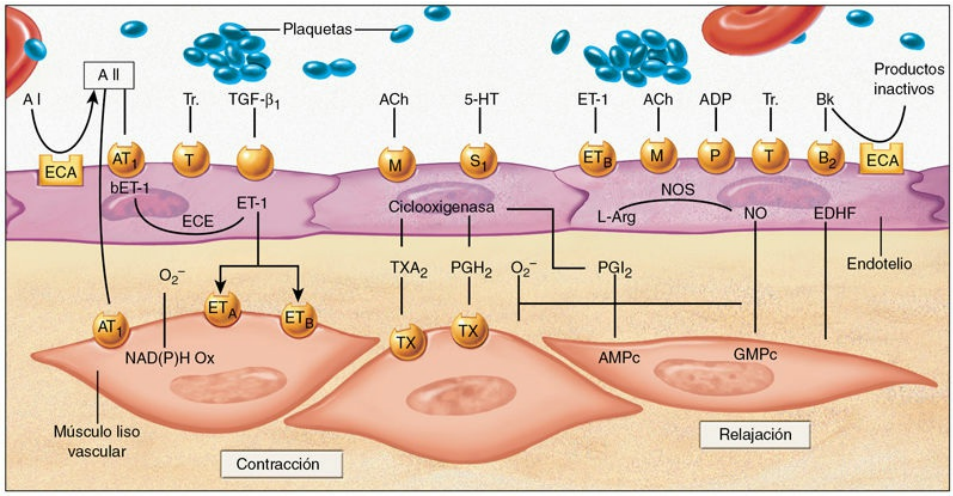


FIGURA 2-7 Factores relajantes y constrictores derivados del endotelio. Distintas sustancias procedentes de la sangre y de las plaquetas pueden activar receptores específicos *(círculos naranjas)* en la membrana endotelial para liberar factores relajantes como óxido nítrico *(NO),* prostaciclina *(PGI_2)* y factor hiperpolarizante derivado del endotelio *(EDHF).* También se liberan factores constrictores, como endotelina *(ET-1),* angiotensina II *(A II)* y tromboxano A_2 *(TXA_2),* así como prostaglandina H_2 *(PGH_2). Bk,* bradicinina; *ECA,* enzima conversora de la angiotensina; *ECE,* enzima conversora de la endotelina; *5-HT,* serotonina; *L-Arg,* L-arginina; *NOS,* sintasa de óxido nítrico; O_2^-, superóxido; *TGF-β_1*, factor de crecimiento transformante β_1; *Tr.,* trombina. (Tomado de Ruschitzka F, Corti R, Noll G, et al. A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens 1999;17[Suppl 1]:25.)

El endotelio de todos los vasos sanguíneos expresa la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), que se activa por bradicinina, acetilcolina (ACh) o presión de cizallamiento laminar cíclica. NOS genera óxido nítrico (NO), un gas volátil que se difunde al músculo liso vascular adyacente y activa una serie de cinasas de proteína G que provocan vasodilatación (**v. fig. 2-7**). En el ser humano, la vasodilatación dependiente del endotelio puede valorarse midiendo aumentos de diámetro en las arterias grandes (antebrazo o coronarias) después de la inyección intraarterial de ACh o de la liberación de la isquemia (p. ej., circulación detenida en el antebrazo) o de una subida brusca de la PA (prueba hipertensora con frío).

Van acumulándose indicios de que la inflamación vascular intensa contribuye a la génesis y a las complicaciones de la PA alta. La proteína C reactiva (CRP), un biomarcador sérico que puede medirse con facilidad, indica inflamación.[33] Los estudios transversales muestran correlaciones firmes entre CRP alta y rigidez arterial y aumento de la presión diferencial. Los estudios longitudinales implican la concentración alta de CRP como marcador de riesgo de hipertensión de inicio nuevo y progresión acelerada de la enfermedad hipertensiva en órganos diana, posiblemente más allá de lo explicable solo por la elevación de la PA (**v. capítulo 1**).

El estrés oxidativo contribuye también a la disfunción vasodilatadora celular endotelial en la hipertensión. El anión superóxido y otras especies

booksmedicos.org

booksmedicos.org

reactivas del oxígeno (ROS) reducen el NO, disminuyendo así su biodisponibilidad.[32] Varias vías producen peróxido en las arterias: las oxidasas de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), expresadas en todos los tipos celulares vasculares y activadas por A II circulante; la NOS, que produce superóxido solo cuando un cofactor importante (tetrahidrobiopterina) es deficiente, un proceso denominado desacoplamiento NOS; la xantina oxidasa, que produce ácido úrico; y las mitocondrias. La generación de ROS por la xantina oxidasa es responsable de la asociación entre hiperuricemia y disfunción endotelial e hipertensión. El alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, puede normalizar la PA en dos tercios de los adolescentes con hiperuricemia e hipertensión diagnosticada recientemente y puede corregir la prehipertensión en adolescentes obesos,[34] pero no puede recomendarse como antioxidante habitual debido a su perfil de efectos secundarios. Los antioxidantes débiles como la vitamina C y E por vía oral tienen poco efecto en la PA.

Remodelación vascular

Con el tiempo, la disfunción celular endotelial, la activación neurohormonal y la PA alta causan remodelación de los vasos sanguíneos, que perpetúa la hipertensión[35,36] (**fig. 2-8**). El incremento del grosor de la media respecto al diámetro de la luz (aumento del índice media/luz) es el distintivo de la remodelación hipertensiva de las arterias grandes y pequeñas. La vasoconstricción inicia la remodelación de arterias pequeñas que normaliza la presión en la pared. Las células musculares lisas (CML) normales se reorganizan alrededor de un diámetro luminal más pequeño, un proceso denominado *remodelación eutrófica interna*. El índice media/luz aumenta, pero el área transversal de la media no cambia. Al disminuir el diámetro de la luz en la circulación periférica, la remodelación eutrófica interna aumenta la RVS, el distintivo hemodinámico de la hipertensión diastólica.

Por el contrario, la remodelación de las arterias grandes se caracteriza por la expresión de genes hipertróficos, desencadenando aumentos del grosor de la media y del índice media/luz. Dicha remodelación hipertrófica implica un aumento del tamaño de las CML vasculares y una acumulación de las proteínas de la matriz extracelular, como el colágeno, debido a la activación del factor de crecimiento transformante (TGF) β. La rigidez resultante en las arterias grandes es el distintivo hemodinámico de la HSA. Es posible que el tratamiento antihipertensivo no proporcione protección cardiovascular óptima a menos que impida o revierta la remodelación vascular mediante normalización de la carga hemodinámica, restableciendo la función celular endotelial normal, y eliminando la activación neurohormonal subyacente.[35]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

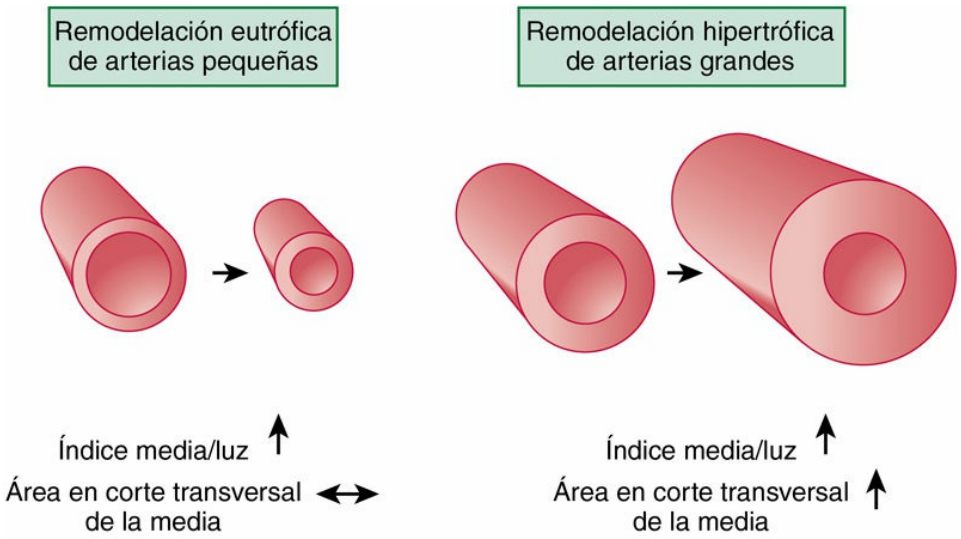


FIGURA 2-8 Remodelación vascular de arterias pequeñas y grandes en hipertensión. Los dibujos representan arterias en corte transversal para mostrar la capa adventicia, la capa media y la capa íntima. (Modificado de Duprez DA: Role of renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: A clinical review. J Hypertens 24:983, 2006.)

Mecanismos hormonales: sistema renina-angiotensina-aldosterona

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es uno de los mecanismos más importantes que contribuyen a la disfunción celular endotelial, remodelación vascular e hipertensión (**fig. 2-9**). La renina, una proteasa producida solo por las células yuxtaglomerulares renales, escinde el angiotensinógeno (sustrato de la renina producido por el hígado) en A I, que se convierte en A II por la enzima conversora de la angiotensina (ECA). La ECA es más abundante en los pulmones, pero también está presente en el corazón y en la vasculatura sistémica (ECA tisular). La cimasa, una serina proteasa en el corazón y en las arterias sistémicas, aporta una vía alternativa para la conversión de A I en A II. La interacción de A II con los receptores AT1 acoplados a proteína G activa numerosos procesos celulares y contribuye a la hipertensión y acelera el daño hipertensivo en órganos terminales (**v. fig. 2-9**), incluidas la vasoconstricción, la generación de ROS, la inflamación vascular, la remodelación vascular/cardíaca y la producción de aldosterona, el mineralocorticoide principal. La aldosterona, la A II y la prorrenina activan varias vías de señalización que pueden dañar la salud vascular y causar hipertensión.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

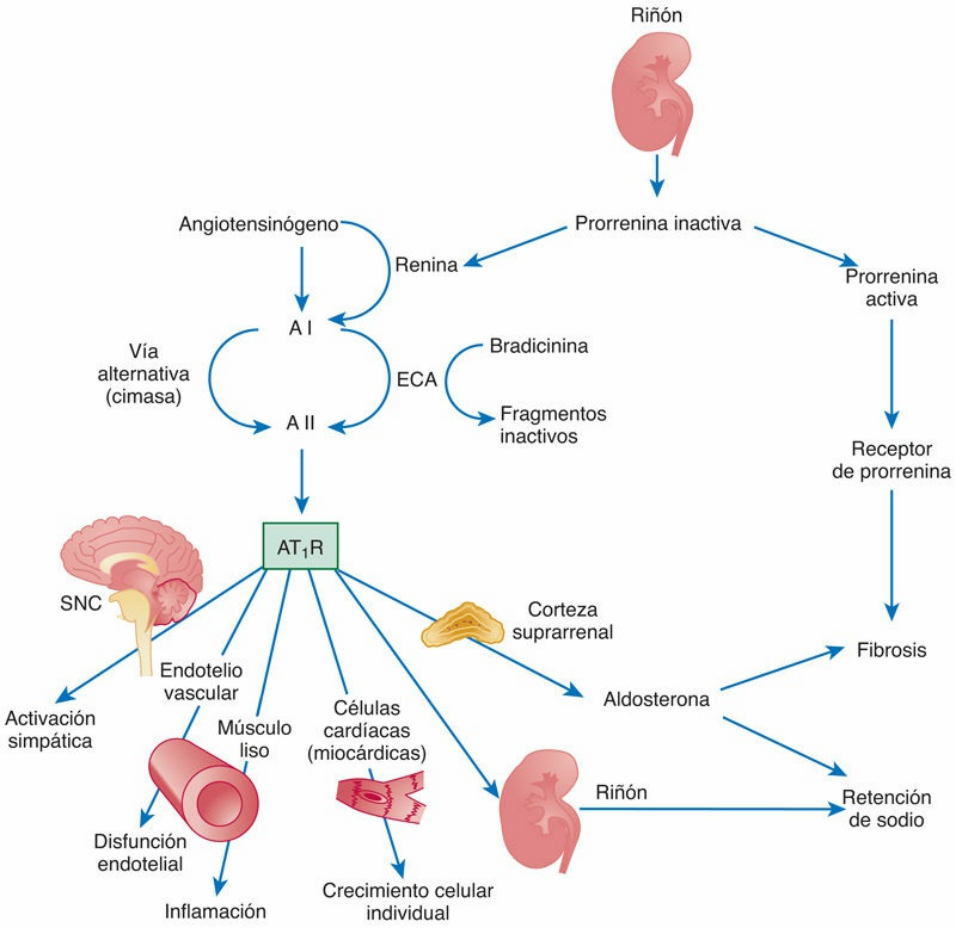


FIGURA 2-9 Sistema renina-angiotensina-aldosterona. *A I,* angiotensina I; *A II,* angiotensina II; *AT_1R,* receptor de tipo 1 de angiotensina; *ECA,* enzima conversora de la angiotensina; *SNC,* sistema nervioso central.

La activación SRAA es un mecanismo homeostático principal para contrarrestar la hipotensión hipovolémica (por hemorragia o restricción de sal y agua). La interacción de la aldosterona con los receptores mineralocorticoides citosólicos en las células del conducto colector renal atrae canales de sodio desde el citosol hasta la superficie del epitelio renal. Los canales de sodio epiteliales atraídos (ENaC) aumentan la reabsorción de Na^+, reexpandiendo así el volumen plasmático. Por el contrario, las dietas modernas ricas en sal deben ocasionar una inhibición retrógrada continua del SRAA. La inhibición de la aldosterona sérica desencadena un secuestro de ENaC mediante endocitosis y un aumento de la excreción renal de Na^+, disminuyendo de este modo el volumen plasmático para protegerse contra la hipertensión sensible a la sal.

Por tanto, en presencia de dieta rica en sodio y PA alta, el SRAA debe estar completamente bloqueado, y cualquier grado de actividad SRAA es inapropiado. En personas normotensas el riesgo de presentar hipertensión aumenta al incrementar la concentración sérica de aldosterona incluso dentro de los límites normales. Al estimular los receptores mineralocorticoides en el corazón y en el riñón, la aldosterona circulante puede contribuir a la aparición de fibrosis cardíaca y renal en la hipertensión.[37] Además, la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aldosterona contribuye a la hiperactividad simpática mediante estimulación de receptores mineralocorticoides en el tronco encefálico.

Hay dos tipos principales de receptores de angiotensina (AT). Los receptores AT1 están ampliamente expresados en la vasculatura, los riñones, las glándulas suprarrenales, el corazón, el hígado y el encéfalo. La activación del receptor AT1 explica la mayoría de las acciones hipertensivas de A II. Además, el aumento de la señalización mediada por AT1 proporciona una explicación causa-efecto de la coexistencia frecuente de PA alta, resistencia a la insulina y ateroesclerosis, y es un objetivo terapéutico importante para interrumpir cada paso de la progresión de las ECV, desde la remodelación vascular y la formación de una placa ateroesclerótica hasta el ictus, el IM y la muerte (**fig. 2-10**).

Por el contrario, los receptores AT2 tienen una distribución amplia en el feto, pero en los adultos solo están en la médula suprarrenal, útero, ovarios, endotelio vascular y distintas regiones encefálicas. En roedores, la activación del receptor AT2 se opone a algunos efectos perjudiciales del receptor AT1 mediante vasodilatación dependiente del endotelio por vías bradicinina y NO. Los estudios en animales han indicado que los receptores AT2 pueden ser profibróticos, pero se desconoce su papel en la hipertensión humana.

La prorrenina es el precursor inactivo de la renina y además se une a un receptor prorrenina que aumenta la producción de TGF-β, causando depósito de colágeno y fibrosis. Los antagonistas SRAA A II producen incrementos reactivos intensos de la producción de prorrenina que pueden contrarrestar parte de la protección cardiovascular proporcionada por la menor activación del receptor AT1.

Hipertensión como trastornos inmunitarios

Los macrófagos y los linfocitos T se acumulan y favorecen la inflamación en el sistema nervioso central (SNC), grasa perivascular, corazón y riñones de ratones en hipertensión experimental, sobre todo en la causada por infusión de A II. La activación simpática renal inicia una hipertensión causada por A II, mientras que la activación sistémica de los linfocitos T en la grasa perirrenal y perivascular es clave para la progresión de la hipertensión experimental[38] (**fig. 2-11**). Está comenzando la aplicación de este estudio preclínico a la hipertensión humana.[39]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

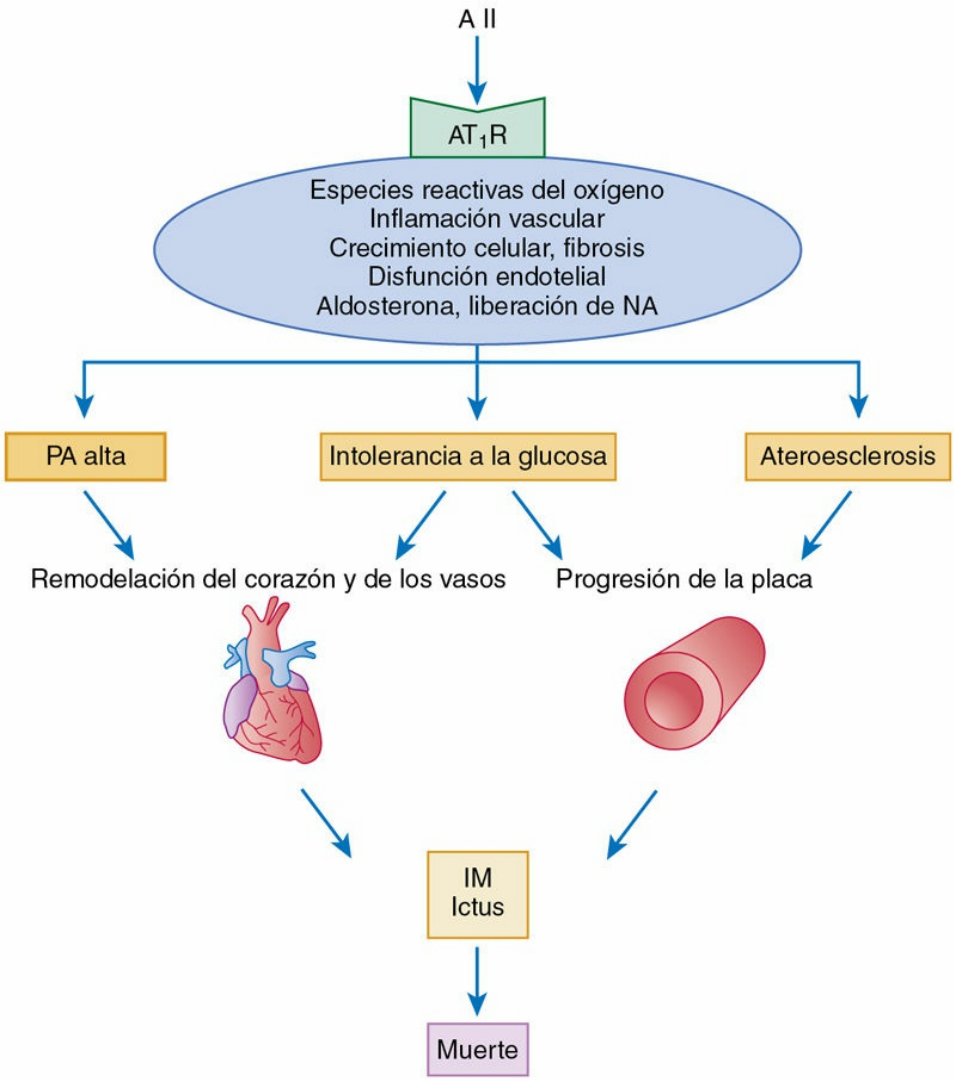


FIGURA 2-10 Representación esquemática del papel central de la señalización mediada por receptor de tipo 1 de angiotensina *(AT_1R)* en la progresión de la enfermedad cardiovascular. *A II,* angiotensina II; *IM,* infarto de miocardio; *NA,* noradrenalina.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

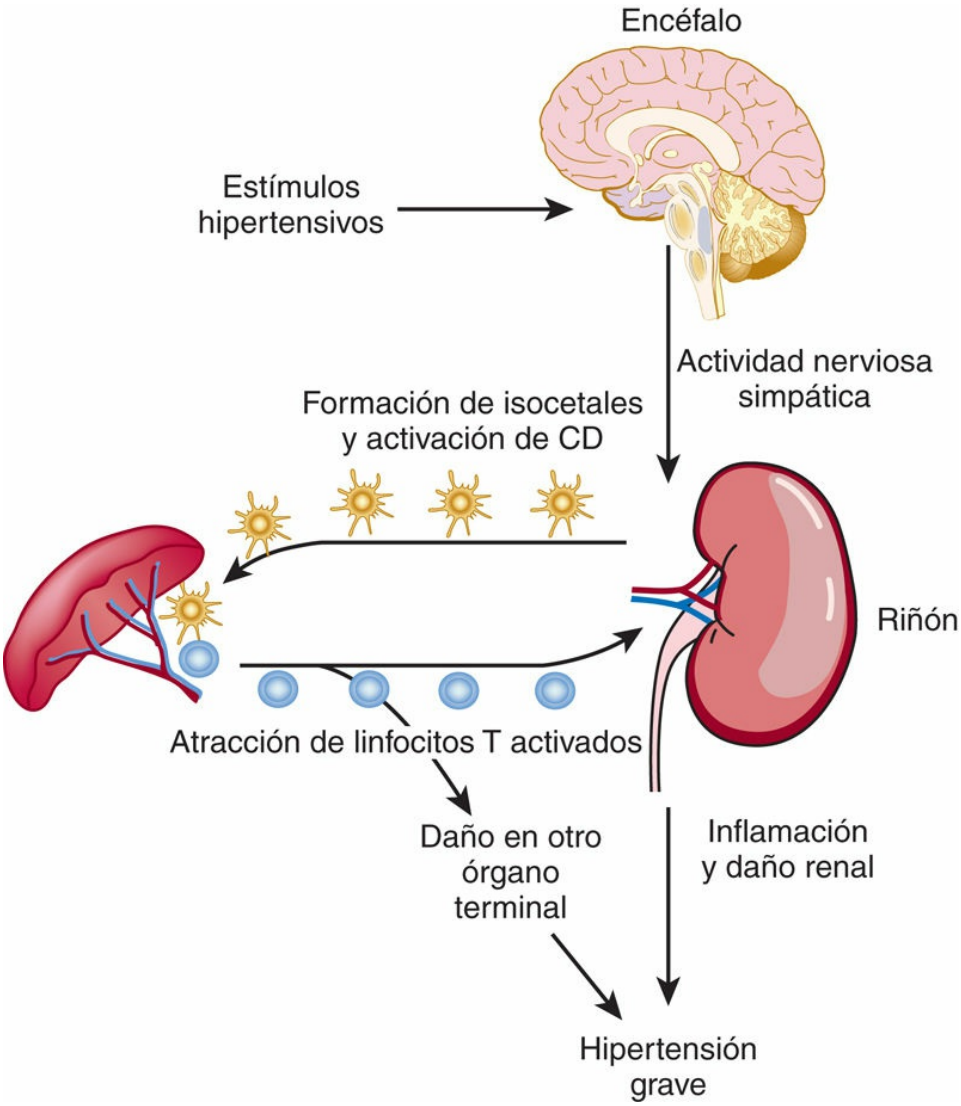


FIGURA 2-11 Esquema de la contribución de los nervios simpáticos renales a la activación de la inmunidad adaptativa en la hipertensión. Los estímulos hipertensivos como angiotensina II y sodio actúan en el sistema nervioso central aumentando la actividad nerviosa simpática renal. La activación simpática favorece la inflamación y el daño en el riñón y en otros órganos (sobre todo la vasculatura sistémica), causando hipertensión grave. El mecanismo consiste en acumulación de proteínas oxidadas mediante cetoaldehídos y muy activos denominados *isocetales* en las *células dendríticas (CD)* presentadoras de antígeno, que a su vez inician la activación de linfocitos T. Los linfocitos T activados son atraídos mediante expresión local de moléculas de adhesión (p. ej., VCAM1) a la grasa perirrenal (y perivascular), donde producen citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-17, TNF-α) causando inflamación y daño renal (y vascular). (Tomado de American Heart Association; Xiao L, Kirabo A, Wu J, et al. Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension. Circ Res 2015;117:547.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Evaluación inicial del paciente hipertenso

La hipertensión es el «asesino silencioso», un trastorno crónico asintomático que, si no se detecta y se trata, daña silenciosamente los vasos sanguíneos, el corazón, el encéfalo y los riñones. Sin embargo, es posible que no sea completamente asintomática. En estudios comparativos con placebo con enmascaramiento doble, la calidad de vida de los pacientes mejora a menudo con tratamiento farmacológico efectivo de la hipertensión. El control de la hipertensión puede mejorar la disnea de esfuerzo causada por disfunción diastólica, la nicturia causada por reajuste de presión-natriuresis y posiblemente incluso la disfunción eréctil causada por disfunción endotelial.

La evaluación inicial de la hipertensión debe cumplir tres objetivos: 1) medición exacta de la PA; 2) valoración del riesgo global de enfermedad cardiovascular (ECV) del paciente, y 3) detección de formas secundarias (es decir, identificables y curables) de hipertensión.

Medición de la presión arterial

En la actualidad hay cuatro maneras de medir la PA: 1) PA en la consulta convencional; 2) PA en la consulta automatizada; 3) monitorización en domicilio, y 4) monitorización ambulatoria de la PA.[40] En cualquier caso, la PA debe medirse con una técnica apropiada utilizando aparatos homologados con calificaciones «AA» del protocolo de la British Hypertension Society en la página de Internet del Educational Trust: http://dableducation.org/. En la **tabla 2-1** se muestran los valores límite para el diagnóstico de hipertensión.

Tabla 2-1

Criterios diagnósticos de hipertensión con distintos métodos de medición de la presión arterial (PA) (sistólica y/o diastólica)

MÉTODO	SISTÓLICA (mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)
En consulta		
PA consulta convencional	≥ 140	≥ 90
PA en consulta automatizada sin supervisión (PACA)	≥ 135	≥ 85
En el domicilio		
PA en domicilio	≥ 135	≥ 85
Monitorización ambulatoria de PA (MAPA)		
Diurna (despierto)	≥ 135	≥ 85
Nocturna (dormido)	≥ 120	≥ 70
24 o 48 h (promedio)	≥ 130	≥ 80

Modificado de Gabb GM, Mangoni A, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults—2016. Med J Aust

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2016;205:85.

Presión arterial en la consulta auscultatoria convencional

La medición auscultatoria de la PA por personal médico es el método convencional de diagnosticar la hipertensión en EE. UU. y el método utilizado, hasta hace poco tiempo, en la mayoría de los estudios comparativos aleatorizados. Las últimas directrices de 2016 sobre hipertensión de la National Heart Foundation of Australia califican la PA en la consulta como la media de dos o más mediciones realizadas en dos o más visitas a la consulta[41] (**tabla 2-2**). La PA debe medirse dos veces como mínimo después de 5 min de reposo, con el paciente sentado en una silla, la espalda apoyada y el brazo desnudo y a la altura del corazón. En los adultos con sobrepeso debe utilizarse un manguito grande porque el manguito normal puede sobrevalorar las cifras de PA. Deben evitarse el tabaco y la cafeína en los 30 min previos. La PA debe medirse en ambos brazos y después de 5 min de permanecer levantado, para descartar un descenso postural pronunciado de la PA, sobre todo en personas de edad avanzada, en diabéticos o con otras enfermedades (p. ej., enfermedad de Parkinson) que predisponen a la insuficiencia autónoma. En la práctica, las mediciones en consulta convencionales son imprecisas con frecuencia debido a dos errores frecuentes: el número bajo de mediciones, la reacción de «bata blanca» (alerta) y el gran número de factores que influyen fuera de la consulta médica.

Presión arterial en consulta automática (PACA)

El estudio Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) fue el primero en utilizar la PACA sin supervisión.[4] Se ajustó un monitor oscilométrico para hacer tres mediciones a intervalos de 1 min después de que el paciente estuviera sin supervisión por personal médico y sin acompañamiento de familiares en la sala de exploración durante 5 min.[42] Otros protocolos realizan cinco mediciones a intervalos de 1 min (o en modo STAT) y hacen la media de las cinco mediciones o de las tres últimas.[6] Las directrices de 2016 sobre hipertensión de Australia y de Canadá (con la PACA iniciada por el Dr. Martin Myers) consideran la PACA más apropiada que la PA en consulta convencional porque: 1) disminuye la reacción de bata blanca; 2) se correlaciona mejor con la PA ambulatoria despierto o en el domicilio, y 3) elimina la preferencia de dígito.[41,43] De media, la PACA es 15/10 mmHg más baja que la PA en la consulta convencional, pero hay diferencias interindividuales más amplias.[44] Se diagnostica hipertensión cuando la PACA es 135/85 mmHg o más alta.

Monitorización de la presión arterial en el domicilio (AMPA)

La PA en la consulta puede sobrestimar o subestimar la PA de una persona medida en el domicilio. La AMPA mejora el cumplimiento de la medicación al implicar activamente a los pacientes en su propia asistencia sanitaria. Las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

últimas directrices[45] recomiendan enseñar a los pacientes a realizar la AMPA como sigue: reposo tranquilo durante 5 min en posición sentada con la espalda apoyada y el brazo apoyado sobre la mesa a la altura del corazón; realizar dos mediciones por la mañana y otras dos por la tarde durante 3 días consecutivos (mejor 7 días). Las mediciones del primer día deben descartarse porque están elevadas falsamente, y debe hacerse una media de todas las demás mediciones para tomar decisiones clínicas. Se diagnostica hipertensión cuando la PA media en el domicilio es 135/85 mmHg o más. Es necesario comprobar el aparato de cada paciente en la consulta para comprobar que está bien y que se ha empleado el manguito del tamaño apropiado. Los aparatos con gran capacidad de memoria evitan el sesgo de notificación. Los aparatos de muñeca son imprecisos y no son recomendables. Es posible que el método oscilométrico no funcione bien en pacientes con fibrilación auricular o con extrasístoles frecuentes. Algunos pacientes se obsesionan con la medición de la PA y hay que aconsejarles que dejen de medirla.

Tabla 2-2

Estadificación de la presión arterial en consulta*

ESTADIO DE PA	SISTÓLICA (mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prehipertensión (normal-alta)	120-139	80-89
Estadio 1 hipertensión (leve)	140-159	90-99
Estadio 2 hipertensión (moderada)	160-179	
Estadio 3 hipertensión (grave)	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

* El cálculo de la PA en posición sentada se basa en la media de dos o más mediciones en dos visitas distintas a la consulta.

Modificado de Gabb GM, Mangoni A, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults—2016. Med J Aust 2016;205:85.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) es el «patrón de referencia»: proporciona mediciones automáticas de la PA durante un período de 24 h o (mejor) de 48 h mientras los pacientes realizan sus actividades habituales, incluyendo dormir. Los estudios prospectivos muestran que la MAPA pronostica el ictus y el IM mortal y no mortal mejor que las mediciones ordinarias en consulta[46] (**fig. 2-12**). Las directrices de consenso actuales[47] definen la *hipertensión fuera de la consulta* como una PA diurna media de 135/85 mmHg o más, nocturna de 120/70 mmHg o más, o PA en 24 h 130/80 mmHg o más (**v. tabla 2-1**). Además, las cifras óptimas son PA diurna

booksmedicos.org

booksmedicos.org

menor de 130/80, nocturna menor de 110/65 y PA en 24 h menor de 125/75. Deben realizarse como mínimo dos mediciones por hora mientras el paciente está despierto, y la media como mínimo de 14 mediciones durante ese período confirma el diagnóstico de hipertensión.[45]

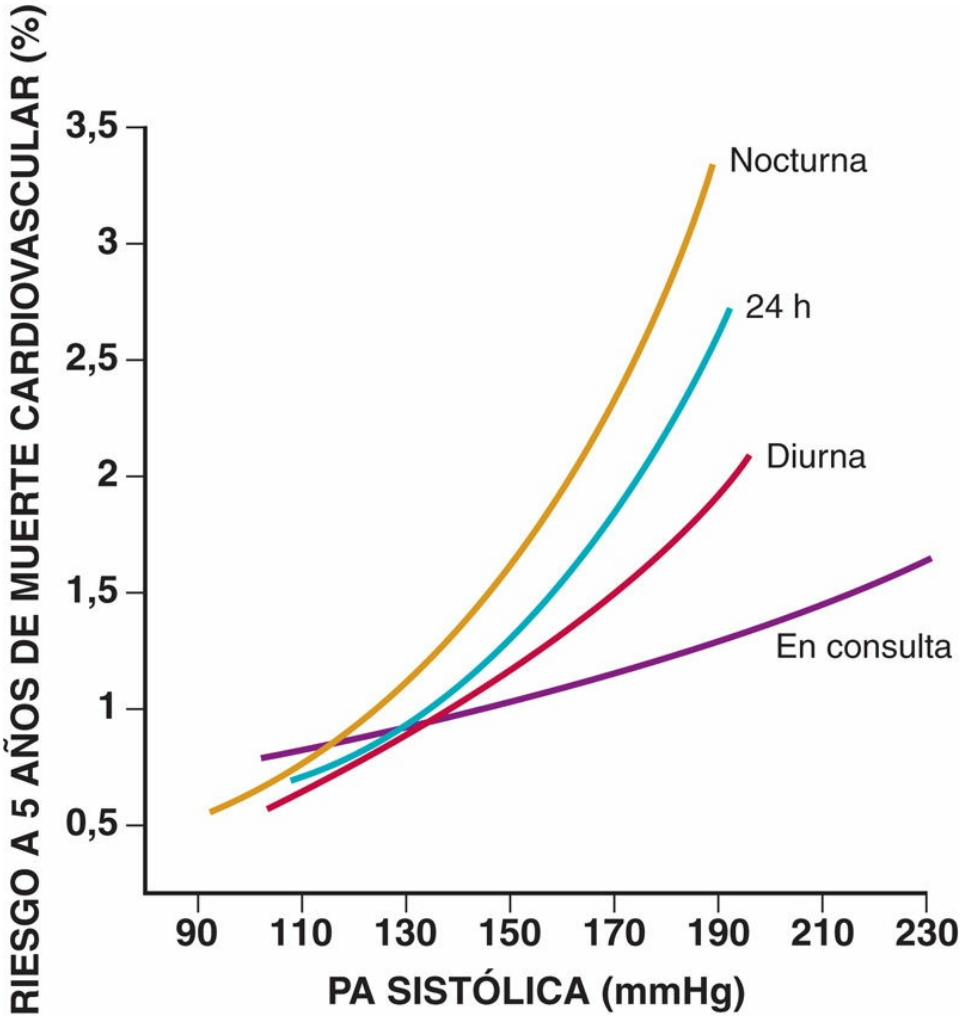


FIGURA 2-12 Superioridad de la medición ambulatoria de la presión arterial *(PA)* respecto a la medición en la consulta como indicador del riesgo cardiovascular. Se muestra el riesgo a 5 años ajustado de muerte cardiovascular (número de muertes por 100 personas) en el estudio de cohortes de 5.292 pacientes según la PA ambulatoria y la PA en la consulta. (Tomado de Dolan E, Santon A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic BP measurement in predicting mortality: The Dublin Outcome Study. Hypertension 2005;46:156.)

Hipertensión de bata blanca

Los pacientes con PA alta en la consulta pueden tener una PA normal en el domicilio y ambulatoria. Si la PA diurna es menor de 135/85 mmHg y existe daño de órgano diana a pesar de unas mediciones uniformemente altas en la consulta, el paciente tiene hipertensión «exclusivamente en la consulta» o «de bata blanca», causada por una respuesta adrenérgica transitoria a la medición de la PA solo en la consulta del médico. Los pacientes con hipertensión de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

bata blanca *no* presentan por lo general reacciones hipertensoras exageradas a estímulos estresantes en su vida diaria. Se mantiene el debate sobre si la hipertensión de bata blanca es completamente benigna o implica un grado intermedio de riesgo de ECV.[48] La hipertensión de bata blanca es benigna si el riesgo ECV global es bajo[49] (**fig. 2-13A**), en especial si la PA media despierto y dormido es adecuada (< 130/80 y < 110/65 mmHg, respectivamente). Tanto la prevalencia como el grado de hipertensión de bata blanca aumentan bruscamente con la edad (**fig. 2-13B**). En personas de edad avanzada, la mayor parte del riesgo ECV asociado a hipertensión de bata blanca está causado por el envejecimiento o por hipertensión sistólica aislada diagnosticada incorrectamente como hipertensión de bata blanca.[49] Muchos pacientes no tienen una hipertensión de bata blanca pura sino un «empeoramiento de bata blanca», una reacción de bata blanca superpuesta a un grado más leve de hipertensión fuera de la consulta que nunca precisa tratamiento.

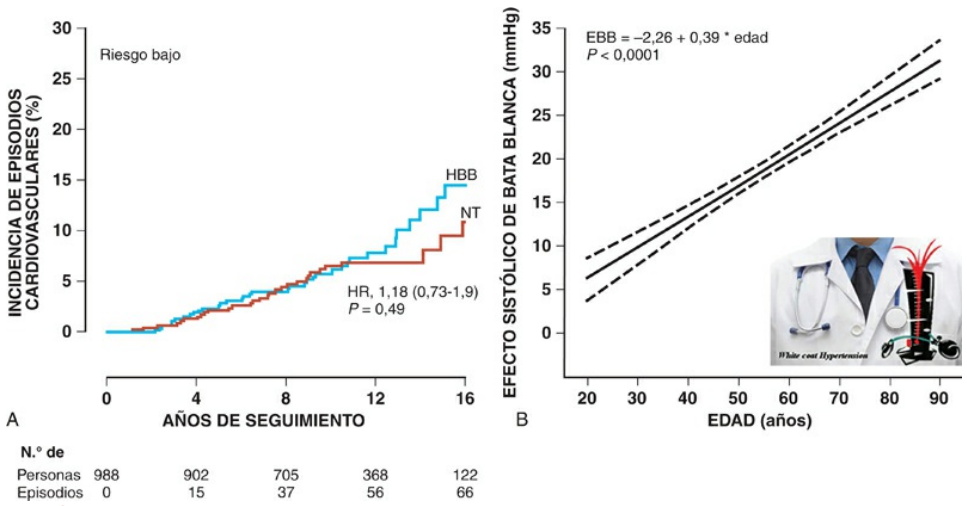


FIGURA 2-13 Hipertensión «de bata blanca» en la International Database on Ambulatory Blood Presssure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes (DACO) en 11 países. **A.** Incidencia acumulada de Kaplan-Meier de episodios de enfermedades cardiovasculares (ECV) en una cohorte de pacientes con hipertensión de bata blanca *(HBB)* y riesgo ECV bajo comparada con una cohorte de testigos normotensos *(NT)* emparejados aproximadamente por edad. **B.** La prevalencia de HBB aumenta linealmente con la edad. *EBB,* efecto de bata blanca. (Tomado de Franklin SS, Thijs L, Asayama K, et al. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. J Am Coll Cardiol 2016;68:2033.)

Hipertensión enmascarada

Además, la MAPA es clave para detectar pacientes en los que las mediciones en la consulta subestiman la PA fuera de la consulta, presumiblemente por hiperactividad simpática en la vida diaria causada por estrés laboral o doméstico, abuso de tabaco u otra estimulación adrenérgica (AOS) que desaparece cuando acuden a la consulta (**fig. 2-14**). Esta confirmación evita el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

infratratamiento de esta *hipertensión enmascarada,* que siempre aumenta el riesgo ECV a pesar de unas mediciones de PA normales en la consulta.[47] La hipertensión enmascarada se define como una PA diurna de 135/85 mmHg o más o una PA nocturna de 120/70 mmHg o más a pesar de una PA convencional en la consulta menor de 140/90 mmHg. Es más frecuente en pacientes afroamericanos y en pacientes con diabetes o con NC.[47] La hipertensión enmascarada es más frecuente en los pacientes tratados con medicación para la PA que en los pacientes sin medicación.[47] Un motivo es que algunos pacientes tienen más probabilidad de tomar su medicación para la PA la mañana de la vista médica. Otro motivo es que algunos fármacos de acción corta como la hidroclorotiacida (HCTC), cuando se administran por la mañana, causan un descenso notable de la PA durante la visita a la consulta que desaparece antes de acostarse, sin proteger frente a la hipertensión nocturna.[50]

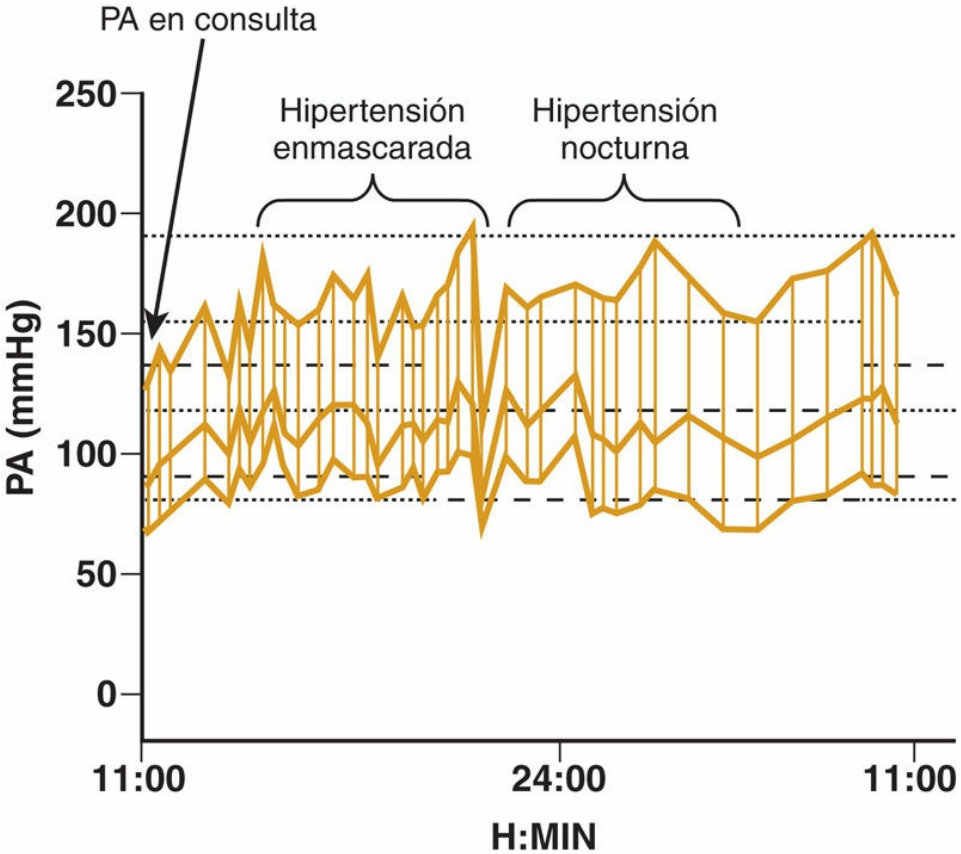


FIGURA 2-14 Registro de presión arterial *(PA)* ambulatoria de 24 h en un paciente con PA normal en la consulta, pero con hipertensión diurna (despierto) y nocturna (dormido) enmascaradas. (Tomado del Dr. R. G. Victor, Cedars-Sinai Heart Institute/Hypertension Center, Los Angeles.)

La MAPA es la única manera de detectar una PA alta al dormir (**v. fig. 2-14**). La PA baja normalmente al dormir y aumenta bruscamente cuando la persona se despierta y está activa. La hipertensión nocturna aumenta la carga hemodinámica agregada en el sistema cardiovascular y predice la ECV mejor

booksmedicos.org

booksmedicos.org

que la PA ambulatoria diurna o la medición convencional en la consulta[46] (**v. fig. 2-13**). Una PA nocturna alta, que es responsable de la mayor parte de la hipertensión descontrolada, es un factor de riesgo de ECV especialmente desfavorable.[51]

Indicaciones de monitorización ambulatoria de la PA

En la actualidad, los Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) estadounidenses reembolsan la MAPA (código CPT 93784) solo en una indicación: PA alta sin diagnóstico de hipertensión (CIE 796.2), es decir, sospecha de hipertensión de bata blanca. Deben cumplirse los siguientes criterios estrictos: PA en la consulta de 140/90 mmHg o más al menos en tres visitas distintas a la consulta, con dos mediciones en cada visita; como mínimo dos mediciones fuera de la consulta menores de 140 mmHg; y ausencia de daños en órgano diana. La expansión de las indicaciones aprobadas por los CMS para MAPA ha aumentado mucho basándose en numerosos indicios convincentes.

El 2015 U. S. Preventive Services Task Force concluyó que «la MAPA es el mejor método para diagnosticar la hipertensión».[52] La MAPA evita el tratamiento innecesario de numerosos pacientes con hipertensión de bata blanca y es un factor de riesgo ECV potente independiente de la PA en la consulta. Este documento del grupo de trabajo y las directrices canadienses de 2016 y australianas de 2016 recomiendan MAPA para confirmar o descartar el diagnóstico de hipertensión en pacientes con una PA en la consulta inicialmente alta, excepto aquellos con una PA en la consulta muy alta de 180/110 mmHg o más. Además, puede añadirse un argumento convincente a favor de la MAPA en el cribado sistemático de poblaciones de riesgo alto para prevenir el infratratamiento de la hipertensión enmascarada: los pacientes afroamericanos y los pacientes con diabetes o NC. La MAPA es muy útil también en el tratamiento de los pacientes con hipertensión resistente a medicación aparente y en los pacientes con hipotensión ortostática o hipertensión en supino por insuficiencia autónoma.

Estratificación del riesgo de enfermedades cardiovasculares

En personas hipertensas, el riesgo cardiovascular aumenta bruscamente según el estadio de PA, pero este no es el único factor relevante. El gradiente entre cifras crecientes de PA y riesgo ECV se hace progresivamente más amplio al acumular factores de riesgo adicionales. El riesgo cardiovascular aumenta mucho también con daño en órgano diana y con factores de riesgo ECV adicionales presentes con frecuencia en pacientes con hipertensión o prehipertensión [53] (**tabla 2-3**). La inmensa mayoría de los pacientes hipertensos cumplen los criterios actuales de inicio de tratamiento hipolipidemiante (**v. capítulo 4**). Por esta razón la evaluación analítica

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mínima inicial de la hipertensión debe incluir el lipidograma en ayunas, los electrólitos séricos, la glucemia en ayunas y la concentración de creatinina sérica con filtración glomerular (FG) estimada; hematocrito; análisis de orina completo, incluyendo índice albúmina/creatinina en orina; y electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo. El riesgo cardiovascular global del paciente puede calcularse con el Pooled Cohort Calculator (http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/) de la American Heart Association y el American College of Cardiology (AHA/ACC). El **capítulo 1** analiza el proceso de ajuste de los objetivos terapéuticos al riesgo ECV.

Tabla 2-3

Riesgos que influyen en el pronóstico en pacientes con hipertensión

Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares
Cifra de PA sistólica y diastólica
Cifra de presión diferencial (pacientes de edad avanzada)
Edad: hombres > 55 años, mujeres > 65 años
Tabaquismo
Dislipidemia (C-LDL > 115 mg/dl)
Glucemia en ayunas elevada/102-125 mg/dl) o intolerancia a la glucosa
Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura
Obesidad abdominal
Diabetes mellitus
Daño de órgano diana asintomático
Hipertrofia ventricular izquierda
Engrosamiento o placa en la pared carotídea
Filtración glomerular estimada baja ≤ 60 ml/min/1,73 m^2
Microalbuminuria
Índice de PA tobillo-brazo < 0,9
Daño de órgano diana consolidado
Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio
Cardiopatía: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca
Nefropatía: nefropatía diabética, deterioro renal
Enfermedad arterial periférica
Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila

C-LDL, colesterol en lipoproteínas de baja densidad; *PA*, presión arterial.

Modificado de Mancia G, Fagard R, Narkkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: Blood Pressure 2014;23:3.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Métodos para mejorar la estratificación del riesgo de ECV en caso de hipertensión

Variabilidad de la presión arterial visita a visita

Además de una PA media alta, indicios sólidos señalan que una variabilidad visita a visita alta de la PA sistólica predice de manera independiente riesgo de ECV y de NC.[54] Esta fluctuación es más frecuente en pacientes de edad avanzada y puede reflejar una aorta rígida con alteración de los barorreflejos arteriales y/o trastorno de ansiedad generalizada.[55]

Medición no invasiva de la rigidez aórtica y de la presión aórtica central mediante tonometría de pulso

La rigidez aórtica es la causa y la consecuencia de la hipertensión sistólica aislada.[56] La onda de presión aórtica central es la suma de la onda de presión generada por el ventrículo izquierdo y de las ondas reflejadas desde la circulación periférica. Cuando las arterias de conducción grandes están sanas y son distensibles, la onda reflejada se fusiona con la onda incidente durante la diástole, lo que aumenta el flujo sanguíneo coronario. Sin embargo, cuando las arterias de conducción se vuelven rígidas (como en la HSA), la velocidad de la onda de pulso aumenta de manera que la onda reflejada y la incidente se fusionan en sístole, aumentando de este modo la presión sistólica en lugar de la diastólica, lo que incrementa la poscarga ventricular izquierda y disminuye el flujo sanguíneo coronario. Sphymocor es un dispositivo comercial que usa la PA en la arteria humeral y una función de transferencia generalizada (programa informático patentado) para convertir la onda radial, medida mediante tonografía de aplanamiento, en una onda de PA aórtica central derivada. Este dispositivo ha sido aprobado por la FDA para uso clínico (código CPT 93784). La tonometría de pulso proporciona dos mediciones principales de la rigidez aórtica que suelen ser altas en la hipertensión: velocidad de la onda de pulso e índice de refuerzo.[40] Recientemente se ha aprobado para uso clínico un monitor de PA central ambulatoria durante 24 h.

Disfunción eréctil

La disfunción eréctil autoevaluada está presente en más de la mitad de los hombres con hipertensión y es un factor independiente predictivo de episodios cardiovasculares mortales y no mortales.[57]

Evaluación del daño de órgano diana

Clásicamente, las complicaciones de la hipertensión se consideran *hipertensivas* (causadas por el aumento de la PA por sí mismo) o *ateroescleróticas* (causadas por la ateroesclerosis concomitante), con un papel variable de la elevación de la PA. Sin embargo, esta es una visión simplista porque con frecuencia coexisten ambos tipos de complicaciones, como demuestra la retinopatía hipertensiva[58] o la cardiopatía hipertensiva.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Patogenia de la cardiopatía hipertensiva

La hipertensión es un factor de riesgo principal no solo de EAC sino también de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) e insuficiencia cardíaca.

Hipertrofia por sobrecarga de presión

La HVI es el distintivo anatómico de la cardiopatía hipertensiva. En pacientes hipertensos, la HVI es un potente factor de riesgo independiente para insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca (MSC), ictus isquémico, fibrilación auricular e ictus embólico.[59] Representa un fallo de diagnóstico y de tratamiento efectivo de la hipertensión. Algunos avances destacados han aumentado nuestro conocimiento de las vías de transducción de señal molecular subyacentes en el miocardio hipertensivo.[60] Entre estas destacan la hipertrofia del miocito *más* hipertrofia de la media de las arteriolas coronarias intramiocárdicas, depósito de colágeno con fibrosis perivascular e intersticial, debilitamiento capilar, y apoptosis y autofagia del miocardiocito. Estos procesos ocasionan una alteración de la contracción, relajación (lusitropía), perfusión y actividad electrica[59] (**fig. 2-15**). Estas alteraciones son consecuencia de la sobrecarga de presión *más* activación neurohormonal acompañante, reprogramación fetal de los genes del miocardiocito e inflamación. En experimentos en animales, la A II, la aldosterona, la noradrenalina y la prorrenina aceleran la hipertrofia del miocardiocito por sobrecarga de presión y favorecen la fibrosis cardíaca, el distintivo de la HVI patológica (frente a la hipertrofia fisiológica mediante entrenamiento de ejercicio, que implica menos fibrosis). La resonancia magnética (RM) cardíaca sin contraste puede cuantificar en la actualidad la extensión de la fibrosis mediante mapeo T1.[61]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

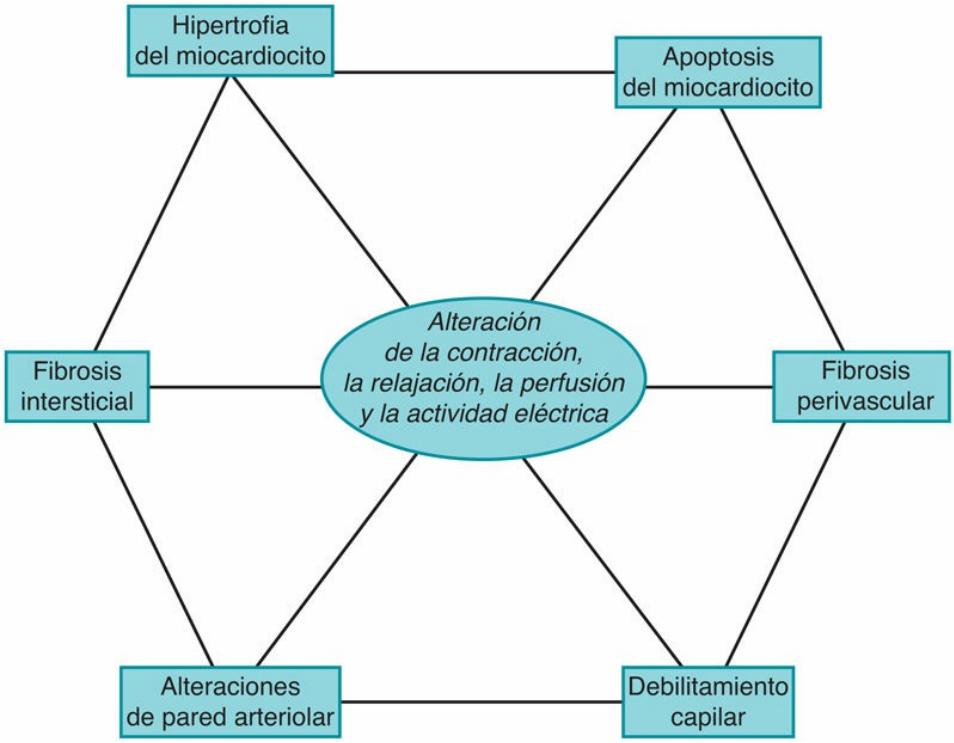


FIGURA 2-15 Mosaico de interacciones entre las lesiones microscópicas encontradas en el miocardio hipertenso, que causan alteraciones en la función ventricular izquierda, isquemia por demanda y arritmia. (Tomado de Morena, MU, Eiros R, Gavira JJ, et al. The hypertensive myocardium. Med Clin North Am 2017;101:43, 2017.)

Clasificación y complicaciones

La cardiopatía hipertensiva se clasifica según la gravedad de las complicaciones[59] (**tabla 2-4**), que pueden ir desde disfunción diastólica asintomática leve hasta insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEc) o reducida (ICFEr). Lo más probable es que la hipertensión cause HVI e insuficiencia cardíaca en pacientes negros y en pacientes con NC.

Tabla 2-4

Clasificación de la cardiopatía hipertensiva

Clase I: disfunción diastólica asintomática mediante ecocardiografía sin hipertrofia ventricular izquierda
Pacientes asintomáticos con relajación/rigidez ventricular izquierda alterada mediante ecocardiografía Doppler, un hallazgo frecuente en personas hipertensas > 65 años
Clase II: hipertrofia ventricular izquierda
IIA: con capacidad funcional normal (clase I de la NYHA)
IIB: con capacidad funcional alterada (> clase II de la NYHA)
Clase III: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEc)
Clase IV: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

NYHA, New York Heart Association.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Deterioro de la reserva vasodilatadora coronaria e insuficiencia cardíaca

El corazón hipertenso hipertrofiado tiene un flujo sanguíneo coronario en reposo normal, pero la reserva vasodilatadora está alterada porque el aumento de la masa de miocitos no se acompaña de un aumento proporcional de la microvasculatura miocárdica, sino de debilitamiento capilar. La isquemia microvascular es un distintivo de la cardiopatía hipertensiva y es más frecuente en las mujeres. Incluso en ausencia de ateroesclerosis, el corazón hipertensivo tiene una reserva vasodilatadora coronaria reducida o ausente, que provoca isquemia subendocárdica al aumentar la demanda miocárdica de oxígeno. La combinación de isquemia por demanda subendocárdica y fibrosis cardíaca altera la relajación diastólica, causando disnea de esfuerzo e ICFEc.

Enfermedad de vasos grandes

La hipertensión es también un factor de riesgo importante de, y está presente en, una inmensa mayoría de pacientes con disección aórtica,[62] así como con aneurisma aórtico abdominal (AAA) y enfermedad arterial periférica. Se recomienda cribado mediante ecografía abdominal única después de los 65 años en fumadores y en pacientes con hipertensión sistólica grave, y debe realizarse si se detectan pulsaciones aórticas por debajo del ombligo, porque la mayoría de los AAA se localizan en el origen de las arterias renales. Alrededor del 50% de los pacientes con arteritis de Takayasu tienen hipertensión.

Enfermedad cerebrovascular

La hipertensión es un factor de riesgo principal de ictus y demencia, a menudo dos de las complicaciones más temidas del envejecimiento. La hipertensión es responsable del 50% de los ictus. En personas hipertensas, el 80% de los ictus son isquémicos (trombóticos o embólicos) y el 20% son hemorrágicos. El inicio del ictus isquémico es más frecuente al despertar, en correlación con el ascenso matinal de la PA. Los pacientes hipertensos con soplos carotídeos asintomáticos deben someterse a una ecografía Doppler. Los pacientes de edad avanzada con HSA tienen un riesgo específico de ictus. En pacientes hipertensos de edad mediana o avanzada, las lesiones en la sustancia blanca cerebral asintomáticas muy frecuentes en la RM aceleran probablemente la atrofia cerebral y la demencia vascular asociadas al envejecimiento.

Nefropatía crónica

La hipertensión solo está precedida por la diabetes como factor de riesgo principal de NC. Clásicamente, el cambio patológico característico de riñones fibrosos y pequeños (denominados *nefroesclerosis hipertensiva*), probablemente como consecuencia de exposición crónica del parénquima renal a un flujo y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una presión excesivos, es la causa más frecuente de ERT en los negros. La mayor propensión a la nefroesclerosis de los pacientes hipertensos negros no iberoamericanos está determinada en parte genéticamente por un alelo de riesgo ancestral africano en el cromosoma 22 (variantes *APOLI*).[31]

Deben realizarse cálculos cuantitativos de la excreción urinaria de albúmina y de FG (esta última a través de www.kdoqi.org) en una muestra puntual de orina. La microalbuminuria (definida como un índice albúmina/creatinina de 30 a 300 mg/día), es un marcador temprano sensible de NC y un factor predictivo independiente de complicaciones ECV por hipertensión, porque refleja la enfermedad vascular sistémica. En pacientes con daño renal hipertensivo aumenta mucho el riesgo de ECV. Muchos pacientes con NC asociada a hipertensión mueren de IM, ictus, o MSC antes de presentar ERT.

Formas identificables (secundarias) de hipertensión

El tercer objetivo de la evaluación inicial del paciente hipertenso es detectar causas identificables de hipertensión, con posibilidad de curar a algunos pacientes, sobre todo aquellos con hipertensión grave o resistente a la medicación (**tabla 2-5**).

Tabla 2-5

Guía global de evaluación de causas identificables de hipertensión

	PRUEBA DIAGNÓSTICA	
DIAGNÓSTICO	**Inicial**	**Adicional**
Aldosteronismo primario	Renina plasmática, aldosterona sérica	Carga de sal, muestra de vena suprarrenal
Nefropatía crónica	Análisis de orina, creatinina sérica, ecografía renal	Gammagrafía renal, biopsia renal
Enfermedad renovascular	Ecografía Doppler dúplex	Angiografía por resonancia magnética o tomografía computarizada (TC), angiografía renal de sustracción digital
Coartación aórtica	Presión arterial en extremidades inferiores	Ecocardiografía, resonancia magnética (RM); aortografía
Síndrome de Cushing	Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona	Cortisol en orina de 24 h, cortisol en saliva, TC suprarrenal
Feocromocitoma	Metanefrinas libres en plasma	Metanefrinas y catecolaminas en orina de 24 h, TC o RM suprarrenal

Enfermedad del parénquima renal

La enfermedad del parénquima renal es la causa más frecuente de hipertensión secundaria, responsable del 2-5% de todos los casos. El descenso de la glomerulonefritis crónica hace que la diabetes y la hipertensión sean los factores de riesgo de ECV más frecuentes. La NC, definida como un descenso

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de la FG a menos de 60 ml/min/1,73 m^2 o albuminuria persistente de más de 300 mg/día, afecta al 11% (19,2 millones) aproximadamente de la población adulta estadounidense.

Como se ha explicado antes, una microalbuminuria de 30 a 300 mg/dl está muy relacionada con daño de órgano diana y debe determinarse en todo paciente hipertenso nuevo mediante análisis de una muestra de orina de micción única. La medición de la concentración sérica de creatinina por sí misma es una prueba de cribado inadecuada para el daño renal relevante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El aclaramiento de creatinina debe calcularse con la ecuación Cockcroft-Gault o con la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), aunque la última no tiene en cuenta otros factores que influyen en la producción muscular de creatinina, como la dieta y el acondicionamiento físico. La cistatina C sérica y la proteína de 13 kDa endógena filtrada por los glomérulos y reabsorbida y metabolizada por el epitelio tubular proximal, con excreción muy escasa en orina, son prometedoras como sustitutas de la creatinina sérica porque están menos afectadas por la masa muscular.[63] Una vez que empieza la nefropatía es frecuente que progrese, siguiendo el concepto de que la pérdida de superficie de filtración conduce a hipertensión glomerular y sistémica, que causan más esclerosis glomerular, estableciendo un ciclo de enfermedad progresiva. Por esta razón es esencial identificar pronto el daño renal, porque la corrección de los factores causales o agravantes puede prevenir el progreso inexorable del daño renal. Estos factores son uropatía obstructiva, hipovolemia, compuestos nefrotóxicos y, lo más importante, hipertensión incontrolada.

Nefropatías agudas

La hipertensión puede aparecer con cualquier agresión intensa y brusca del riñón que altere notablemente la excreción de sal y agua, lo que conduce a expansión de volumen, o que disminuya el flujo sanguíneo renal (p. ej., isquemia renal bilateral súbita por émbolos de colesterol), o que active el SRAA (p. ej., obstrucción ureteral bilateral). La corrección de la hipertensión ha sido especialmente llamativa en hombres con retención crónica de orina de presión alta, que presentan insuficiencia renal e hipertensión grave que pueden mejorar al solucionar la obstrucción. La hipertensión puede ser el signo de presentación de una vasculitis sistémica con afectación renal.

Dos clases farmacológicas usadas con frecuencia –antiinflamatorios no esteroides (AINE) e inhibidores SRAA– pueden precipitar una lesión renal aguda (LRA) en pacientes con NC preexistente. Los AINE bloquean la síntesis de prostaglandinas, que actúan como vasodilatadoras en el interior del riñón. Los inhibidores renina-angiotensina, incluyendo los inhibidores de la ECA (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA), pueden precipitar una insuficiencia renal aguda en pacientes con enfermedad renovascular bilateral cuya perfusión renal depende de una concentración alta de A II.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Nefropatías crónicas

El riñón es el culpable y la víctima en la hipertensión. En pacientes con NC, un tratamiento antihipertensivo demasiado agresivo, sobre todo con un inhibidor SRAA potente y un diurético potente, puede precipitar LRA. Sin embargo, un aumento modesto de la concentración sérica de creatinina, promediando 30% por encima de la cifra basal, pronostica mejor la conservación de la función renal, reflejando presumiblemente un descenso efectivo de la presión intraglomerular. Alrededor de dos tercios de los pacientes con NC tienen hipertensión nocturna enmascarada detectable solo mediante MAPA (**v. fig. 2-14**).[47]

Los pacientes con nefropatía diabética tienen una protección específica contra el daño renal progresivo mediante descenso de la PA alta con un ARA o un IECA (**v. capítulo 7**). Los resultados del estudio Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE) muestran que la adición de aliskirén, un inhibidor directo de la renina, al bloqueo SRAA estándar con un IECA o un ARA en pacientes de riesgo alto con diabetes de tipo 2 no mejoró los criterios de valoración cardiovasculares ni renales comparada con solo bloqueo SRAA estándar, pero provocó una tasa más alta de episodios adversos, sobre todo hiperpotasemia e hipotensión.[64] Por estos motivos, la FDA obligó a incluir un aviso en «recuadro negro» informando de que el aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con IECA o ARA y debe evitarse en pacientes no diabéticos tratados con IECA o ARA por NC no diabética. La mayoría de los pacientes con NC necesitan como mínimo dos fármacos además de un IECA o un ARA –por lo general, un diurético de asa o un diurético tiacídico potente y un antagonista del calcio– para controlar su hipertensión.

Pacientes en hemodiálisis

La hipertensión es un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes en diálisis. Aparte de la influencia primaria del exceso de volumen de líquido, la acumulación de inhibidores endógenos de NOS y la hiperactividad simpática pueden acentuar la hipertensión. La PA puede ser especialmente lábil y sensible a los cambios de volumen de líquido. En pacientes con hemodiálisis de mantenimiento cada 48 h, la PA alta tiende a descender progresivamente después de la diálisis, permanecer baja durante las primeras 24 h y volver a subir durante el segundo día por retención de líquido. Conseguir gradualmente y mantener el peso seco, como con hemodiálisis nocturna durante 8 h, puede mejorar mucho el control de la PA.

Trasplante renal

Aunque el trasplante renal puede curar la hipertensión primaria, pueden surgir distintos problemas, y alrededor del 50% de los receptores se hacen hipertensos en el primer año. Estos problemas son estenosis de la arteria renal en la zona de anastomosis, episodios de rechazo, dosis altas de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

glucocorticoides y ciclosporina o tacrolimús, y exceso de renina procedente de los riñones afectados retenidos. Los IECA o los ARA pueden evitar la necesidad de extirpar los riñones dañados nativos para disminuir la hipertensión causada por su secreción persistente de renina. El origen del riñón donante puede influir también en la aparición ulterior de hipertensión en el receptor. La hipertensión es más frecuente si el donante tiene antecedente familiar de hipertensión o si el donante ha fallecido por hemorragia subaracnoidea y probablemente tenía una PA alta.

Hipertensión renovascular

La hipertensión renovascular es un enigma. Aunque la fisiopatología implica sin duda hipertensión dependiente de A II, esto comprende un abanico amplio de trastornos, empezando por: 1) *estenosis arterial renal fortuita hemodinámicamente irrelevante* y progresando a 2) *hipertensión renovascular* con descenso de perfusión y activación de SRAA; 3) *enfermedad cerebrovascular acelerada* con disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca e ictus, y 4) *nefropatía isquémica* con hipoxia tisular renal, enfermedad microvascular extensa y atrofia renal progresiva.[65]

Clasificación

En EE. UU., la *estenosis arterial renal ateroesclerótica* (EARA) causa más del 85% de los casos de enfermedad renovascular (**fig. 2-16**). La EARA afecta al origen de la arteria renal principal y es más frecuente en pacientes de edad avanzada con factores de riesgo ECV. Por el contrario, la *enfermedad fibromuscular* (EFM) afecta principalmente los dos tercios distales y las ramas de las arteries renales, y es más frecuente en mujeres de 20 a 60 años.[66] La EFM afecta la media habitualmente, pero también puede afectar a la íntima y la adventicia. La EFM carotídea y, con menos frecuencia, la EFM de las arterias coronarias pueden acompañar a la EFM de la arteria renal, presentándose frecuentemente con disección antes del diagnóstico de EFM.[67]

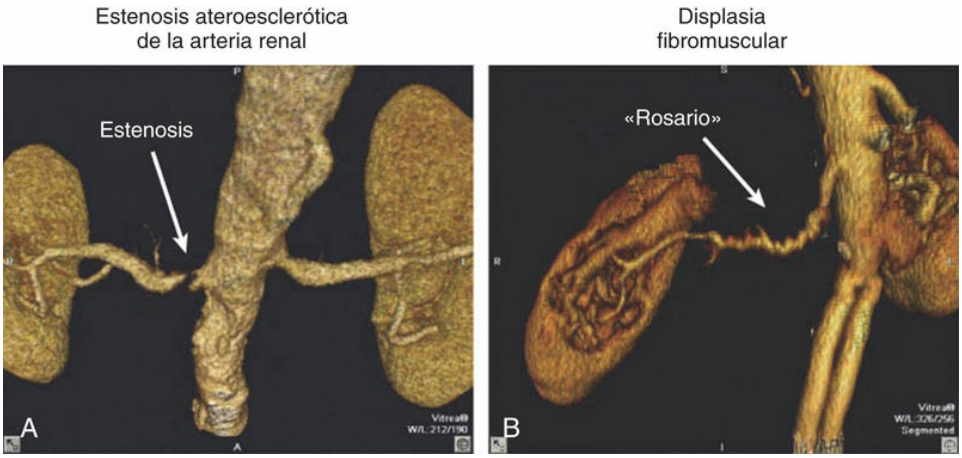


FIGURA 2-16 Imagen de angiografía por tomografía computarizada con

booksmedicos.org

booksmedicos.org

reconstrucción tridimensional en la que se observa una estenosis ateroesclerótica proximal grave de la arteria renal derecha y estenosis leve de la arteria renal izquierda **(A)** y el «rosario» característico de la lesión de displasia fibromuscular (bilateral en este paciente) **(B).** (Por cortesía de Bart Dolmatch, MD.)

Otras causas intrínsecas y extrínsecas de hipertensión renovascular son los émbolos arteriales en la arteria renal o la compresión extrínseca de este vaso por tumores cercanos. La estenosis renovascular es bilateral a menudo, pero por lo general predomina en un lado. Debe sospecharse enfermedad bilateral en los pacientes con insuficiencia renal, sobre todo si presentan insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva sin signos de uropatía obstructiva, e incluso más si esto se produce después de iniciar tratamiento IECA o ARA.

Mecanismos

La hipertensión renovascular está desencadenada por isquemia renal que causa activación secundaria de SRAA. Al principio, el riñón contralateral normal responde a la hipertensión dependiente de A II con natriuresis por presión, manteniendo así un volumen sanguíneo normal. Con el tiempo se daña el riñón contralateral, y como consecuencia el aumento de la PA deja de estar compensado por un incremento de la excreción de sodio, lo que conduce a expansión de volumen y a descenso secundario de la secreción de renina por el riñón estenótico. El parénquima renal puede tolerar la isquemia renal parcial durante un período bastante prolongado, pero finalmente presenta enfermedad microvascular irreversible con inflamación, atrofia renal y fibrosis.

Diagnóstico

En la **tabla 2-6** se enumeran las características clínicas de los pacientes con hipertensión renovascular.[65] La mayoría de los pacientes con EARA son personas de edad avanzada con hipertensión, hiperlipidemias y EAC evidente y/o enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. Las tres presentaciones más específicas de EARA son hipertensión resistente a medicación, edema pulmonar relámpago y nefropatía isquémica. Estos pacientes (< 5% de todas las personas hipertensas) precisan un cribado de hipertensión renovascular. Las mujeres jóvenes o de mediana edad con hipertensión de moderada a grave y antecedentes familiares débiles o nulos de hipertensión precisan un cribado de EFM. Un sonido silbante o rumoroso con cada latido cardíaco es un síntoma patognomónico de EFM carotídea.[66] La prueba de cribado inicial es la ecografía dúplex no invasiva, que tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 90% cuando se realiza en un laboratorio vascular con experiencia. Si se detecta una estenosis y el índice resistivo es menor de 80, indicando enfermedad microvascular insignificante, la estenosis de grado alto debe confirmarse mediante tomografía computarizada (TC) helicoidal o angiografía por RM (**v. fig. 2-16**) a menos que haya una NC avanzada, que aumenta el riesgo de LRA causada por

booksmedicos.org

booksmedicos.org

medio de contraste o de fibrosis sistémica nefrógena mortal causada por gadolinio. La angiografía de sustracción digital (ASD) es el patrón de referencia para diagnosticar una lesión grave con un gradiente que precisa intervención.

Tabla 2-6

Pistas clínicas de hipertensión renovascular

1. Inicio antes de los 30 o después de los 50 años
2. Aceleración de la hipertensión primaria tratada
3. Deterioro de la función renal en hipertensión primaria tratada
4. Lesión renal aguda (LRA) durante tratamiento de la hipertensión
5. Edema pulmonar relámpago
6. Insuficiencia renal progresiva
7. Insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento
8. Tamaño renal reducido (atrófico) unilateral mediante ecografía

Modificado de Textor SC. Renal arterial disease and hypertension. Med Clin North Am 2017;101:65.

Tratamiento

La angioplastia con balón sin endoprótesis es el tratamiento de elección de la EFM arterial renal. El pronóstico es excelente cuando se consiguen resultados técnicos excelentes en hospitales con experiencia. Sin embargo, con tres grandes estudios comparativos aleatorizados negativos con endoprótesis o tratamiento médico, la piedra angular del tratamiento de la EARA es un método conservador basado en el tratamiento médico de los factores de riesgo cardiovascular –con IECA o ARA, estatinas, antiagregación plaquetaria y abandono del hábito tabáquico–. De manera destacada, ninguno de estos tres estudios incluyó pacientes con EARA grave que más pueden beneficiarse de la endoprótesis, es decir, aquellos con: 1) hipertensión resistente al tratamiento; 2) LRA causada por tratamiento IECA o ARA de la hipertensión, o 3) edema pulmonar episódico (relámpago) recurrente. Los datos del registro indican con firmeza que estos pacientes son los mejores candidatos a colocación de endoprótesis en la arteria renal.[65]

Tumores secretores de renina

Formados por células yuxtaglomerulares o hemangiopericitomas, los tumores secretores de renina son más frecuentes en pacientes jóvenes con hipertensión grave, con una concentración de renina muy alta tanto en sangre periférica como en el riñón portador del tumor, y con aldosteronismo secundario manifestado por hipopotasemia. El tumor puede detectarse por lo general mediante angiografía renal selectiva, que se realiza habitualmente por

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sospecha de hipertensión renovascular, aunque algunos son extrarrenales. La mayoría de los niños con tumores de Wilms (neuroblastoma) pueden tener hipertensión y una concentración plasmática alta de renina y de prorrenina que se normaliza tras la nefrectomía.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Causas suprarrenales y otras causas de hipertensión

Las causas suprarrenales de hipertensión comprenden los excesos primarios de aldosterona, cortisol y catecolaminas; con menos frecuencia, el exceso de desoxicorticosterona produce una hiperplasia suprarrenal congénita. En conjunto, estos trastornos causan menos del 1% de todos los casos de hipertensión en la práctica general, pero el aldosteronismo primario supone el 10-20% de los pacientes derivados a los especialistas en hipertensión. A pesar de su fácil reconocimiento y a la disponibilidad de pruebas de cribado individuales eficientes, estos trastornos suprarrenales pasan desapercibidos con frecuencia.

Un problema clínico cada vez más frecuente es una masa suprarrenal solitaria descubierta de manera fortuita –el *incidentaloma suprarrenal*– presente en el 5% de todas las TC abdominales realizadas por indicaciones no suprarrenales.[8] Aunque la mayoría son benignos y no funcionantes, un incidentaloma suprarrenal no debe ignorarse nunca, porque el 10-15% son funcionales o malignos. La probabilidad de cáncer suprarrenal varía según las características de imagen. El riesgo de cáncer es bajo si una TC sin contraste muestra una densidad tumoral menor de 10 UH, en consonancia con lípido de densidad baja; si la RM confirma un contenido lípido alto por pérdida de señal en las imágenes fuera de fase; o si el tumor es menor de 4 cm. Los tumores de 4 cm o más deben extirparse porque muchos son malignos.

En la **tabla 2-5** se enumeran las pruebas de cribado y de confirmación de hiperfunción suprarrenal: aumento de la producción de cortisol (aumentos mínimos con síndrome de Cushing asintomático) de hasta un 33%, de feocromocitoma de un 6% y de aldosteronismo primario (síndrome de Conn) de un 1%.

Aldosteronismo primario y otras formas de hipertensión causada por mineralocorticoide

Hay varios síndromes por exceso de mineralocorticoide (**tabla 2-7**). El más frecuente con diferencia es el aldosteronismo primario; también es la forma reversible más frecuente de hipertensión. El hiperaldosteronismo sistémico causa fibrosis cardíaca (con HVI grave, fibrilación auricular, EAC, taquicardia ventricular y MSC), fibrosis renal con NC, hipopotasemia, disfunción endotelial, hiperparatiroidismo, apnea del sueño y ansiedad/depresión. Las mutaciones del canal potasio espontáneas y hereditarias son mecanismos causantes de enfermedad en el 50% como mínimo de los adenomas productores de aldosterona. Las mutaciones hacen que el canal potasio sea permeable al sodio de manera anómala, lo que despolariza las células de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

capa glomerular suprarrenal para producir entrada excesiva de calcio, la señal para la secreción de aldosterona y la proliferación celular.[68]

Tabla 2-7

Síndrome con exceso de mineralocorticoide

Origen suprarrenal
Exceso de aldosterona (primario)
Adenoma productor de aldosterona
Hiperplasia bilateral
Hiperplasia suprarrenal unilateral primaria
Aldosteronismo remediable con glucocorticoide (hiperaldosteronismo familiar, tipo I)
Carcinoma suprarrenal
Tumores extrasuprarrenales
Exceso de desoxicorticosterona
Tumores secretores de desoxicorticosterona
Hiperplasia suprarrenal congénita
Deficiencia de 11β-hidroxilasa
Deficiencia de 17α-hidroxilasa
Exceso de cortisol
Síndrome de Cushing por tumor productor de corticotropina (ACTH)
Resistencia del receptor glucocorticoide
Origen suprarrenal
Mutación activadora del receptor mineralocorticoide
Seudohipoaldosteronismo, tipo II (Gordon)
Deficiencia de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Congénita: exceso mineralocorticoide aparente *Adquirida:* regaliza, carbenoxolona

Fisiopatología del exceso de mineralocorticoide

El hiperaldosteronismo produce una estimulación excesiva del receptor mineralocorticoide en la nefrona distal, causando retención excesiva de sodio mediante ENaC. Esto expande el volumen sanguíneo, causando hipertensión grave, y activa la Na^+, K^+-ATPasa, causando pérdida renal de potasio. Aunque el cuadro clásico de aldosteronismo primario es un adulto joven con hipertensión sistólica/diastólica grave e hiperpotasemia, en algunos pacientes el grado de pérdida renal de potasio puede ser insuficiente para bajar el K^+ sérico a un nivel francamente hipopotasémico.

Diagnóstico

Como está detallado en las directrices de 2016 de la Endocrine Society,[69] los tres pasos en la evaluación sistemática de la sospecha de aldosteronismo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

primario son cribado, carga de sal para confirmación bioquímica y muestra de sangre de la vena suprarrenal para localización. El cribado se recomienda solo en pacientes hipertensos con una probabilidad alta de adenoma productor de aldosterona, incluyendo los que tienen hipopotasemia no provocada o hipopotasemia excesiva con tratamiento diurético, un antecedente familiar de aldosteronismo, hipertensión resistente o un incidentaloma suprarrenal. El hiperaldosteronismo afecta hasta al 20% de los pacientes con hipertensión resistente, y dos tercios de estos tienen enfermedad unilateral y, por tanto, son candidatos a cirugía.

El cribado consiste en medición de la actividad renina plasmática (ARP) y de la aldosterona sérica. Aunque la prueba solicitada es el índice aldosterona/renina, un resultado positivo debe basarse no solo en el índice sino mejor en el hallazgo de concentración plasmática alta de aldosterona (> 15 ng/dl) e inhibición de ARP (< 1 ng/ml • h; con < 0,6 como inhibición grave). La hipopotasemia causa subestimación de la concentración sérica de aldosterona; si la concentración de aldosterona está en el límite, debe repetirse la prueba de cribado después de aportar suficiente ClK para que el K^+ sérico sea mayor de 4.

Si la prueba de cribado es positiva, el paso siguiente es una supresión con carga de sal oral durante 3 días de la aldosterona en orina de 24 h para confirmar la autonomía del hiperaldosteronismo; la prueba de supresión salina intravenosa rápida es menos precisa y no se recomienda.[70] Si el resultado de la prueba de supresión es anómalo, se recomienda con firmeza obtener muestra de sangre de la vena suprarrenal en un hospital terciario con experiencia para distinguir el adenoma unilateral de la hiperplasia bilateral y para confirmar con exactitud qué glándula debe extirparse mediante cirugía laparoscópica. Los hallazgos de TC solos llevan a una conclusión equivocada casi en la mitad de los casos porque la detección de adenomas microscópicos puede estar por debajo de su capacidad de resolución y por la frecuencia de nodularidad suprarrenal leve y de incidentalomas suprarrenales no funcionantes.[69] La muestra de sangre de la vena suprarrenal se reserva para pacientes que son candidatos quirúrgicos y prefieren la cirugía al tratamiento médico con antagonista de la aldosterona.

Diagnóstico diferencial: formas mendelianas de hipertensión

En pacientes que presentan hipertensión grave e hipopotasemia, es necesario distinguir el hiperaldosteronismo primario de formas infrecuentes de hipertensión causada por mineralocorticoide heredadas como caracteres mendelianos. Las claves clínicas de la hipertensión sindrómica son inicio prematuro (a menudo antes de los 30 años), gravedad de la hipertensión (notable con frecuencia) y un antecedente familiar convincente indicativo de herencia mendeliana. Todos estos síndromes familiares implican activación excesiva de ENaC como mecanismo final común, causada por mutación con ganancia de función de ENaC o del receptor mineralocorticoide o por

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aumento de producción o descenso de eliminación de ligandos del receptor mineralocorticoide, aldosterona, así como desoxicorticosterona y cortisol (**fig. 2-17**).

Un tipo concreto, el *aldosteronismo familiar remediable con glucocorticoide,* está causado por la recombinación de genes que codifican la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2), presente normalmente solo en la zona glomerular externa, y la enzima 11β-hidroxilasa (CYP11B1) en la zona fasciculada. El gen híbrido produce una enzima que cataliza la síntesis de cortisol 18-hidroxilado en la zona fasciculada. La posibilidad de corrección del síndrome con glucocorticoide se debe a que esta zona está controlada por la corticotropina (ACTH). La evaluación genética para el gen híbrido debe diagnosticar el síndrome, tratable mediante supresión con glucocorticoide.

Otra forma poco frecuente es el exceso mineralocorticoide aparente causado por deficiencia de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11β-OHSD2) en el túbulo renal, donde convierte normalmente el cortisol, que puede actuar en el receptor mineralocorticoide, en cortisona, que no puede. La persistencia de una concentración alta de cortisol causa todas las manifestaciones del exceso de mineralocorticoide. La enzima 11β-OHSD2 puede estar ausente congénitamente (síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide) o inhibida por el ácido glicirrícico presente en el regaliz. Otro síndrome infrecuente con hipertensión e hipopotasemia pero con supresión de la secreción mineralocorticoide es el *síndrome de Liddle,* en el que el riñón reabsorbe un exceso de sodio y pierde potasio por una mutación en las subunidad β o γ de ENaC.

En la mayoría de estos casos, la expansión de volumen y la hipertensión grave causan inhibición retrógrada de la renina plasmática, y la activación del receptor mineralocorticoide provoca pérdida de potasio e hipopotasemia. Una excepción es el *seudohipoaldosteronismo de tipo II,* en el que la mutación causante de enfermedad produce descenso de la renina e hipertensión sensible a la sal por hiperactividad del cotransportador Na^+/Cl^- sensible a tiacida en el conducto colector distal e hiperpotasemia por hipoactividad del canal de potasio medular externo renal.

Tratamiento

Se recomienda suprarrenalectomía laparoscópica en los pacientes con adenoma productor de aldosterona unilateral *(síndrome de Conn).*[69] Los pacientes con hiperplasia bilateral reciben tratamiento médico con un antagonista de aldosterona (eplerenona o espironolactona) y otros fármacos antihipertensivos según sea necesario. Los antagonistas de la aldosterona son también una opción en los pacientes con adenoma unilateral que rechazan la cirugía o que no tienen acceso a un hospital terciario con radiología intervencionista y endocrinología con experiencia notable en la realización y en la interpretación de muestra de sangre de la vena suprarrenal, una técnica compleja.[71] La suprarrenalectomía laparoscópica elimina la necesidad de medicación antihipertensiva hasta en el 50% de los pacientes y disminuye la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

necesidad de medicación en los pacientes que pueden tener hipertensión concomitante o daño renal por exposición prolongada a PA alta e hiperaldosteronismo no diagnosticado.

Síndrome de Cushing

Alrededor del 80% de los pacientes con síndrome de Cushing presentan hipertensión. Si no se trata, puede causar HVI notable e insuficiencia cardíaca congestiva. Igual que la hipertensión por otras causas endocrinas, cuanto más tiempo está presente, menos probabilidad de mejoría al solucionar la causa subyacente.

Mecanismo de la hipertensión

La PA puede subir por diversas razones. La secreción de mineralocorticoides puede aumentar junto con el cortisol, que por sí mismo es un activador potente del receptor mineralocorticoide. El exceso de cortisol puede sobrepasar la capacidad de la 11β-OHSD2 renal de convertirlo en cortisona, que no es un ligando del receptor mineralocorticoide; el exceso de mineralocorticoide sobreestimula los receptores mineralocorticoides renales para retener sodio y expandir el volumen plasmático. El cortisol estimula la síntesis de sustrato de renina y la expresión de receptores A I, que puede causar aumento de los efectos hipertensores.

Diagnóstico

Hay que sospechar un síndrome de Cushing en los pacientes con obesidad troncal, estrías moradas anchas, piel fina, debilidad muscular y osteoporosis. Si las manifestaciones clínicas son indicativas, el diagnóstico puede descartarse con frecuencia o puede confirmarse virtualmente mediante medición del cortisol libre en una muestra de orina de 24 h, la prueba de supresión con dexametasona nocturna simple, o la determinación del cortisol en saliva durante la noche. Algunos casos de síndrome metabólico pueden estar causados por un síndrome de Cushing asintomático.

Tratamiento

En dos tercios aproximadamente de los pacientes con síndrome de Cushing, el proceso comienza con sobreproducción de ACTH por la hipófisis, que causa hiperplasia suprarrenal bilateral (HSB). Aunque la hiperfunción hipofisaria puede reflejar un trastorno hipotalámico, la mayoría de los pacientes tienen adenomas hipofisarios solitarios que por lo general pueden extirparse mediante microcirugía transesfenoidal selectiva. Un tumor suprarrenal, si está presente, debe extirparse quirúrgicamente, con cobertura corticoide apropiada para evitar una insuficiencia suprarrenal aguda. Con un diagnóstico más temprano y un tratamiento quirúrgico más selectivo es posible curar más pacientes con síndrome de Cushing sin necesidad de terapia de sustitución glucocorticoide para toda la vida y con mejoría permanente de su hipertensión. El tratamiento puede precisar un fármaco temporalmente, pero pocas veces de manera permanente.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Los defectos enzimáticos pueden causar hipertensión al interferir en la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

biosíntesis de cortisol. Una concentración baja de cortisol aumenta la concentración de ACTH; esto incrementa la acumulación de precursores proximales al bloqueo enzimático, en concreto desoxicorticosterona, que causa hipertensión mineralocorticoide. La más frecuente es la *deficiencia de 11-hidroxilasa,* que se ha atribuido a distintas mutaciones en el gen y causa virilización (por exceso de andrógenos) e hipertensión con hipopotasemia (por exceso de desoxicorticosterona). La otra es la *deficiencia de 17-hidroxilasa,* que también causa hipertensión por exceso de desoxicorticosterona, además de fallo de desarrollo sexual secundario porque también hay deficiencia de hormonas sexuales. Los niños afectados son hipertensos, pero el defecto de síntesis de hormonas sexuales puede pasar desapercibido hasta que se detecta el fallo puberal en la adolescencia.

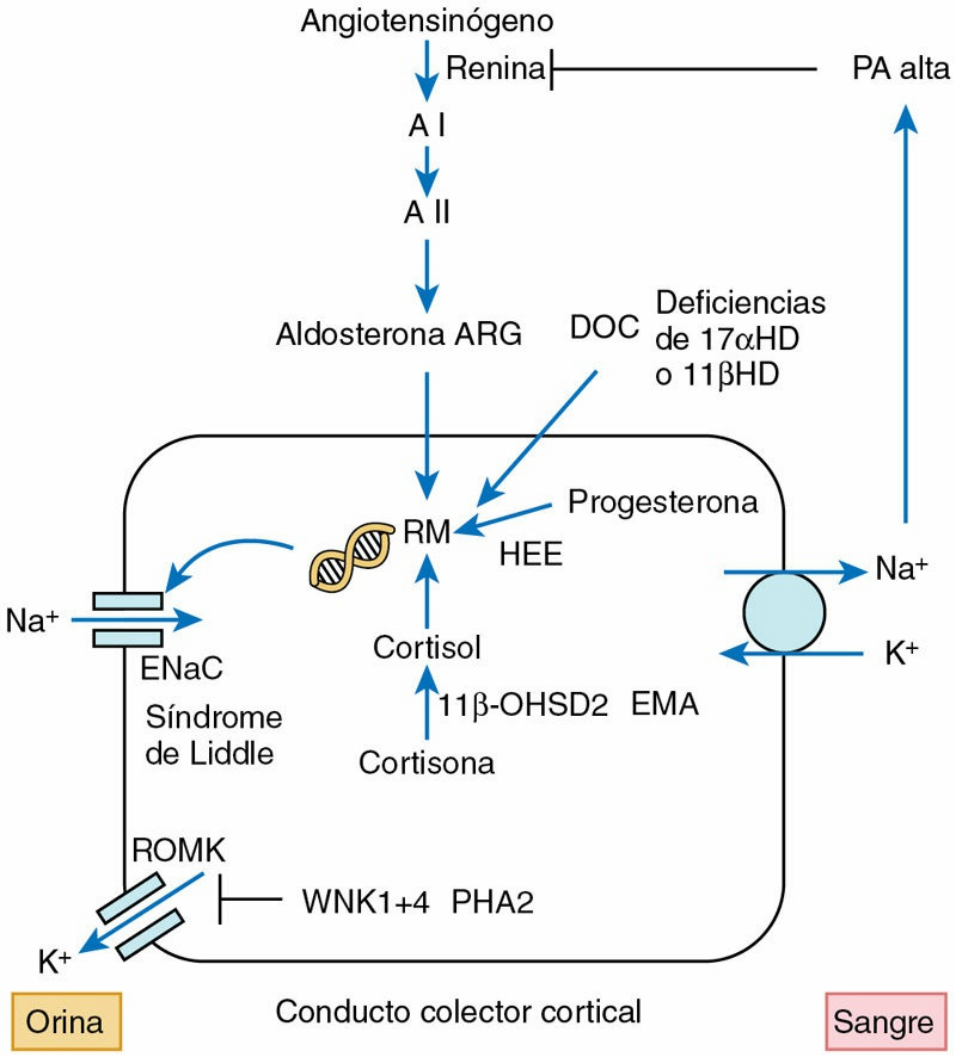


FIGURA 2-17 Formas mendelianas de hipertensión que causan hipertensión provocada por mineralocorticoide. No se muestra el efecto de PHA2 en la actividad del cotransportador Na-Cl sensible a tiacida en el conducto colector. Véase la explicación en el texto. *A I,* angiotensina I; *A II,* angiotensina II; *ARG,* aldosteronismo remediable con glucocorticoide; *DOC,* desoxicorticosterona; *EMA,* exceso mineralocorticoide aparente; *ENaC,* canal epitelial de sodio; *17αHD,* 17α-hidroxilasa; *11βHD,* 11β-hidroxilasa; *HEE,* hipertensión empeorada por el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

embarazo; *11β-OHSD2,* 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2; *PA,* presión arterial; *PHA2,* seudohipoaldosteronismo de tipo II; *RM,* receptor mineralocorticoide; *ROMK,* canal de potasio medular externo rectificador; *WNK,* sin lisina cinasas. (Modificado de Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001;104:545.)

Feocromocitoma y paraganglioma

Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas poco frecuentes de las células cromafines suprarrenales. Los paragangliomas son tumores menos frecuentes todavía de las células ganglionares simpáticas o vagales. Con fines clínicos, el término *feo* se refiere por lo general a cualquier tumor secretor de catecolamina, bien sea un feocromocitoma suprarrenal verdadero o un paraganglioma extrasuprarrenal funcional. Las amplias fluctuaciones de la PA y los síntomas llamativos de estos tumores alertan por lo general al paciente y al médico de la posibilidad de este diagnóstico (**tabla 2-8**). Sin embargo, estas fluctuaciones pueden pasar desapercibidas o, como le ocurre al 50% de los pacientes, la hipertensión puede ser persistente. Por una parte, las crisis características de un feocromocitoma (con cefalea, sudoración, palpitaciones y palidez) pueden atribuirse erróneamente a migraña, menopausia o crisis de pánico. Por otra parte, la mayoría de los pacientes con hipertensión paroxística grave no tienen un feocromocitoma sino una ansiedad intensa. Cuando se diagnostican y se tratan correctamente, la mayoría de estos tumores pueden curarse. Si no se diagnostican o se tratan de manera incorrecta, estos tumores pueden ser mortales.[72,73]

Tabla 2-8

Características sugestivas de feocromocitoma

Hipertensión persistente o paroxística
Presión arterial muy variable (± hipotensión ortostática)
Paroxismos (± hipertensión posterior) en relación con:
Estrés: anestesia, angiografía, parto
Provocación farmacológica: histamina, nicotina, cafeína, β-bloqueantes, glucocorticoide, antidepresivos tricíclicos
Manipulación de tumores: palpación abdominal, micción
Pocos pacientes persistentemente normotensos
Circunstancias inusuales
Infancia, embarazo, familiar
Adenomas endocrinos múltiples: carcinoma medular tiroideo (MEN-2), neuromas mucosos (MEN-2B)
Síndrome de von Hippel-Lindau
Lesiones neurocutáneas: neurofibromatosis
Síntomas asociados
Crisis con cefalea, sudoración, palpitaciones, nerviosismo, náuseas, vómitos
Dolor torácico o abdominal

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Signos asociados

Sudoración, taquicardia, arritmia, palidez, pérdida de peso

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Otras causas de hipertensión

La hipertensión tiene otras muchas causas. Una que probablemente es cada vez más frecuente es el consumo de distintos fármacos: con receta (p. ej., ciclosporina, tacrolimús, eritropoyetina), sin receta (p. ej., AINE, efedrina) y drogas ilegales (p. ej., cocaína, metanfetamina). Como se ha explicado antes, la apnea obstructiva del sueño coexiste a menudo con hipertensión, pero no está clara una relación causal.

Coartación aórtica

La estenosis congénita de la aorta puede localizarse en cualquier segmento de la aorta torácica o abdominal, pero es más frecuente justo después del origen de la arteria subclavia izquierda o distal a la inserción de ligamento arterial. Con una lesión posductal menos grave es posible que no aparezcan síntomas hasta la adolescencia o más adelante, sobre todo durante el embarazo. La hipertensión en el brazo derecho y un soplo de tono bajo en la espalda en un adulto joven son muy sospechosos de coartación. Hasta el 12% de las mujeres jóvenes con síndrome de Turner tienen coartación. La patogenia de la hipertensión puede implicar algo más que la simple obstrucción mecánica y puede implicar disfunción endotelial sistémica. El diagnóstico se hace por lo general mediante ecocardiografía en la escotadura supraesternal y se confirma mediante RM cardíaca. Se recomienda tratamiento preoperatorio con un IECA seguido de reparación temprana en la infancia para prevenir la recidiva de la coartación y una hipertensión persistente o recurrente en la etapa adulta.[8] Una vez reparada, los pacientes pueden seguir presentando hipertensión, que precisa seguimiento y tratamiento exhaustivo.

Alteraciones hormonales

Hasta la mitad de los pacientes con distintas alteraciones hormonales, como acromegalia, hipotiroidismo e hiperparatiroidismo, tienen hipertensión. El diagnóstico de los dos últimos ha mejorado mucho con los análisis de sangre disponibles, y los pacientes hipertensos afectados pueden lograr un descenso de la PA alta mediante corrección de la alteración hormonal. Dicho descenso es más frecuente en los pacientes con hipotiroidismo que en los pacientes con hiperparatiroidismo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Perspectivas futuras

En la actualidad hay muchos indicios de que la hipertensión enmascarada –en especial la hipertensión nocturna enmascarada, que solo puede diagnosticarse mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)– es un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio, ictus, nefropatía terminal y muerte. Existe una necesidad urgente de estudios aleatorizados controlados multicéntricos con potencia estadística adecuada para demostrar de manera inequívoca que el tratamiento de la hipertensión nocturna enmascarada mejora el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares y las consecuencias renales y salva vidas. Estos hallazgos aportarían indicios firmes de la necesidad de expandir las indicaciones de la MAPA, causando un cambio notable en el enfoque del diagnóstico y del tratamiento de la hipertensión.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Epidemiología

1. Blacher J, Levy BI, Mourad JJ, et al. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet*. 2016;388:530–532.
2. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015;386:801–812.
3. Risk NCD. Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19. 1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37–55.
4. Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
5. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032–2043.
6. Rader F, Elashoff RM, Niknezhad S, et al. Differential treatment of hypertension by primary care providers and hypertension specialists in a barber-based intervention trial to control hypertension in black men. *Am J Cardiol*. 2013;112:1421–1426.
7. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38–e360.
8. Kaplan NM, Victor RG. Kaplan's Clinical Hypertension. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.

Fisiopatología

10. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015: 1–8.
11. Chen L, Davey SG, Harbord RM, et al. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mendelian randomization approach. *PLoS Med*. 2008;5:e52.
12. Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med*. 2005;3:2.
13. Ota M, Hisada A, Lu X, et al. Associations between aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) genetic polymorphisms, drinking status, and hypertension risk in Japanese adult male workers: a case-control study. *Environ Health Prev Med*. 2016;21:1–8.
14. Buendia JR, Bradlee ML, Daniels SR, et al. Longitudinal effects of dietary sodium and potassium on blood pressure in adolescent girls. *JAMA Pediatr*. 2015;169:560–568.
15. Veiras LC, Han J, Ralph DL, et al. Potassium supplementation prevents sodium chloride cotransporter stimulation during angiotensin II hypertension. *Hypertension*. 2016;68:904–912.
16. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*. 2016;388:465–475.
17. O'Brien E. Salt: too much or too little? *Lancet*. 2016;388:439–440.
18. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet*. 2016;48:1171–1184.
19. Demura M, Saijoh K. The role of DNA methylation in hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:583–598.
20. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008;40:592–599.
21. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34:1887–1920.
22. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007;50:154–160.

Mecanismos neurales

23. Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:451–463.
24. Gulati R, Raphael CE, Negoita M, et al. The rise, fall, and

booksmedicos.org

booksmedicos.org

possible resurrection of renal denervation. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:238–244.
25. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116:976–990.
26. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2014;177:1020–1025.
27. Taylor KS, Murai H, Millar PJ, et al. Arousal from sleep and sympathetic excitation during wakefulness. *Hypertension*. 2016;68(6):1467–1474.
28. Gorenek CB, Pelliccia A, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation. Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:4–40.

Mecanismos alimentarios y renales

29. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010;362:590–599.
30. Mason OR, Lynch K, Rashid M, et al. Systolic blood pressure as a novel determinant of nocturia in non-Hispanic black men. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(suppl 1):e6.
31. Ku E, Lipkowitz MS, Appel LJ, et al. Strict blood pressure control associates with decreased mortality risk by APOL1 genotype. *Kidney Int*. 2017;91:443–450.
32. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, et al. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18:82.
33. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118:145–156.
34. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60:1148–1156.
35. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens*. 2006;24:983–991.
36. Garcia-Redondo AB, Aguado A, Briones AM, et al. NADPH

booksmedicos.org

booksmedicos.org

oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases. *Pharmacol Res*. 2016;114:110–120.
37. Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res*. 2012;50:89–99.
38. Xiao L, Kirabo A, Wu J, et al. Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res*. 2015;117:547–557.
39. Itani HA, McMaster Jr WG, Saleh MA, et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. *Hypertension*. 2016;68:123–132.

Diagnóstico y evaluación

40. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions. Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2016;34:1665–1677.
41. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults—2016. *Med J Aust*. 2016;205:85–89.
42. Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, et al. Unattended blood pressure measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension*. 2016;67:808–812.
43. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2016;32:569–588.
44. Myers MG, Godwin M, Dawes M, et al. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ*. 2011;342:d286.
45. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, et al. Role of ambulatory and home blood pressure monitoring in clinical practice: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2015;163:691–700.
46. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory

booksmedicos.org

booksmedicos.org

over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156–161.
47. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1112–1118.
48. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2159–2169.
49. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, et al. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2033–2043.
50. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:379–389.
51. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;67:693–700.
52. Siu AL. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;163:778–786.
53. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370:591–603.
54. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, et al. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1375–1386.
55. Tully PJ, Tzourio C. Psychiatric correlates of blood pressure variability in the elderly: The Three City Cohort Study. *Physiol Behav*. 2017;168:91–97.
56. Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, et al. Central artery stiffness in hypertension and aging: a problem with cause and consequence. *Circ Res*. 2016;118:379–381.
57. Bohm M, Baumhakel M, Teo K, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving

booksmedicos.org

booksmedicos.org

telmisartan, ramipril, or both: the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation*. 2010;121:1439–1446.
58. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet*. 2007;369:425–435.
59. Moreno MU, Eiros R, Gavira JJ, et al. The hypertensive myocardium: from microscopic lesions to clinical complications and outcomes. *Med Clin North Am*. 2017;101:43–52.
60. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008;358:1370–1380.
61. Rodrigues JC, Amadu AM, Dastidar AG, et al. Comprehensive characterisation of hypertensive heart disease left ventricular phenotypes. *Heart*. 2016;102:1671–1679.
62. Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, et al. Acute aortic dissection and intramural hematoma: a systematic review. *JAMA*. 2016;316:754–763.
63. Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate–estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:298–307.
64. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204–2213.
65. Textor SC. Renal arterial disease and hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101:65–79.
66. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1048–1078.
67. Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X, et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:176–185.
68. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K^+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*. 2011;331:768–772.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

69. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889–1916.
70. Cornu E, Steichen O, Nogueira-Silva L, et al. Suppression of aldosterone secretion after recumbent saline infusion does not exclude lateralized primary aldosteronism. *Hypertension*. 2016;68:989–994.
71. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014;63:151–160.
72. Yu R, Nissen NN, Dhall D, et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma in an academic hospital 3 years after formation of a pheochromocytoma interest group. *Endocr Pract*. 2011;17:356–362.
73. Yu R, Nissen NN, Bannykh SI. Cardiac complications as initial manifestation of pheochromocytoma: frequency, outcome, and predictors. *Endocr Pract*. 2012;18:483–492.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Hipertensión sistémica: tratamiento

Ronald G. Victor

Peter Libby

Modificación del estilo de vida
- Intervenciones dietéticas para el control de la presión arterial
- Obesidad y peso corporal
- Ejercicio físico
- Tabaquismo
- Barreras a la adopción, y mantenimiento de los cambios del estilo de vida y posibles soluciones

Fármacos antihipertensivos
- Clases de fármacos de primera línea
- Clases complementarias de fármacos para la hipertensión difícil

Intervenciones percutáneas para el tratamiento de la presión arterial
- Desnervación renal
- Terapia de estimulación de los barorreceptores carotídeos

Abordaje basado en la evidencia del tratamiento de la hipertensión
- Cuánto disminuir la presión arterial
- Qué fármacos para qué pacientes

Consideraciones especiales del tratamiento
- Poblaciones especiales
- Hipertensión resistente
- Tratamiento perioperatorio de la presión arterial elevada

Tratamiento de las crisis hipertensivas
- Definiciones
- Crisis hipertensivas específicas

Abordaje clínico práctico de la evaluación y el tratamiento de los pacientes hipertensos de forma ambulatoria

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Evaluación inicial
Tratamiento
Perspectivas futuras
Bibliografía

La hipertensión continúa siendo el diagnóstico más frecuente de la medicina ambulatoria en adultos y la indicación más frecuente de los fármacos prescritos. La modificación del estilo de vida, especialmente en el plano social, puede prevenir o retrasar el desarrollo de la hipertensión. Sin embargo, la prevalencia de la hipertensión es cada vez mayor en los países tanto desarrollados como en vías de desarrollo y sigue estando poco identificada y mal controlada en EE. UU. y en el extranjero.[1,2]

El tratamiento de la presión arterial (PA) elevada da lugar a grandes reducciones del riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, disección aórtica, episodios coronarios y fallecimientos. Los pacientes con el mayor riesgo cardiovascular (CV) total son los que más se benefician (**fig. 3-1**).[1] Con la excepción importante de algunas formas de hipertensión secundaria, la mayoría de los casos de hipertensión no se pueden curar. Aunque intervenciones como la desnervación renal o el tratamiento de estimulación barorrefleja están en desarrollo, las herramientas eficaces –modificaciones del estilo de vida y fármacos antihipertensivos– permiten el tratamiento de la hipertensión. En este capítulo, estudiamos el despliegue de estas herramientas en función de las pruebas disponibles. Posteriormente, con las directrices de hipertensión en cambio continuo[3-15] a causa de diferentes conclusiones –de nuevos ensayos clínicos importantes, metaanálisis, estudios observacionales y opiniones de expertos– proporcionamos un abordaje clínico práctico para el tratamiento de los pacientes hipertensos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

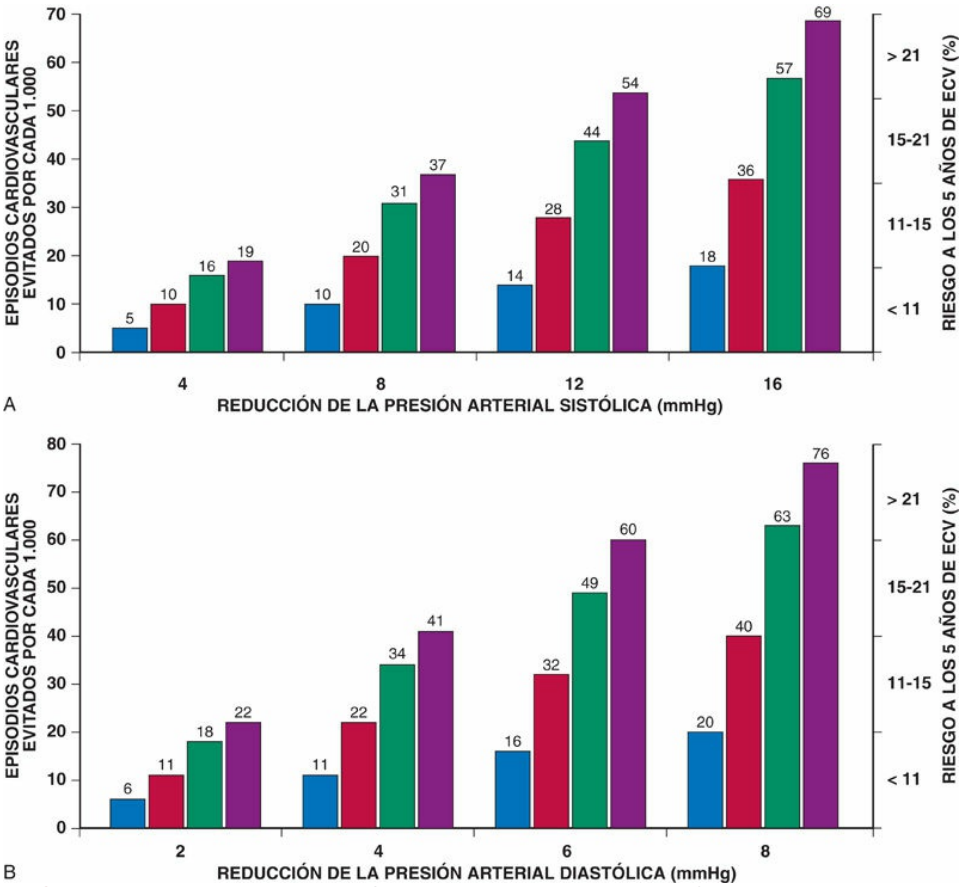


FIGURA 3-1 Episodios de enfermedad cardiovascular *(ECV)* evitables según el riesgo inicial y el grado de disminución de la presión arterial sistólica **(A)** o de la presión arterial diastólica **(B).** (Tomado de Sundstrom J; The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2014;384:595.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Modificación del estilo de vida

Las opciones e intervenciones sobre el estilo de vida pueden influir en la PA y proporcionar los fundamentos para la prevención y el tratamiento de la hipertensión. La base de las pruebas actuales con respecto a los patrones dietéticos y a componentes dietéticos específicos tiene la solidez suficiente como para ser digna de recomendaciones tanto en un plano poblacional, de salud pública como para el tratamiento de pacientes individuales. Las pruebas con respecto a las intervenciones de ejercicio físico han quedado rezagadas detrás de la base de pruebas sobre abordajes dietéticos para el tratamiento de la hipertensión. Es necesario tomar en consideración las limitaciones en los fundamentos de las pruebas con respecto al estilo de vida y el tratamiento de la PA. En primer lugar, pocos estudios han analizado los efectos de las intervenciones sobre el estilo de vida sobre los desenlaces CV; la mayoría confía en la PA como criterio de valoración suplente. Segundo, el efecto de la modificación del estilo de vida sobre la PA y los desenlaces CV puede variar en función del sexo, la edad y el grupo étnico.[16-19] Pocos estudios de intervención sobre el estilo de vida han incorporado un número suficiente de adultos de edad avanzada o poblaciones minoritarias como para proporcionar pruebas sólidas de recomendaciones específicas en estos grupos importantes.

Intervenciones dietéticas para el control de la presión arterial

Los abordajes tradicionales del estudio de la dieta y la PA se han centrado en nutrientes individuales. Un concepto más reciente reconoce que el consumo de nutrientes específicos ocurre en el contexto de los alimentos de la dieta (**v. capítulo 5**). Por tanto, el enfoque actual de los estudios sobre nutrición y salud se centra más en los patrones dietéticos que en nutrientes específicos. Esta sección primero considera los patrones dietéticos que han sido evaluados con respecto al control de la PA, seguidos por los macronutrientes y micronutrientes individuales con un interés especial en este sentido.

Dos patrones dietéticos concretos se han sometido a un estudio actualizado y riguroso en relación con el control de la PA: el patrón de dieta mediterránea y el patrón Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). En la **tabla 3-1** se proporcionan definiciones breves de los patrones de dieta mediterránea y DASH procedentes de la directriz de 2013 de la American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) sobre el tratamiento del estilo de vida para reducir el riesgo CV[20-23] (**v. capítulos 1, 2 y 5**).

Tabla 3-1

Descripciones de los patrones dietéticos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Patrón mediterráneo

No hay ninguna definición uniforme de la dieta mediterránea en los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria ni en los estudios de cohortes examinados. Las características más frecuentes en estos estudios fueron las dietas más ricas en frutas (particularmente frutas frescas), hortalizas (destacan variedades de hortalizas bulbosas y verduras), cereales integrales (cereales, panes, arroz, pasta) y pescado graso (rico en ácidos grasos ω-3); eran dietas pobres en carnes rojas (y destacan las carnes magras); contenían productos lácteos pobres en grasas o sin grasas en lugar de productos lácteos con alto contenido de grasa; y contenían aceites (de oliva o de canola), frutos secos (nueces, almendras o avellanas) y margarinas mezcladas con aceite de colza o de linaza en lugar de mantequilla y otras grasas. Los patrones mediterráneos analizados tienden a contener una cantidad de grasa total moderada (32 a 35% de las calorías totales), de grasas saturadas relativamente baja (9 a 10% de las calorías totales), ricas en fibra (27 a 37 g/día), y ricas en ácidos grasos poliinsaturados (particularmente ácidos grasos ω-3).

Abordajes dietéticos para evitar el patrón hipertensivo

El patrón dietético DASH es rico en verduras, frutas, productos lácteos pobres en grasas, cereales integrales, aves de corral, pescados y frutos secos; pobre en dulces, bebidas azucaradas y carnes rojas; pobre en grasas saturadas, grasa total y colesterol; y rico en potasio, magnesio y calcio, así como en proteínas y fibra.

Modificado de Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Clin Cardiol 2014;63(25 Pt B):2960-84.

Patrón de dieta mediterránea

El estudio Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) suscitó el interés entre los especialistas CV sobre los posibles beneficios de la dieta mediterránea.[24] Este ensayo clínico demostró una reducción general de los desenlaces CV en los grupos de intervención dietética impulsada por una disminución de los accidentes cerebrovasculares, un criterio de valoración estrechamente relacionado con la PA.[25] El metaanálisis demuestra pequeñas reducciones globales de la PA asociadas con la dieta mediterránea. El consumo de un patrón de dieta mediterránea se correlacionó con la mejora de numerosos biomarcadores asociados con beneficios CV, como efectos antiinflamatorios evaluados mediante concentraciones reducidas de proteína C reactiva.[26] Sin embargo, las directrices más recientes de AHA/ACC sobre el tratamiento del estilo de vida evaluaron la solidez de las pruebas como «baja» con respecto al consumo de un patrón de dieta mediterránea frente a un patrón dietético bajo en grasas.

Patrón de dieta DASH

La dieta DASH (**v. tabla 3-1**) se desarrolló a partir de estudios subvencionados por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) estadounidense.[27,28] Estos estudios con asignación aleatoria y controlados de alimentación DASH demostraron que este patrón dietético podría reducir la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

presión arterial sistólica (PAS) más de 5 mmHg en adultos hipertensos en comparación con la dieta de control, hallazgos respaldados por metaanálisis. Los miembros de grupos minoritarios pueden tener mayores caídas de la PA que los participantes de raza caucásica. Las directrices del año 2013 de AHA/ACC consideran que la solidez de las pruebas es «alta» para la adherencia a la dieta DASH en personas hipertensas.[20]

Consumo de sodio y presión arterial

La relación entre el sodio y la PA proporciona un ejemplo particularmente importante de la necesidad de tomar en consideración intervenciones de salud pública, así como del cambio en el estilo de vida en pacientes individuales para el control del riesgo CV. Los efectos de la ingesta de sodio sobre la PA y los beneficios CV de la limitación del consumo de sodio continúan generando controversia. En mayo de 2013, el Institute of Medicine (IOM) estadounidense publicó un informe sobre la ingesta de sodio en poblaciones que evaluaba las pruebas a este respecto.[29] El comité del IOM identificó muchos problemas metodológicos de los estudios sobre el consumo de sodio y la salud, pero el informe concluyó que el peso de las pruebas respaldaba un vínculo entre los grados más elevados de consumo de sodio y el riesgo CV, pero estimaba que las pruebas eran insuficientes como para respaldar una restricción de la ingesta de sodio por debajo de 2,3 g/día. Una recopilación de resultados de cuatro estudios confirmó la relación entre la excreción alta de sodio y el aumento de la PAS y de episodios CV, pero con una «curva J» que mostraba el empeoramiento de los desenlaces con valores muy bajos.[30] Un análisis de Trials of Hypertension Prevention (TOHP) demostró durante el seguimiento a largo plazo una reducción baja pero no estadísticamente significativa de la mortalidad en el grupo de ingesta reducida activa de sodio, pero una relación continua significativa entre la ingesta de sodio y la mortalidad por análisis de interpolación, sin pruebas de no linealidad.[31] Las diferentes conclusiones pueden estar relacionadas con el método utilizado para calcular el consumo de sodio en la dieta: de cuatro a siete muestras de sodio en orina de 24 h por paciente en TOHP en comparación con un único sodio en orina de 24 h o un único sodio en una muestra aislada de orina en los estudios que señalan una curva J. Algunos cuestionan la justificación de una política poblacional para fomentar una ingesta de sodio muy baja.[32] En personas hipertensas o en aquellas con elevado riesgo de episodios CV, parece adecuada al menos la restricción moderada de sodio. Se calcula que 1,65 millones de fallecimientos en todo el mundo podrían deberse a una ingesta de sodio superior a 2 g/día.[33]

Las directrices del año 2013 sobre el tratamiento del estilo de vida de AHA/ACC concluyeron que en adultos de edad entre 25 y 80 años con una PAS entre 120 y 159 mmHg, la reducción de la ingesta de sodio disminuye la PA.[20] Las directrices encontraron pruebas «sólidas» de que en adultos de edad entre 30 y 80 años con o sin hipertensión, la reducción de la ingesta de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sodio hasta aproximadamente 1 g/día reduce la PAS en 3 a 4 mmHg. Las directrices juzgaron la solidez de las pruebas como insuficiente para respaldar una asociación entre la ingesta de sodio y el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) o empeoraron los desenlaces CV en pacientes con IC establecida.

Ingesta de potasio y presión arterial

Considerables datos observacionales señalan una relación entre la ingesta de potasio elevada y una menor PA. El aumento del consumo de potasio puede disminuir la PA, especialmente en personas de raza negra en comparación con las de raza caucásica. Aunque la American Society of Hypertension (ASH) recomienda un aumento de la ingesta de potasio hasta 4,7 g/día (el valor proporcionado por la dieta DASH), las directrices sobre estilo de vida de la AHA/ACC del año 2013 encuentran que las pruebas son insuficientes como para establecer una relación entre el aumento de potasio en la dieta y la disminución de la PA o la alteración del riesgo de cardiopatía isquémica (CI), IC o mortalidad CV.[20]

Consumo de hidratos de carbono y presión arterial

La base de datos observacionales arroja resultados dispares sobre el efecto de la cantidad y la composición de los hidratos de carbono de la dieta sobre la PA. Las directrices sobre el estilo de vida del año 2013 de la AHA/ACC consideraron que la solidez de las pruebas es insuficiente como para hacer recomendaciones con respecto a los posibles beneficios de las dietas con índice glucémico bajo frente a las dietas con alto índice glucémico para las personas sin diabetes.[20]

Ingesta de etanol y presión arterial

Una gran cantidad de pruebas observacionales respalda valores más elevados de PA en relación con el consumo excesivo de alcohol.[34] Según los datos observacionales y este metaanálisis, la ASH recomienda la limitación del consumo a una bebida alcohólica por día en mujeres y a no más de dos bebidas alcohólicas por persona y día en hombres.

Bebidas endulzadas con azúcar

El aumento en el consumo de bebidas endulzadas con azúcar (BEA) en todo el mundo se ha relacionado con la epidemia de obesidad, especialmente en personas jóvenes.[35] Las pruebas también respaldan una asociación entre un mayor consumo de BEA y valores más elevados de PA. Un análisis prospectivo del estudio PREMIER demostró que después de ajustar los factores de confusión, una reducción de las BEA en una porción diaria dio lugar a una disminución de casi 2 mmHg en la PAS.[36] Un estudio internacional sobre el efecto de los macronutrientes y micronutrientes sobre

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la PA informó de relaciones cruzadas entre BEA y PA y descubrió que una porción de BEA diaria se asociaba con una diferencia en la PAS mayor de 1,5 mmHg. Este y otros análisis demostraron una relación directa entre la ingesta de fructosa y glucosa con la PA.[36,37] Estos datos observacionales y de ensayos clínicos señalan que la reducción del consumo de BEA podría disminuir la PA en la población, y que la restricción de la ingesta de BEA debe tomarse en consideración en personas con hipertensión establecida.

Otros macronutrientes y micronutrientes, y control de la presión arterial

Muchos estudios han relacionado otros macronutrientes y micronutrientes con el control de la PA. El comentario previo consideró aquellos apoyados por los fundamentos de las pruebas más sólidas. En la **tabla 3-2** se proporciona una lista más amplia de los factores y patrones dietéticos involucrados en el control de la PA, con estimaciones de la solidez de las pruebas adaptadas del documento de posición de la ASH sobre los abordajes dietéticos para la disminución de la PA.[16]

Tabla 3-2

Efectos de factores y patrones dietéticos sobre la presión arterial: resumen de la evidencia

	EFECTO HIPOTÉTICO	EVIDENCIA*
Peso	Directo	+/+
Cloruro sódico (sal)	Directo	+/+
Potasio	Inverso	+/+
Magnesio	Inverso	+/–
Calcio	Inverso	+/–
Alcohol	Directo	+/+
Grasas		
Saturadas	Directo	+/–
Poliinsaturadas ω-3	Inverso	+/+
Poliinsaturadas ω-6	Inverso	+/–
Monoinsaturadas	Inverso	+
Proteínas		
Totales	Incierto	+
Verduras	Inverso	+
Animales	Incierto	+/–
Hidratos de carbono	Directo	+
Fibra	Inverso	+
Colesterol	Directo	+/–
Patrones dietéticos		
Dietas vegetarianas	Inverso	+/+
Patrones de tipo DASH	Inverso	+/+

DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension.

* +/–, pruebas limitadas o equívocas; +/+, pruebas convincentes, habitualmente procedentes de ensayos clínicos.

Modificado de Appel LJ. ASH position paper: Dietary approaches to lower BP. J Am Soc Hypertens 2009;3:321.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Obesidad y peso corporal

Considerables datos observacionales respaldan una relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el desarrollo de hipertensión en amplias poblaciones y resultados, como la mortalidad en la obesidad mórbida.[38] La adiposidad visceral y otros depósitos de grasa ectópica también pueden estar asociados con la hipertensión.[39] Como con otros componentes del «síndrome metabólico», la hipertensión se puede desarrollar en los asiáticos con un perímetro de cintura menor que en aquellos de raza caucásica o negra. La reducción del peso podría eliminar una morbilidad considerable asociada con la hipertensión y disminuir el número y la dosis de los fármacos antihipertensivos y, por tanto, los efectos secundarios no deseados de los fármacos (**tabla 3-3**)[40] (**v. capítulo 6**).

Tabla 3-3

Riesgo de hipertensión según los factores individuales valorados en función del cálculo del riesgo poblacional atribuido

FACTOR	RIESGO (IC AL 95%)
IMC ≥ 25 kg/m^2	50% (49-52%)
Uso de analgésicos no opiáceos	17% (15-19%)
Dieta no DASH	14% (10-17%)
No ejercicio intenso	14% (10-19%)
Alcohol ausente o excesivo	10% (8-12%)
Uso de ácido fólico ≤ 400 μg/día	4% (1-7%)

IC, intervalo de confianza; *IMC,* índice de masa corporal; *DASH,* Dietary Approaches to Stop Hypertension.

Modificado de Liebson PR. Diet, lifestyle, and hypertension and Mediterranean diet and risk of dementia. Prev Cardiol 2010;13:94.

Ejercicio físico

Los estudios epidemiológicos y observacionales han relacionado el ejercicio físico insuficiente con el aumento del riesgo CV. Debido a que el ejercicio físico influye tanto en la capacidad CV como en el peso corporal y la adiposidad visceral, los mecanismos a través de los cuales el ejercicio interactúa con los factores de riesgo CV –y posiblemente con los desenlaces– siguen siendo difíciles de definir. Además, los efectos del ejercicio físico dependen de si la actividad conlleva ejercicio aeróbico, entrenamiento de fuerza o una combinación de ambos. En el caso del control de la PA, la respuesta al ejercicio físico puede ser heterogénea. Algunas personas pueden presentar aumentos de la PA cuando se someten a entrenamiento de ejercicios, mientras que otras pueden presentar reducciones. Los efectos del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ejercicio físico sobre la PA también dependen de si se midieron los efectos agudos durante o inmediatamente después del ejercicio o los cambios crónicos en este factor de riesgo.[41] Un paciente hipertenso ocasional puede incluso experimentar hipotensión sintomática inmediatamente después del ejercicio, lo que hace necesaria una reducción en la dosis de medicación antihipertensiva. Como en otros aspectos de la intervención sobre el estilo de vida, pocos estudios han analizado los desenlaces CV reales en lugar de biomarcadores o criterios de valoración indirectos.[37] Los metaanálisis respaldan los beneficios de las intervenciones sobre el ejercicio físico.[42] Algunas pruebas respaldan una base genética para determinar la respuesta del PA al ejercicio, pero no han surgido hallazgos de estos análisis genómicos aplicables en la clínica hasta el momento.[43] Algunas pruebas respaldan una disminución de biomarcadores de inflamación con el entrenamiento de ejercicio a intervalos en pacientes hipertensos.[44]

La directriz del año 2013 de la AHA/ACC resume una extensa revisión de pruebas que incluye el informe de 2008 del comité asesor de las directrices sobre ejercicio físico del Department of Health and Human Services de EE. UU.[45] La base de datos de las directrices de 2013 incluyó 15 metaanálisis recientes. Las directrices establecen que en adultos con o sin hipertensión, el ejercicio físico aeróbico reduce la PAS hasta en 5 mmHg, con una gran solidez de las pruebas. El comité concluyó que las pruebas eran insuficientes como para proporcionar una evaluación del efecto del entrenamiento con ejercicios de resistencia sobre la PA. Asimismo, señalaron una escasez de datos de la intervención combinada de ejercicios aeróbicos y de resistencia sobre la regulación de la PA. El comité proporcionó una recomendación de grado B de que todos los adultos realicen ejercicio físico regularmente (**tabla 3-4**). Una declaración científica de la AHA sobre enfoques alternativos para la disminución de la PA encontró pruebas más sólidas sobre el ejercicio aeróbico y de resistencia como complemento para el tratamiento de la hipertensión.[46]

Tabla 3-4

Recomendaciones de dieta y ejercicio físico para la disminución de la presión arterial (PA)

Recomendaciones dietéticas

1. Aconseje a los adultos que se beneficiarían de la disminución de la PA que consuman un patrón dietético que resalte el consumo de verduras, frutas y cereales integrales; incorpore productos lácteos pobres en grasa, aves de corral, pescado, legumbres, aceites vegetales no tropicales y frutos secos; y limite el consumo de dulces, BEA y carne roja:
   a. Adapte este patrón dietético a las necesidades calóricas adecuadas, a las preferencias personales y culturales de los alimentos, y a la terapia nutricional para otras enfermedades médicas (como la diabetes mellitus).
   b. Alcance este patrón mediante el seguimiento de planes como el patrón dietético DASH, el patrón alimenticio del U. S. Department of Agriculture (USDA) o la dieta de la AHA.

Grado NHLBI: A (fuerte); CDR ACC/AHA: I; NDE: A

2. Aconseje a los adultos que puedan beneficiarse de la disminución de la PA que disminuyan la ingesta de sodio.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Grado NHLBI: A (fuerte); CDR ACC/AHA: I; NDE: A

3. Aconseje a los adultos que puedan beneficiarse de la disminución de la PA que:
   a. Consuman no más de 2.400 mg/día de sodio.
   b. Reduzcan todavía más la ingesta de sodio hasta 1.500 mg/día porque se relaciona con una reducción incluso mayor de la PA.
   c. Reduzcan la ingesta de sodio hasta al menos 1.000 mg/día porque esto disminuirá la PA incluso si no se alcanza la ingesta diaria de sodio deseada.

Grado NHLBI: B (moderada); CDR ACC/AHA: IIa; NDE: B

4. Aconseje a los adultos que puedan beneficiarse de la disminución de la PA que combinen el patrón dietético DASH con la disminución de la ingesta de sodio.

Grado NHLBI: A (fuerte); CDR ACC/AHA: I; NDE: A

Recomendaciones sobre el ejercicio físico

En general, aconseje a los adultos que desarrollen ejercicio físico aeróbico para disminuir la PA: 3-4 sesiones semanales que duren una media de 40 min por sesión de ejercicio físico moderado o intenso.

Grado NHLBI: B (moderada); CDR ACC/AHA: IIa; NDE: A

BEA, bebidas endulzadas con azúcar; *CDR*, clase de recomendación; *DASH*, Dietary Approaches to Stop Hypertension; *NDE*, nivel de evidencia.

Modificado de Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Clin Cardiol 2014;63(25 Pt B):2960-84.

Tabaquismo

El efecto del tabaquismo sobre la hipertensión y los desenlaces en pacientes hipertensos sigue siendo difícil de definir debido a factores de confusión por los aumentos del perímetro de la cintura al dejar de fumar.[47] Cada cigarrillo provoca una respuesta vasopresora transitoria que se disipa durante la siguiente hora. A pesar de la falta de información sobre el mecanismo exacto del tabaquismo y el control de la PA, el abrumador efecto nocivo del tabaquismo sobre el riesgo CV, así como los beneficios para la salud pública de la prevención del inicio del tabaquismo y la promoción del abandono del hábito de fumar, hacen que carezca de sentido cuestionar el tema en la salud pública y el tratamiento individual del paciente.

Barreras a la adopción, y mantenimiento de los cambios del estilo de vida y posibles soluciones

En la práctica, el fomento del cambio de estilo de vida sostenible ha resultado extremadamente difícil. Importantes esfuerzos recientes han explorado estrategias y herramientas para fomentar la adopción de estilos de vida más saludables, como el control de peso, la dieta y el ejercicio físico. Algunos desafíos para el cambio de estilo de vida identificados en la bibliografía médica tendrán impacto sobre los profesionales. Las personas a menudo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

expresan un bajo deseo, interés o conciencia acerca del cambio de la dieta, así como la pérdida de peso, la disminución de la ingesta de sodio, el abandono del tabaco o el consumo reducido de alcohol. Entre las barreras para la adopción de las recomendaciones de ejercicio físico están enfermedades coexistentes que limitan la actividad física, así como el tiempo limitado.[48] Ayudas actuales al modelo médico habitual para la intervención sobre el estilo de vida son las intervenciones basadas en Internet, que se encuentran actualmente bajo una evaluación intensa.[40,49-51] Dada su importancia crucial para la salud CV y metabólica, las medidas eficaces para el inicio y mantenimiento de cambios del estilo de vida deberían seguir siendo un objetivo importante en la investigación y la mejora de procesos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Fármacos antihipertensivos

Aunque todos los individuos hipertensos deben prestar atención a las medidas sobre el estilo de vida descritas anteriormente, la mayoría también necesitará tratamiento farmacológico para optimizar los resultados. Los análisis de metarregresión de cientos de miles de pacientes hipertensos en ensayos aleatorizados controlados (EAC) han señalado que la reducción de la PA (carga hemodinámica) explica la mayor parte de los beneficios CV del tratamiento de la hipertensión, con pequeñas diferencias observadas entre las principales clases de fármacos.[52] La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado numerosos fármacos antihipertensivos orales (**tabla 3-5**). Algunas clases de fármacos tienen contraindicaciones (**tabla 3-6**). Ciertos subgrupos de pacientes tienen clases de fármacos antihipertensivos de elección (**tabla 3-7**).

Tabla 3-5

Fármacos antihipertensivos orales

FÁRMACO	RANGO DE DOSIS, mg/día TOTAL (DOSIS POR DÍA)
Diuréticos	
Diuréticos tiacídicos	
Indapamida	0,625-2,5 (1)
Clortalidona	6,25-50 (1)
HCTZ	6,25-100 (1)
Metolazona	2,5-5 (1)
Diuréticos de asa	
Furosemida	20-160 (2)
Torasemida	2,5-10 (1-2)
Bumetanida	0,5-2 (2)
Ácido etacrínico	25-100 (2)
Diuréticos ahorradores de potasio: antagonistas del receptor de mineralocorticoides	
Eplerenona	25-100 (1-2)
Espironolactona	12,5-100 (1-2)
Otros diuréticos ahorradores de potasio	
Amilorida	5-20 (1)
Triamtereno	25-100 (1)
β-bloqueantes	
β-bloqueantes estándar	
Acebutolol	200-800 (2)
Atenolol	25-100 (1)
Betaxolol	5-20 (1)
Bisoprolol	2,5-20 (1)
Carteolol	2,5-10 (1)
Metoprolol	50-450 (2)
Metoprolol XL	50-200 (1-2)
Nadolol	20-320 (1)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Penbutolol	10-80 (1)
Pindolol	10-60 (2)
Propranolol	40-180 (2)
Propranolol LA	60-180 (1-2)
Timolol	20-60 (2)
β-bloqueantes vasodilatadores	
Carvedilol	6,25-50 (2)
Carvedilol CR	10-40 (1)
Nebivolol	5-40 (1)
Labetalol	200-2.400 (4)
Bloqueantes de los canales de calcio	
Dihidropiridinas	
Amlodipino	2,5-10 (1)
Felodipino	2,5-20 (1-2)
Isradipino CR	2,5-20 (2)
Nicardipino SR	30-120 (2)
Nifedipino XL	30-120 (1)
Nisoldipino	10-40 (1-2)
No dihidropiridinas	
Diltiacem CD	120-540 (1-2)
Verapamilo HS	120-480 (1-2)
Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina	
Benazepril	10-80 (1-2)
Captopril	25-150 (2)
Enalapril	2,5-40 (2)
Fosinopril	10-80 (1-2)
Lisinopril	5-80 (1-2)
Moexipril	7,5-30 (1)
Perindopril	4-16 (1)
Quinapril	5-80 (1-2)
Ramipril	2,5-20 (1)
Trandolapril	1-8 (1)
Antagonistas del receptor de la angiotensina	
Azilsartán	40-80 (1)
Candesartán	8-32 (1-2)
Eprosartán	400-800 (1-2)
Irbesartán	75-300 (1)
Losartán	25-100 (2)
Olmesartán	5-40 (1)
Telmisartán	10-80 (1)
Valsartán	80-320 (2)
Inhibidor directo de la renina	
Aliskirén	75-300 (1)
α-bloqueantes	
Doxazosina	1-16 (1)
Prazosina	1-40 (2-3)
Terazosina	1-20 (1)
Fenoxibenzamina	20-120 (2) para el feocromocitoma
Simpaticolíticos centrales	
Clonidina	0,3-1,2 (3)
Clonidina parche	0,1-0,6 (semanal)
Guanabenz	2-32 (2)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Guanfacina	1-3 (1) (a la hora de dormir)
Metildopa	250-1.000 (2)
Reserpina	0,05-0,25 (1)
Vasodilatadores directos	
Hidralacina	25-300 (3)
Minoxidilo	2,5-100 (1-2)
Combinaciones con dosis fijas	
Aliskirén/HCTZ	75-300/12,5-25 (1)
Amilorida/HCTZ	5/50 (1)
Amlodipino/benazepril	2,5-5/10-20 (1)
Amlodipino/valsartán	5-10/160-320 (1)
Amlodipino/olmesartán	5-10/20-40 (1)
Amlodipino/telmisartán	5-10/40-80 (1)
Atenolol/clortalidona	50-100/25 (1)
Azilsartán/clortalidona	40/12,5-25 (1)
Benazepril/HCTZ	5-20/6,25-25 (1)
Bisoprolol/HCTZ	2,5-10/6,25 (1)
Candesartán/HCTZ	16-32/12,5-25 (1)
Enalapril/HCTZ	5-10/25 (1-2)
Eprosartán/HCTZ	600/12,5-25 (1)
Fosinopril/HCTZ	10-20/12,5 (1)
Irbesartán/HCTZ	15-30/12,5-25 (1)
Losartán/HCTZ	50-100/12,5-25 (1)
Olmesartán/amlodipino	20-40/5-10 (1)
Olmesartán/HCTZ	20-40/12,5-25 (1)
Olmesartán/amlodipino/HCTZ	20-40/5-10/12,5-25 (1)
Espironolactona/HCTZ	25/25 (1/2-1)
Telmisartán/HCTZ	40-80/12,5-25 (1)
Telmisartán/amlodipino/HCTZ	40-80/2,5-10/12,5-25 (1)
Trandolapril/verapamilo	2-4/180-240 (1)
Triamtereno/HCTZ	37,5/25 (1/2-1)
Valsartán/HCTZ	80-160/12,5-25 (1)
Valsartán/amlodipino/HCTZ	80-160/5-10/12,5-25 (1)

HCTZ, hidroclorotiacida.

Tabla 3-6

Contraindicaciones del empleo de fármacos antihipertensivos específicos

FÁRMACO	ABSOLUTAS	RELATIVAS
Diuréticos (tiacidas)	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Gestación Hipercalcemia Hipopotasemia
β-bloqueantes	Asma Bloqueo auriculoventricular (grado 2 o 3)	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa (excepto para los β-bloqueantes vasodilatadores) Pacientes deportistas y físicamente activos Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridinas		Taquicardia Insuficiencia cardíaca

booksmedicos.org

booksmedicos.org

canales del calcio no dihidropiridinas	o 3, bloqueo trifascicular) Disfunción ventricular izquierda grave Insuficiencia cardíaca	
Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina	Gestación Angioedema Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	Mujeres en edad reproductiva
Antagonistas del receptor de la angiotensina	Gestación Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	Mujeres en edad reproductiva
Antagonistas de la aldosterona	Insuficiencia renal aguda o grave (tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min) Hiperpotasemia	

Tabla 3-7

Fármacos antihipertensivos de elección para enfermedades específicas

ENFERMEDAD	FÁRMACO O FÁRMACOS
Pacientes con prehipertensión	¿ARA?
Pacientes hipertensos en general	BCC, ARA o IECA, D
Hipertensión en personas de edad avanzada	BCC, ARA o IECA, D
Hipertensión con HVI	ARA, D, BCC
Hipertensión en pacientes con diabetes mellitus	BCC, IECA o ARA, D
Hipertensión en pacientes con neuropatía diabética	ARA, D
Hipertensión en pacientes con enfermedad renal crónica no diabéticos	IECA, BB, D
Reducción de la PA para la prevención secundaria de episodios coronarios	IECA, BCC, BB, D
Reducción de la PA para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares	IECA + D, BCC
PA para pacientes con insuficiencia cardíaca	D, BB, IECA, ARA, antagonistas del RM
Gestación	BB (labetalol), BCC (nifedipino)
Aneurisma de aorta	BB
Fibrilación auricular, control de la frecuencia ventricular	BB, BCC no DHP

ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; *BB*, β-bloqueante; *BCC*, bloqueante de los canales del calcio; *D*, diurético; *DHP*, dihidropiridina; *HVI*, hipertrofia ventricular izquierda; *IECA*, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; *RM*, receptor de mineralocorticoides.

Modificado de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 31:1281, 2013.

Clases de fármacos de primera línea

Todas las directrices de práctica actuales[3-15] (**v. capítulo 18**) recomiendan el inicio del tratamiento de la hipertensión con una o más de las tres clases de fármacos hipotensores de primera línea: 1) bloqueantes de los canales de calcio (BCC); 2) inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA),

booksmedicos.org

booksmedicos.org

inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA), y 3) diuréticos tiacídicos. Estos fármacos reducen el riesgo de episodios CV mortales y no mortales. Tienen efectos aditivos cuando se usan combinados. Aunque los bloqueantes β-adrenérgicos (β-bloqueantes) son fármacos de primera línea para la angina y la IC, los expertos no están de acuerdo en si deberían incluirse entre los fármacos de primera línea para la hipertensión no complicada debido a su menor protección contra accidentes cerebrovasculares y al mayor riesgo de diabetes accidental. Los expertos también difieren en la importancia puesta en los diuréticos.

Bloqueantes de los canales del calcio para la hipertensión

Como fármacos hipotensores populares, los BCC generalmente son bien tolerados, no necesitan controles de análisis de sangre y se ha demostrado que son seguros y eficaces en muchos EAC extensos. Los BCC también tienen efectos antianginosos y algunos antiarrítmicos y parecen proporcionar más protección contra los accidentes cerebrovasculares (ictus) que otros fármacos hipotensores. El Antihypertensive Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) y EAC posteriores demostraron que los BCC (representados por amlodipino) previenen los episodios coronarios con tanta eficacia como los diuréticos y los bloqueantes del SRA.[53] Estos datos disiparon los problemas iniciales sobre si los BCC de acción prolongada podrían causar un exceso de episodios coronarios.

Mecanismo de acción

Todos los BCC bloquean la apertura de los canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje (tipo L) de los miocitos cardíacos y las células del músculo liso vascular. Bajan la PA mediante la dilatación arterial periférica, con un orden del grado de potencia que es dihidropiridinas > diltiacem > verapamilo.

Uso clínico

El amlodipino, con diferencia el mejor estudiado de los BCC dihidropiridínicos, ha sido evaluado en múltiples EAC. En ALLHAT, amlodipino fue equivalente a clortalidona (un potente diurético tiacídico) y lisinopril (un IECA) para la protección contra episodios coronarios no mortales, accidentes cerebrovasculares y fallecimientos, pero proporcionó menos protección contra la IC.[53] Las ventajas de amlodipino son una potencia predecible dependiente de la dosis, la dosificación una vez al día debido a su larga vida media, su tolerancia y el coste (≤ 10 dólares al mes de amlodipino genérico). A diferencia de los diuréticos y los inhibidores del SRA, una dieta con alto contenido de sal o un tratamiento simultáneo con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no compromete la eficacia de los BCC dihidropiridínicos. Estos fármacos tienen una ligera acción diurética

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(debido a la dilatación de la arteriola renal aferente), lo que puede reducir las necesidades de tratamiento diurético adicional para la hipertensión leve. A diferencia de los IECA, reducen la PA y previenen las complicaciones hipertensivas por igual en pacientes de raza negra y otras razas.[53] Los ensayos clínicos Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial (ASCOT)[54] y Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)[55] indicaron que amlodipino más un IECA es una de las combinaciones de fármacos más eficaces para prevenir las complicaciones CV de la hipertensión. Para las reducciones comparables en la consulta de PA (y ambulatoria), el tratamiento combinado de amlodipino/IECA mejoró los desenlaces CV mejor que el tratamiento combinado β-bloqueante/tiacida en ASCOT o que el tratamiento combinado IECA/tiacida en ACCOMPLISH.[55] Están disponibles múltiples combinaciones en un comprimido de dosis fijas de amlodipino con un IECA o un ARA; algunos han añadido una tiacida para la terapia triple (**v. tabla 3-5**).

Los BCC dihidropiridínicos como amlodipino confieren menor protección renal que los IECA o los ARA en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y proteinuria; estos pacientes no deberían recibir amlodipino como tratamiento de primera línea, pero un BCC puede ser útil como tratamiento adyuvante después del inicio del tratamiento adecuado de primera línea con un IECA o ARA y un diurético. El verapamilo es débilmente antihipertensivo y tiene una utilidad limitada debido al estreñimiento dependiente de la dosis. Diltiacem tiene una potencia intermedia entre la de verapamilo y la de las dihidropiridinas y generalmente es bien tolerado.

Efectos secundarios

El principal efecto secundario de las dihidropiridinas es el edema en los tobillos dependiente de la dosis. Con amlodipino, el edema de los tobillos es mucho más frecuente con dosis de 10 mg que con dosis de 2,5 o 5 mg. El edema es principalmente vasógeno debido a dilatación arterial selectiva y se puede mejorar mediante el tratamiento simultáneo con un IECA o ARA que causa dilatación arterial y venosa equilibrada. Los BCC dihidropiridínicos de acción prolongada rara vez se asocian con enrojecimiento y cefalea. Todos los BCC pueden causar hiperplasia gingival, un efecto secundario raro pero grave que es reversible si se detecta pronto. Verapamilo y diltiacem pueden afectar a la conducción cardíaca, especialmente en pacientes de edad avanzada que también reciben digoxina, β-bloqueantes o fármacos simpaticolíticos centrales.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina para la hipertensión: inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina e inhibidores directos de la renina

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los inhibidores del SRA se encuentran entre los fármacos antihipertensivos mejor tolerados. El amplio estudio Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) demostró efectos comparables del IECA ramipril y ARA telmisartán sobre la reducción de episodios CV y la prevención del deterioro de la función renal en pacientes hipertensos de alto riesgo.[56] Otros datos sugieren que los ARA pueden proporcionar una protección ligeramente mayor contra los accidentes cerebrovasculares. Los resultados de muchos EAC no han confirmado la hipótesis de que los inhibidores del SRA produzcan beneficios de forma independiente de la PA en pacientes hipertensos. No hay indicaciones convincentes para prescribir el inhibidor directo de la renina aliskirén. El «bloqueo dual del SRA» –con un IECA más un ARA o con aliskirén más un IECA o RA– actualmente está contraindicado. Estas combinaciones deben evitarse porque pueden precipitar hipotensión, lesión renal aguda (LRA) e hiperpotasemia (v. «Efectos secundarios»).

Mecanismos de acción

Los IECA bloquean la conversión del precursor inactivo angiotensina I (A I) en A II. Los ARA bloquean la acción de la A II sobre el receptor de angiotensina de tipo 1. El aliskiren bloquea la conversión de prorrenina a renina, bloqueando así la activación del SRA en su origen. Las elevadas concentraciones de prorrenina circulante pueden estimular las vías de señalización independientes del receptor de la A I, que posiblemente son tanto beneficiosas como nocivas. (**v. fig. 2-9**).

Uso clínico

Los IECA ofrecen facilidad de uso y curvas dosis-respuesta relativamente planas. En el ALLHAT, la monoterapia con el IECA lisinopril fue equivalente a la monoterapia con amlodipino o clortalidona en todos los aspectos, excepto en que provocó menor reducción de la PA y, por tanto, menor protección contra el accidente cerebrovascular en personas hipertensas de raza negra.[53] Como monoterapia, los IECA son generalmente menos eficaces para la disminución de la PA en pacientes de raza negra y en pacientes de edad avanzada hipertensos con renina baja, pero son bastante eficaces en estos grupos cuando se combinan con un BCC o una dosis baja de diuréticos. Los metaanálisis demuestran que los IECA son equivalentes a los BCC para la protección contra episodios coronarios, un poco menos eficaces para la protección contra el accidente cerebrovascular, pero mejores para la protección contra la IC.[57]

Los ARA confieren los mismos beneficios que los IECA para el tratamiento de la hipertensión y evitan la tos relacionada con los IECA (v. «Efectos secundarios»). Los ARA potentes, dosificados una vez al día, de acción prolongada, son olmesartán, irbesartán, telmisartán y azilsartán (el último es el más potente). Por el contrario, losartán es un fármaco antihipertensivo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

débil. La vida media más corta de valsartán hace necesaria su dosificación dos veces al día.

Los IECA y los ARA se han convertido en el tratamiento antihipertensivo de primera línea estándar en pacientes con ERC diabética y no diabética, pero las pruebas indican que los inhibidores del SRA proporcionan una protección renal superior a la de otros fármacos hipotensores, principalmente para la ERC proteinúrica no diabética,[12] como en el African American Study of Kidney Disease (AASK). La comparación en el ONTARGET ha indicado que los IECA y los ARA poseen efectos comparables sobre los desenlaces renales.[58] Un reciente metaanálisis indica que la diabetes mellitus ya no debería ser una indicación convincente de inhibidores del SRA: en pacientes hipertensos con diabetes, los IECA y los ARA no son superiores a otros fármacos hipotensores para la reducción del riesgo de resultados CV o enfermedad renal terminal.[59] Los EAC no han sostenido la atractiva hipótesis de que los bloqueantes del SRA disminuyen la progresión desde la intolerancia a la glucosa a la diabetes de tipo 2. En los metaanálisis, los ARA provocan una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) algo mayor que otros fármacos hipotensores.[60]

Efectos secundarios

Todos los inhibidores del SRA están contraindicados durante el embarazo porque causan agenesia renal en el feto y otros defectos de nacimiento. El efecto secundario más común de los IECA es la tos seca, que es más frecuente en pacientes de raza negra y todavía más en pacientes asiáticos. Los IECA bloquean el metabolismo de la bradicinina, que activa las fibras sensitivas nociceptivas de los pulmones que desencadenan la tos. La bradicinina también puede ser la causa del angioedema inducido por los IECA, un efecto adverso mucho menos común pero más grave. Si se desarrolla tos en un paciente tratado con un IECA que necesita inhibición del SRA, se debe sustituir por un ARA. Solo los informes aislados relacionan la tos o el angioedema con los ARA. Los IECA y los ARA pueden provocar hiperpotasemia en el contexto de ERC o diabetes con acidosis tubular renal de tipo 4. En pacientes con ERC en etapa 3 con proteinuria, el inicio del tratamiento con IECA o ARA suele asociarse con un pequeño aumento transitorio de la creatinina sérica; puede continuarse con el tratamiento a menos que la elevación de la creatinina sea superior al 30%, una indicación para disminuir la dosis o suspender temporalmente el tratamiento.

Los IECA y los ARA se han usado juntos para la protección extrarrenal en pacientes con proteinuria. Sin embargo, ONTARGET demostró que dicho bloqueo doble del SRA aumenta los desenlaces renales graves, los episodios de hipotensión y la hiperpotasemia en comparación con la monoterapia con cualquiera de los fármacos solos.[58] La combinación de un IECA o ARA con aliskirén conlleva riesgos similares,[61,62] y dio lugar a la emisión de una advertencia de «cuadro negro» por la FDA y a la suspensión de la

booksmedicos.org

comercialización de la combinación con dosis fija. Además, el ensayo clínico Combination Treatment of Angiotensin-II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-diabetic Renal Disease (COOPERATE), que ha proporcionado las pruebas más recientes que respaldan la práctica del «bloqueo doble del SRA», se retractó de su publicación en *Lancet* fundamentada en mala conducta científica.[63]

Diuréticos para la hipertensión

Los diuréticos se encuentran entre los fármacos antihipertensivos más antiguos y eficaces. Han proporcionado la piedra angular de la terapia antihipertensiva desde el primer informe del Joint National Committee (JNC) en 1977 hasta el informe JNC 7 de 2003. La declaración de asesoramiento científico de 2013 de la AHA/ACC/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y las directrices sobre hipertensión canadienses de 2016[7,11] todavía recomiendan los diuréticos tiacídicos como la mejor opción para el inicio del tratamiento antihipertensivo, mientras que la mayoría del resto de las directrices recientes los enumeran como una de las tres opciones de primera línea (**v. tabla 18-2**). Múltiples EAC han demostrado que los diuréticos tiacídicos reducen el riesgo de episodios coronarios, ictus e IC en pacientes de edad avanzada. En ALLHAT, el diurético fue tan eficaz como los IECA y BCC para la prevención de episodios coronarios e ictus, más eficaces que los BCC para la prevención de la IC, y en pacientes de raza negra, más eficaces que los IECA para la prevención de accidentes cerebrovasculares. Cuando se combinan con la mayoría de las otras clases de fármacos hipotensores, los diuréticos ejercen un efecto sinérgico sobre la reducción de la PA, pero en el ensayo clínico ACCOMPLISH, la combinación de un IECA con un BCC produjo mejores desenlaces que su combinación con hidroclorotiacida (HCTZ).[55]

A pesar de la gran popularidad de HCTZ en EE. UU., la mayoría de los ensayos clínicos que respaldan los beneficios del tratamiento con diuréticos para la hipertensión no usaron HCTZ, sino indapamida o clortalidona, diuréticos tiacídicos más potentes y de mayor duración que la HCTZ (v. más adelante). Los diuréticos tiacídicos (especialmente en dosis más altas) causan más daños metabólicos y posiblemente más disfunción eréctil (esto último es controvertido) que los IECA o los BCC y tienen tasas de interrupción más elevadas.[64]

Mecanismos de acción

Al inicio del tratamiento diurético, la contracción del volumen sanguíneo provoca una caída inicial de la PA. Con el tratamiento continuado, el volumen sanguíneo se restablece parcialmente, y los mecanismos vasodilatadores (p. ej., la apertura de los canales de potasio [K^+] sensibles a la trifosfato de adenosina [ATP]) mantienen la acción antihipertensiva. Los diuréticos de asa bloquean el transporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en el asa gruesa

booksmedicos.org

ascendente de Henle. Las tiacidas y los diuréticos tiacídicos (clortalidona, indapamida) bloquean el cotransportador de Na^+-Cl^- en el túbulo contorneado distal. La espironolactona y la eplerenona evitan que la aldosterona active el receptor de mineralocorticoides, inhibiendo así la activación del canal de sodio epitelial (ENaC), mientras que triamtereno y amilorida bloquean directamente el ENaC; debido a que llega menos sodio a Na^+,K^+-ATPasa del lado vascular de las células del conducto colector, se excreta en la orina menos potasio.

Empleo clínico: la indapamida o la clortalidona son superiores a la hidroclorotiacida

HCTZ es el fármaco prescrito más comúnmente para la hipertensión; sin embargo, la dosis diaria prescrita con mayor frecuencia de 12,5 mg es insuficiente para el control de la hipertensión y nunca se ha demostrado que mejore los desenlaces CV, incluso cuando se combinan con otros fármacos. Se demostró una mayor eficacia de la clortalidona (CTD) sobre la HCTZ mediante análisis *post hoc* de los datos del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), que condujo a mejores resultados con CTD,[65] mediante un metaanálisis en red,[66] y en dos estudios de monoterapia por separado en los que la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) mostró una duración de acción mucho más prolongada.[67,68]

Los datos de la MAPA muestran que, con 12,5 mg de HCTZ cada mañana, el efecto antihipertensivo desaparece al final de la tarde, y no proporciona protección contra la hipertensión nocturna durante el sueño (**fig. 3-2**),[67] que es el factor de riesgo más potente de ictus. En comparación, 6,25 mg de CTD cada mañana reducen la PA durante las 24 h; a las 4 AM, la PAS fue 35 mmHg más baja en promedio con 6,25 mg de CTD que con 12,5 mg de HCTZ (**v. fig. 3-2**).[67] La disminución de la PAS clínica durante el día en aproximadamente 15 mmHg con 12,5 mg de HCTZ cada mañana (o con 6,25 mg de CTD cada mañana), hace que los facultativos crean en la eficacia dosis bajas de HCTZ (mientras minimiza los efectos secundarios metabólicos dependientes de la dosis), pero este régimen simplemente convierte la hipertensión no tratada/no controlada en hipertensión parcialmente tratada/con ocultamiento del mal control (**v. capítulo 2**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

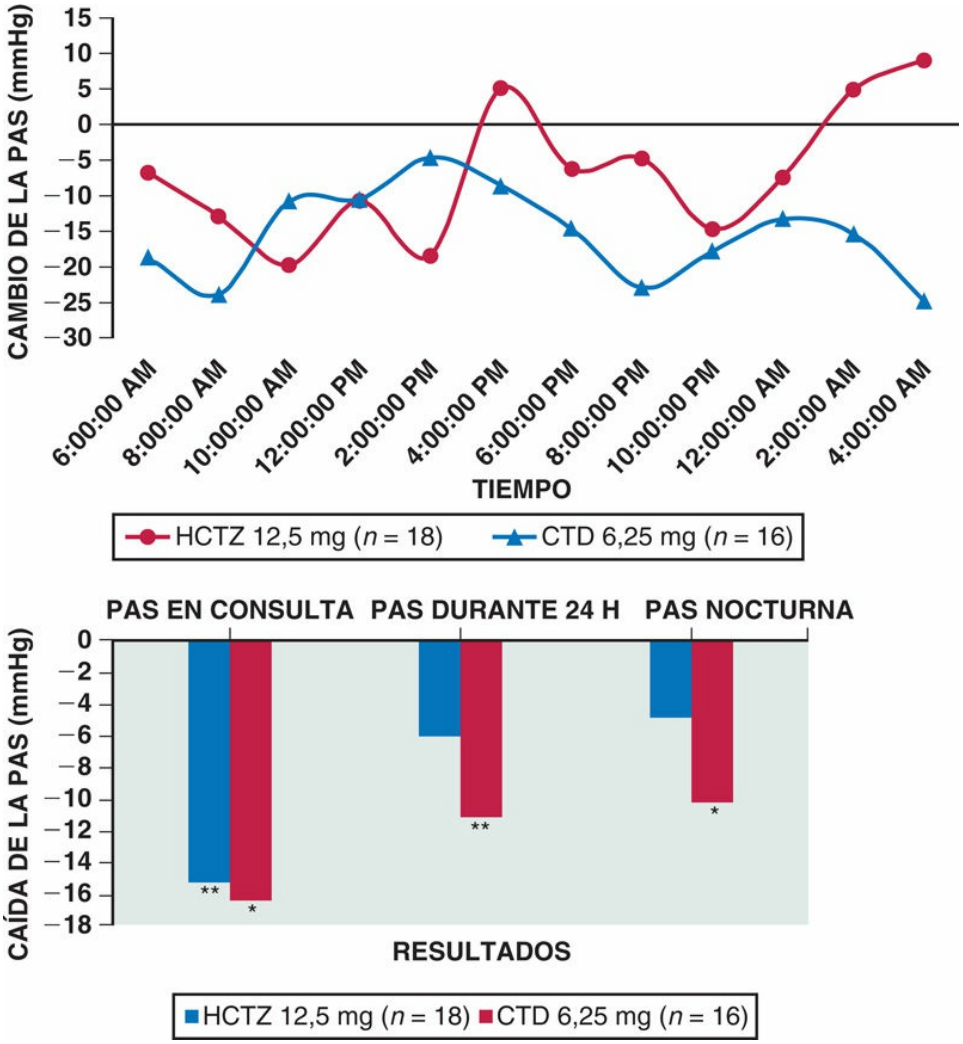


FIGURA 3-2 Comparación de los efectos sobre la presión arterial sistólica *(PAS)* en pacientes con hipertensión en estadio 1 asignados al azar a monoterapia con hidroclorotiacida *(HCTZ),* 12,5 mg por la mañana, o clortalidona *(CTD),* 6,25 mg por la mañana. **Arriba.** Cambios medios en la presión arterial ambulatoria desde el inicio hasta la semana 12.ª. **Abajo.** Gráficos de barras que muestran las reducciones medias de la PAS en consulta, PAS de 24 h y PAS nocturna por grupos. (Tomado de Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. J Am Coll Cardiol 2016;67:383.)

Todavía no están disponibles datos similares de MAPA para indapamida, pero un metaanálisis reciente descubrió que indapamida es más potente que la HCTZ en las dosis comúnmente prescritas sin causar efectos secundarios adversos metabólicos.[68] Indapamida, principalmente en combinación con perindopril, se ha comportado bien en varios EAC de fase III importantes, como el Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)[69] y Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients with Cerebral Ischemia (PROGRESS).[70] Indapamida está disponible en EE. UU. en comprimidos de 1,25 y 2,5 mg, pero la dosis inicial es de 0,625 mg/día (la mitad del comprimido de dosis baja). Para una reducción comparable de la PA en la consulta: 1,25 mg de indapamida = 25 mg de CTD = 50 a 60 mg de HCTZ.[68] Para los pacientes sin seguro médico, indapamida es más asequible que la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CTD.[71] Los diuréticos de asa son fármacos hipotensores menos eficaces y deben reservarse para el tratamiento de la hipertensión en casos de ERC avanzada (estadio 3 o superior). La indapamida o la CTD también pueden ser eficaces en pacientes con ERC en estadio 3.

Los diuréticos aumentan la potencia de todas las otras clases de fármacos antihipertensivos. Los diuréticos tiacídicos se combinan particularmente bien con los IECA y los ARA, que rompen la activación reactiva del SRA y, por tanto, aumentan la eficacia antihipertensiva. Estas combinaciones de dosis bajas también deben reducir los efectos secundarios de los diuréticos dependientes de la dosis, una hipótesis no confirmada todavía por estudios formales de búsqueda de dosis.

Efectos secundarios

Los diuréticos tiacídicos pueden agravar la intolerancia a la glucosa (especialmente en dosis más altas y cuando se usan en combinación con un β-bloqueante estándar), provocar hipopotasemia, hipomagnesemia e hiponatremia (v. más adelante), precipitar la gota y elevar los lípidos séricos con aumento del contenido de triglicéridos hepáticos;[72] también pueden provocar dermatitis fotosensible. Es más probable que estos fármacos hipotensores provoquen disfunción eréctil que otros, pero las pruebas son limitadas.[73] Los diuréticos tiacídicos son la causa más frecuente de hiponatremia grave, especialmente en mujeres de edad avanzada[74,75] (**fig. 3-3**). Aunque menos reconocida que la hipopotasemia inducida por tiacidas, la hiponatremia inducida por tiacidas es una causa frecuente por la cual algunas personas hipertensas de edad avanzada simplemente no pueden tolerar incluso dosis bajas de tiacidas. En pacientes hipertensos con ERC, dosis altas de diuréticos de asa pueden precipitar insuficiencia renal aguda, especialmente si se combinan con dosis altas de IECA o ARA.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

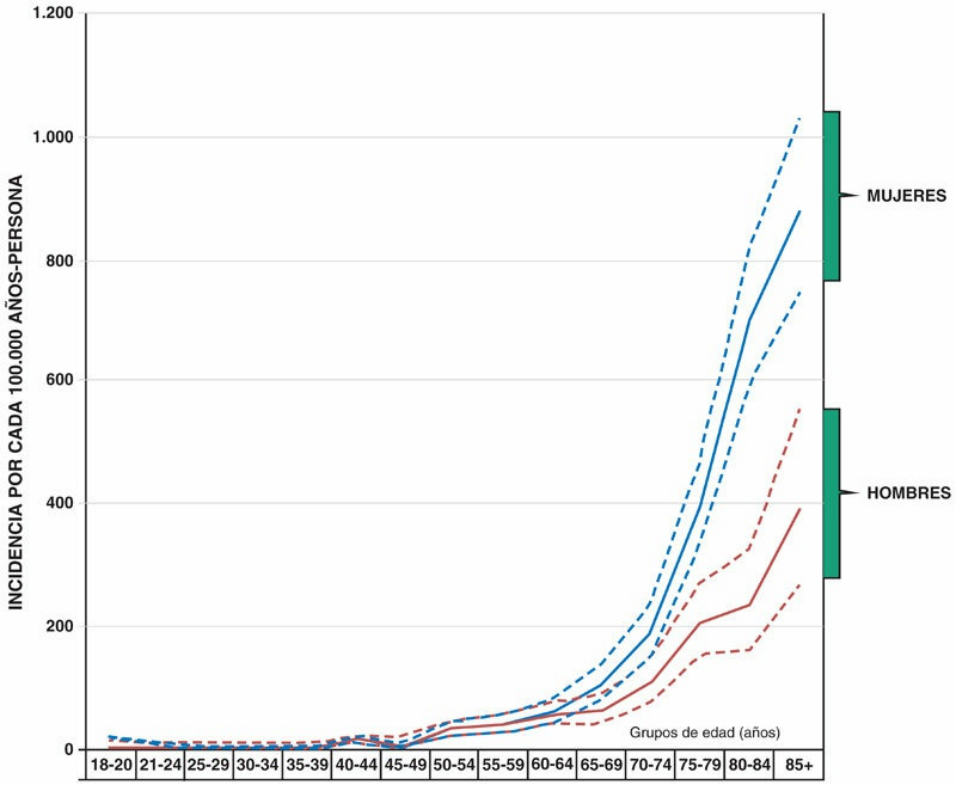


FIGURA 3-3 Incidencia especificada por edades de hiponatremia por 100.000 personas estratificada por sexo. Se muestran los medios *(líneas continuas)* y los intervalos de confianza del 95% *(líneas discontinuas)*. Un total de 1.033 casos de hiponatremia (sodio sérico < 130 mmol/l) de la base de datos Dutch Integrated Primary Care Information entre los años 1996 y 2011. (Modificado de van Blijderveen JC, Straus SM, Rodenburg EM, et al. Risk of hyponatremia with diuretics: chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. Am J Med 2014;127:765.)

Clases complementarias de fármacos para la hipertensión difícil

Antagonistas de la aldosterona

La espironolactona (12,5-50 mg/día) o eplerenona (25-100 mg/día) en dosis bajas son fármacos complementarios muy eficaces para los casos difíciles de hipertensión.[76,77] El ensayo clínico PATHWAY-2, el primer EAC que comparó la espironolactona con otros fármacos hipotensores para pacientes con hipertensión resistente demostró que la espironolactona era muy superior a la doxazosina (bloqueante α_1-adrenérgico) o bisoprolol (bloqueante β_1-adrenérgico).[77] Pasados 3 meses, la espironolactona era dos veces más eficaz que cualquiera de los otros dos fármacos activos para la reducción de la PAS en el domicilio, el criterio de valoración primario del estudio. La eficacia de la espironolactona seguía una relación inversa con la actividad de la renina plasmática de los pacientes, lo que conlleva una función esencial de la retención renal excesiva de sodio en la patogenia de la hipertensión primaria difícil. Este estudio proporciona nuevas pruebas de una idea antigua: «El milagro de la espironolactona en dosis baja» [para la hipertensión resistente],

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el título de un artículo como una «perla clínica» escrito en 1972 por el difunto Dr. John Laragh, un concepto reforzado por el trabajo reciente del Dr. David Calhoun et al.[78] La eplerenona es un antagonista mucho más específico que evita los efectos colaterales sexuales infrecuentes pero desconcertantes de la espironolactona en dosis bajas (ginecomastia dolorosa, disfunción eréctil, sangrado uterino no menstrual). Se debe prevenir la hiperpotasemia cuando se usan estos fármacos en pacientes con ERC.

Bloqueantes β-adrenérgicos

Los β-bloqueantes vasodilatadores carvedilol y nebivolol también son fármacos adyuvantes muy eficaces para la hipertensión difícil; los β-bloqueantes estándar como metoprolol no lo son.[79]

Mecanismo de acción

Con el inicio del tratamiento farmacológico β-bloqueante estándar, la PA cambia poco al principio debido a que un aumento compensador de la resistencia periférica compensa la caída del gasto cardíaco. Con el tiempo, la PA disminuye progresivamente a medida que se relajan los vasos periféricos. Por tanto, el efecto antihipertensivo del β-bloqueo involucra la disminución del gasto cardíaco (receptores β_1), la liberación de renina (receptores β_1) y la liberación de noradrenalina (receptores β_2 presinápticos). El modelo de β-bloqueante propranolol bloquea de forma no selectiva los receptores β_1 y β_2. Otros β-bloqueantes estándar (metoprolol, atenolol, acebutolol y bisoprolol) son relativamente cardioselectivos. En dosis bajas, ejercen un mayor efecto inhibidor sobre los receptores β_1 que sobre los receptores β_2, pero pierden selectividad en dosis altas. Los β-bloqueantes vasodilatadores como labetalol o carvedilol también bloquean los receptores α-adrenérgicos, mientras que nebivolol estimula la producción endógena de óxido nítrico.

Uso clínico y efectos secundarios

Los β-bloqueantes estándar tienen una acción hipotensora bastante débil. Atenolol y metoprolol confieren poca o ninguna protección contra los accidentes cerebrovasculares en comparación con la proporcionada por los IECA, los ARA, los BCC o los diuréticos. Los β-bloqueantes estándar brindan una protección modesta contra los episodios CV, pero no reducen la mortalidad por todas las causas. También aumentan el riesgo de diabetes, especialmente cuando se combinan con un diurético. Los efectos secundarios comunes, como la fatigabilidad, causan altas tasas de abandono del tratamiento.[64] Los β-bloqueantes pueden alterar la conducción cardíaca y precipitar broncoespasmo agudo en adultos que previamente padecían asma en la infancia. Todos los fármacos β-bloqueantes favorecen el aumento de peso. Los β-bloqueantes vasodilatadores son fármacos hipotensores mucho más potentes y no afectan negativamente a la tolerancia a la glucosa, pero no

booksmedicos.org

booksmedicos.org

se han evaluado en EAC amplios sobre hipertensión. También faltan datos sobre si el nebivolol de marca es más cardioprotector que el carvedilol genérico, que ahora se incluye en los formularios de 4 dólares/mes. Las principales limitaciones del carvedilol genérico son su corta vida media, que hace necesaria una dosificación dos veces al día, y su absorción gastrointestinal inconstante, que se mejora mediante la administración de la dosis después del desayuno y después de la cena. El nebivolol puede dosificarse una vez al día con una absorción más constante independiente de la ingesta de alimentos. El labetalol es un tratamiento eficaz para la urgencia hipertensiva, pero su acción demasiado corta como para ser recomendado para el tratamiento de la hipertensión crónica.

Bloqueantes α-adrenérgicos

Mecanismo de acción

Al bloquear la interacción de la noradrenalina sobre los receptores vasculares α-adrenérgicos, estos fármacos causan vasodilatación periférica, lo que reduce la PA. Mediante el aumento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético, los α-bloqueantes aumentan la sensibilidad a la insulina. Mediante la dilatación del músculo liso uretral, mejoran los síntomas del prostatismo. Prazosina, doxazosina, terazosina y fentolamina intravenosas bloquean selectivamente los receptores adrenérgicos α_1; fenoxibenzamina bloquea los receptores α_1 y α_2.

Uso clínico y efectos secundarios

La fenoxibenzamina sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento preoperatorio del feocromocitoma; después de lograr el bloqueo α, se debe añadir un β-bloqueante para el bloqueo de la taquicardia refleja excesiva. Los fármacos selectivos bloqueantes α_1 no son fármacos de primera línea y no deben usarse como monoterapia debido a que facilitan la retención de líquidos y pueden provocar taquifilaxia y desenmascarar o exacerbar la IC. Sin embargo, cuando se usan en un régimen combinado con un diurético, constituyen una terapia adyuvante eficaz para la hipertensión difícil y son especialmente útiles en hombres de edad avanzada con prostatismo. Aunque se comercializa específicamente para el prostatismo y no como fármaco antihipertensivo, el bloqueante α_{1A} selectivo tamsulosina reduce la PA y puede dar lugar a hipotensión ortostática sintomática en algunos hombres de edad avanzada.

Simpaticolíticos centrales

Mecanismo de acción

La estimulación de receptores α_2-adrenérgicos postsinápticos y receptores de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

imidazolina en el sistema nervioso central (SNC) disminuye el flujo de salida simpático central, mientras que la estimulación de los receptores α_2 presinápticos provoca la inhibición por retroalimentación de la liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas simpáticas periféricas. Estas acciones combinadas reducen el impulso adrenérgico hacia el corazón y la circulación periférica.

Uso clínico y efectos secundarios

Los simpaticolíticos centrales se reservan mejor para el tratamiento oral a corto plazo de la urgencia hipertensiva cuando los β-bloqueantes (p. ej., labetalol) están contraindicados. Los simpaticolíticos centrales son potentes fármacos hipotensores que pueden ser necesarios como terapia adicional para la hipertensión muy refractaria al tratamiento, pero sus efectos secundarios problemáticos sobre el SNC reducen la calidad de vida. Para evitar la hipertensión de rebote entre las dosis, se debe administrar clonidina de acción breve cada 6 a 8 h o, siempre que sea posible, suspenderla gradualmente.[80] La hipertensión de rebote es un problema menor con la guanfacina, un simpaticolítico central oral de acción más prolongada que se dosifica a la hora de dormir. La clonidina transdérmica tiene una absorción errática y causa dermatitis frecuente. La α-metildopa es mal tolerada y ya no constituye el tratamiento de elección para la hipertensión durante el embarazo.

Vasodilatadores directos

Mecanismo de acción

Los potentes vasodilatadores hiperpolarizantes arteriales minoxidilo e hidralacina actúan abriendo los canales de vasculares de K^+ sensibles al ATP.

Uso clínico

Debido a que provocan una dilatación arterial selectiva y rápida, ambos fármacos inducen una profunda activación simpática refleja y taquicardia. La hidralacina es útil para el tratamiento de la preeclampsia y como terapia de rescate para la hipertensión muy difícil. Una combinación de hidralacina más nitratos es útil para el tratamiento de la IC, específicamente en pacientes de raza negra no hispánica, en quienes la cardiopatía hipertensiva causa IC con mayor frecuencia. La hipertensión grave que acompaña a la ERC avanzada es la principal indicación del minoxidilo, que debe combinarse con un β-bloqueante para prevenir la taquicardia refleja excesiva y con un diurético de asa para evitar la retención excesiva de líquidos. El inicio de la hemodiálisis crónica suele ser un medio más eficaz para el control de la hipertensión en esta situación clínica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Intervenciones percutáneas para el tratamiento de la presión arterial

Desnervación renal

La ablación por radiofrecuencia con catéter percutáneo de los nervios renales, denominada desnervación renal (DNR), entró en la práctica clínica en Europa y Asia como un nuevo tratamiento de la hipertensión resistente a fármacos, con las directrices publicadas en el año 2013. Fundamentadas en datos no cegados de ensayos clínicos de fases I y II y PA en consulta, estas directrices se están revaluando debido a los decepcionantes resultados del ensayo clínico Symplicity HTN-3 de fase III cegado, con grupo de control, que no alcanzó su criterio de valoración primario de eficacia.[81] La investigación en curso espera definir el grado de destrucción del nervio renal en el punto de atención, las ventajas relativas de la DNR frente al tratamiento óptimo con la medicación, los subgrupos de pacientes que serían más y menos susceptibles de beneficiarse, la duración del beneficio terapéutico a la vista de una posible reinervación y la seguridad a largo plazo (**v. capítulo 2**).

Terapia de estimulación de los barorreceptores carotídeos

La estimulación eléctrica del seno carotídeo, conocida como terapia de estimulación de barorreceptores carotídeos, es prometedora como intervención basada en dispositivos que complemente, pero no reemplace, al tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión resistente.[82] La estimulación aguda del campo eléctrico de incluso un seno carotídeo puede causar una disminución refleja lo suficientemente importante de la PA como para superar los reflejos compensadores de los barorreceptores carotídeos contralaterales y de los barorreceptores aórticos que no son estimulados. Sin embargo, el ensayo clínico inicial Rheos Pivotal de fase III sobre estimulación continua de barorreceptores carotídeos para la hipertensión resistente con el marcapasos de barorreceptor de primera generación arrojó datos equívocos sobre la eficacia y los efectos adversos debidos a la lesión del nervio facial durante la implantación quirúrgica.[83] Un electrodo estimulante de segunda generación miniaturizado aparentemente supera el problema de seguridad, y los primeros resultados con el nuevo dispositivo indican la eficacia de la estimulación unilateral del seno carotídeo en IC.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Abordaje basado en la evidencia del tratamiento de la hipertensión

Un gran número de EAC han conducido a pruebas inequívocas de que el tratamiento farmacológico de la hipertensión reduce el riesgo de episodios CV importantes, enfermedad renal terminal y fallecimiento. En la mayor parte de los ensayos clínicos sobre hipertensión, el seguimiento se realiza durante 3 a 5 años. Las reducciones del riesgo a corto plazo publicadas subestiman el beneficio de por vida acumulado durante décadas de PA elevada tratada de forma eficaz.

Sin embargo, quedan preguntas importantes. En esta sección se revisan las pruebas, incluidas en las **tablas 3-8 a 3-11**, para abordar dos cuestiones: cuánto disminuir la PA y qué fármacos para qué pacientes.

Tabla 3-8

Ensayos clínicos recientes sobre hipertensión con asignación aleatoria de los pacientes a tratamiento farmacológico más intensivo frente a menos intensivo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	ACCORD (2010)	SPRINT (2015)	SPRINT (EDAD ≥ 75) (2016)	HOPE-3 (2016)	SPS3 (2014)
Tamaño de la muestra	4.733	9.361	2.636	12.705	3.020
Población de pacientes	Diabetes de tipo 2	No diabéticos, riesgo CV elevado, sin accidente cerebrovascular previo	No diabéticos, riesgo CV elevado, sin accidente cerebrovascular previo	Riesgo intermedio, sin enfermedad CV previa	Ictus lacunar previo
Edad media (años)	62	68	80	66	63
Tasa anual de episodios CV del grupo de control (%)	2,09	2,19	3,85	0,94	2,77
Método de medición de la PA	Monitor oscilométrico en consulta (presencia de personal médico)	PACA sin supervisión	PACA sin supervisión	PA convencional en consulta	PA convencional en consulta
Diferencia en el grupo de la PAS alcanzada (mmHg)	−15 (119 frente a 134)	−15 (121 frente a 136)	−11 (124 frente a 135)	−6 (128 frente a 134)	−11 (127 frente a 138)
Diferencia en el grupo de la PAD alcanzada (mmHg)	−7 (64 frente a 71)	−7 (69 frente a 76)	−5 (62 frente a 67)	−3 (76 frente a 79)	−11 (127 frente a 138)
Fármacos para PA	3 frente a 2 clases	3 frente a 2 clases (CTD + amlodipino + azilsartán)	3 frente a 2 clases (CTD + amlodipino + azilsartán)	Candesartán 16 mg/día + HCTZ 12,5 mg/día frente a placebo	2,4 frente a 1,8 clases de fármacos (sin protocolo específico)
Desenlaces	Diferencias NS en episodios CV o renales −41% ictus ($P = 0,03$)	−25% episodios CV ($P < 0,001$) −27% mortalidad por todas las causas ($P < 0,001$)	−34% episodios CV ($P < 0,001$) −33% mortalidad por todas las causas ($P < 0,001$)	Reducción NS de episodios CV	−19% todos los accidentes cerebrovasculares ($P = 0,08$) −63% hemorragia intracerebral ($P = 0,03$)

CTD, clortalidona; *CV,* cardiovascular; *HCTZ,* hidroclorotiacida; *NS,* no significativa; *PACA,* presión arterial en consulta automática; *PAD,* presión arterial diastólica; *PAS,* presión arterial sistólica.

ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; *HOPE-3,* tercer ensayo clínico Heart Outcomes Protection Evaluation; *SPRINT,* Systolic Blood Pressure Intervention Trial; *SPS3,* Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes.

Tabla 3-9

Metaanálisis recientes que comparan los desenlaces con farmacoterapia antihipertensiva más intensiva frente a menos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

intensiva

	PACIENTES TANTO DIABÉTICOS COMO NO DIABÉTICOS				SOLAMENTE PACIENTES DIABÉTICOS	
	Sundstrom et al. (2015)	**Ettehad et al. (2015)**	**Xie et al. (2016)**	**Verdecchia et al. (2016)**	**Emdin et al. (2015)**	**Brunstrom, Carlberg (2016)**
Tamaño de la muestra	15.266 participantes de 13 ensayos clínicos	613.815 participantes de 123 ensayos clínicos	44.989 participantes de 19 ensayos clínicos	53.405 participantes de 18 ensayos clínicos	100.350 participantes de 40 ensayos clínicos	73.738 participantes de 49 ensayos clínicos
Población de pacientes	Diabéticos con hipertensión leve (estadio 1) y sin episodios CV previos; edad media 63 («ancianos» en JNC 8)	Incluye enfermedades coexistentes excluidas en el SPRINT: diabetes, accidente cerebrovascular, ERC avanzada	Incluye enfermedades coexistentes excluidas en el SPRINT: diabetes, accidente cerebrovascular, ERC avanzada	Incluye los del SPRINT y enfermedades coexistentes excluidas en el SPRINT: diabetes, accidente cerebrovascular previo, ERC avanzada	Diabetes de tipo 2 con o sin hipertensión	Diabéticos con PAS previa >150, 140-150 o <140 mmHg
Presión arterial	Desde previa de 146/84 mmHg, reducción de PA alcanzada: 3,6/2,4 mmHg menor con tratamiento activo	Desde PAS previa < 130, reducción adicional de 10 mmHg en la PAS	PA alcanzada: 133/76 frente a 140/81 mmHg	Reducción de PA alcanzada: reducción de 8/5 mmHg con terapia intensiva	PAS alcanzada: ≥ 130 frente a < 130 mmHg	PAS alcanzada: 130-140 frente a < 130 mmHg
Desenlaces	−25% mortalidad CV ($P < 0,05$) −15% accidentes cerebrovasculares ($P = 0,06$) −9% episodios coronarios (P = NS)	−36% episodios CV ($P < 0,001$) −45% CI ($P < 0,001$) −47% mortalidad por todas las causas ($P < 0,001$) +2% ERT (P = NS)	−14% episodios CV ($P < 0,01$) −13% IM ($P < 0,05$) −22% accidente cerebrovascular ($P < 0,01$) −19% retinopatía ($P < 0,01$) −10% ERT (P = NS)	−19% mortalidad CV ($P = 0,04$) −20% accidente cerebrovascular ($P = 0,01$) −15% IM ($P = 0,02$) −24% IC ($P = 0,04$)	PAS alcanzada ≥ 130 frente a < 130: −26% frente a −4% de mortalidad CV ($P = 0,002$) −30% frente a −3% CI ($P = 0,004$) −24% frente a −x28% de accidentes cerebrovasculares (P = NS) −25% frente a 0% IC ($P = 0,07$) −26% frente a +1% ERT (P = NS)	PAS alcanzada ≥ 130 frente a < 130: −14% frente a +26% de mortalidad CV ($P < 0,05$) −12% frente a −6% IM ($P < 0,05$) −9% frente a 35% accidentes cerebrovasculares ($P = 0,05$) −19% frente a −7% IC ($P < 0,05$) −16% frente a +1% ERT (P = NS)

CI, cardiopatía isquémica; *CV,* cardiovascular; *ERC,* enfermedad renal crónica; *ERT,* enfermedad renal terminal; *IC,* insuficiencia cardíaca; *IM,* infarto de miocardio; *NS,* no significativa; *PAS,* presión arterial sistólica.

SPRINT, Systolic Blood Pressure Intervention Trial.

Tabla 3-10

Estudios observacionales recientes de la hipótesis de la curva en J

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	VERDECCHIA ET AL. (2015)	KJELDSEN ET AL. (2016)	VIDAL-PETIOT ET AL. (2016)	ADAMSSON ERYD ET AL. (2016)	MYERS ET AL. (2016)	MCEVOY ET AL. (2016)
Diseño del estudio	Análisis *post hoc* de ONTARGET (ambos brazos de tratamiento combinados)	Análisis *post hoc* de VALUE (ambos brazos de tratamiento combinados)	Registro EAC (CLARIFY: 45 países)	Registro de atención primaria (Suecia)	Registro de hipertensión (Ontario, Canadá)	Estudio de evolución de historia clínica (ARIC)
Tamaño de la muestra	19.102 participantes	15.244 participantes	22.672 pacientes	187.106 pacientes	6.183 pacientes	11.565 participantes
Población de estudio	Pacientes con hipertensión y EAC; el 31%, diabéticos	Pacientes con hipertensión y riesgo de ECV elevado; el 46% sufría EAC	Pacientes con hipertensión y EAC estable; el 33%, diabéticos	Pacientes ambulatorios con diabetes de tipo 2 sin episodios CV previos	Pacientes ambulatorios en tratamiento con fármacos antihipertensivos; el 27%, diabéticos	El 28%, en tratamiento con fármacos antihipertensivos; el 8%, diabéticos
Edad media	66	67	65	60	76	57
Método de PA	PA oscilométrica en consulta (2 lecturas)	PA manual en consulta	PA manual en consulta	PA manual en consulta	PACA (media de 5 lecturas)	PA manual ambulatoria (cero aleatorio)
PA media previa (mmHg)	141/82	155/87	134/78	PAS 145	134/72	PAS 121
PAD alcanzada < 60 mmHg (%)	0	< 5	9	No publicada	10	9
¿Curva en J cardiaca diastólica?	Sin riesgo de IM extenso con PAD desde 85 hasta < 70 mmHg	Sin riesgo de IM extenso con PAD < 76 mmHg	Sí, con PAD de 60-69 mmHg +40% episodios CV +43% IM Con PAD < 60 mmHg +200% episodios CV +238% IM	No estudiada	Desconocida con PAD < 60 mmHg +31% episodios CV (CI/IM no publicados)	Sí (pero umbrales diferentes para hs-cTnT y episodios de CI) Con PAD 70-79 mmHg: −15% hs-cTnT (P = 0,004) +20 CI (P = 0,01) Con PAD 60-69 mmHg: −5% hs-cTnT (P = 0,005) +23% CI (P = 0,01) Con PAD < 60 mmHg: +46% hs-cTnT +49% CI
¿Curva en J cardiaca sistólica?	Sin riesgo de IM extenso con PAS entre 139 y < 120 mmHg	Sin riesgo de IM extenso con PAS < 131 mmHg	Sí, con PAS < 120 mmHg +156% episodios CV +48% IM	No, con PAS 110-119 mmHg −24% IM no mortal (P = 0,003) −18% ECV no mortal	Sí, con PAS < 110 mmHg +38% episodios CV	No

booksmedicos.org

booksmedicos.org

				(*P* = 0,002)		
¿Curva en J de volumen diastólico?	No Reducción progresiva del riesgo de ictus desde PAD 81 hasta < 70 mmHg	No Reducción progresiva del riesgo de ictus hasta PAD 60 mmHg	No	No estudiado	No estudiado	No
¿Curva en J de volumen sistólico?	No Reducción progresiva del riesgo de ictus con PAS entre 139 y < 120 mmHg	No Reducción progresiva del riesgo de ictus con PAS de 122 mmHg	No	No Con PAS 110-119 mmHg –16% ictus no mortal (*P* = 0,07) –15% ictus totales (*P* = 0,09)	No estudiado	No

CI, cardiopatía isquémica; *CV,* cardiovascular; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *ECV,* enfermedad cardiovascular; *hs-cTnT,* troponina T cardíaca de alta sensibilidad; *IM,* infarto de miocardio; *NS,* no significativo; *PAD,* presión arterial diastólica; *PAS,* presión arterial sistólica.

ONTARGET, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; *VALUE,* Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

Tabla 3-11

Ensayos clínicos aleatorizados sobre hipertensión organizados por gradiente de riesgo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ENSAYO CLÍNICO	GRUPO DE TRATAMIENTO	GRUPO DE COMPARACIÓN	PAS PREVIA EN EL GRUPO DE TRATAMIENTO (mmHg)	PAS ALCANZADA EN EL GRUPO DE TRATAMIENTO (mmHg)	DIF. DE PAS EN EL GRUPO (mmHg)	DESENLACES
Pacientes con prehipertensión						
TROPHY	ARA	Placebo	134	134	−2	−12% de hipertensión ocasional (*P* < 0,001)
Personas con riesgo intermedio sin ECV						
HOPE 3	ARA + D	Placebo	138	128	−6	Diferencia NS en episodios CV
Pacientes hipertensos en general						
FEVER	BCC + D	D + placebo	159	137	−4	−27% episodios CV (*P* < 0,001)
ELSA	BCC + D	BB + D	162	142	0	Diferencia NS en episodios CV
NORDIL	BCC (DLTZ) + IECA	BB + D	174	154	−3	Diferencia NS en episodios CV (*P* = 0,04)
CAPPP	IECA (captopril)	BB + D	162	152	+3	+5% episodios CV (*P* = NS)
CONVINCE	BCC (verapamilo) + D	BB + D	150	136	0	Diferencia NS en episodios CV
VALUE	BCC + D	ARA + D	156	139	−2	−3% episodios CV (*P* = NS)
ASCOT	IECA + BCC	BB + D	164	137	−3	−16% episodios CV (*P* < 0,001)
ACCOMPLISH	IECA + BCC	IECA + D	145	132	−1	−21% episodios CV (*P* < 0,001)
ALLHAT	D + BB	IECA + BB	145	134	−1	Diferencia NS en episodios CV
ALLHAT	D + BB	BCC + BB	145	134	−1	Diferencia NS en episodios CV
ONTARGET	IECA + ARA	IECA o ARA	142	132	−2	Diferencia NS en episodios CV, +175% hipotensión (*P* < 0,001), +58% alteración renal (*P* < 0,001)
Hipertensión en pacientes de edad avanzada						
HYVET	IECA + D	Placebo	173	145	−15	−34% episodios CV (*P* < 0,001)
SCOPE	ARA + D	D + placebo	166	144	−3,2	−28% ictus no mortales (*P* = 0,04)
SHEP	BB + D	Placebo	171	145	−13	−36% ictus (*P* < 0,001)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SPRINT (edad ≥ 75 años)	Tto. más intensivo (fármacos)	Tto. menos intensivo (fármacos)	142	123	—	—
SystEur	IECA + BCC	Placebo	174	151	−10	−31% episodios CV ($P < 0,001$)
SystChina	IECA + BCC	Placebo	170	159	−9	−37% episodios CV ($P < 0,004$)
Coope y Warrender	BB + D	Placebo	196	178	−18	−42% ictus ($P < 0,03$)
STOP	BB + D	Placebo	195	167	−20	−40% episodios CV ($P < 0,003$)
STOP 2	IECA o BCC	BB + D	194	159	0	Diferencia NS en episodios CV
Hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda						
LIFE	ARA + D	BB + D	176	146	−2	−37% mortalidad CV ($P = 0,03$)
Hipertensión en pacientes con diabetes mellitus						
ADVANCE	IECA + D	Placebo	145	139	−6	−18% episodios CV ($P < 0,03$)
ALTITUDE	DRI + IECA o ARA	Placebo + IECA o ARA	137	139	−1	Diferencias NS en episodios CV + renales; +34% hiperpotasemia ($P < 0,001$); +46% hipotensión ($P < 0,001$)
ACCORD	Tto. más intensivo (3,4 fármacos)	Tto. menos intensivo (2,1 fármacos)	139	119	−14	Diferencias NS en episodios CV + renales; −41% ictus ($P = 0,03$)
Hipertensión en pacientes con elevado riesgo CV sin diabetes						
SPRINT	Más intenso (3 fármacos)	Menos intenso (1,9 fármacos)	140	121	−15	Suspendido precozmente debido a −25% episodios CV ($P < 0,0001$); −27% mortalidad por todas las causas ($P = 0,003$); −43% mortalidad CV ($P = 0,005$)
Hipertensión en pacientes con nefropatía diabética						
IDNT	ARA	Placebo	160	140	−3	−20% alteraciones renales ($P < 0,001$)
IDNT	ARA	BCC	160	140	0	−23% alteraciones renales ($P = 0,006$)
RENAAL	ARA	Placebo	152	140	−3	−16% alteraciones renales ($P =$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

						0,02)
Hipertensión en pacientes no diabéticos con enfermedad renal crónica						
AASK	IECA + D + BA	BB + D + BA	151	135	−1	−22% alteraciones renales (*P* = 0,04)
AASK	IECA + D + BA	BCC + D + BA	151	135	+1	−38% alteraciones renales (*P* = 0,004)
REIN	IECA	Placebo	150	145	+1	−56% deterioro renal (*P* = 0,03)
Reducción de presión arterial para la prevención secundaria de episodios coronarios						
INVEST	BCC (verapamilo) + IECA	BB + D	150	132	0	Diferencias NS en episodios CV
Reducción de presión arterial para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares						
SPS3	2,4 fármacos	1,8 fármacos				
PROGRESS	IECA + D	Placebo	149	133	−12	−43% ictus (*P* < 0,001)
PROGRESS	IECA	Placebo	147	140	−5	Diferencias NS en episodios de ictus
PROFESS	ARA	Placebo	144	136	−4	Diferencias NS en episodios de ictus

BA, bloqueante α; *BB,* bloqueante β; *DIF.,* diferencia en la reducción de la PAS entre el grupo de tratamiento experimental y el grupo de comparación; *DLTZ,* diltiacem; *NS,* no significativo.

AASK, African American Study of Kidney Disease; *ACCOMPLISH,* Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; *ACCORD,* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; *ADVANCE,* Action in Diabetes in Vascular Disease Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation; *ALTITUDE,* Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiorenal Endpoints; *ALLHAT,* Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; *ASCOT,* AngloScandinavian Outcomes Trial; *CAPPP,* Captopril Prevention Project; *CONVINCE,* Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints; *ELSA,* European Lacidipine Study on Atherosclerosis; *FEVER,* Felodipine Event Reduction; *HYVET,* Hypertension in the Very Elderly Trial; *IDNT,* Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes; *INVEST,* International Verapamil Trandolapril Study; *LIFE,* Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension; *NORDIL,* Nordic Diltiazem; *ONTARGET,* Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; *PROFESS,* Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes; *PROGRESS,* Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; *REIN,* Ramipril Efficacy in Nephropathy; *RENAAL,* Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan; *SCOPE,* Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; *SHEP,* Systolic Hypertension in the Elderly Program; *SPRINT,* Systolic Blood Pressure Intervention Trial; *SPS3,* Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes; *STOP,* Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; *STOP-2,* Second Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; *SystChina,* Systolic Hypertension in China; *SystEur,* Systolic Hypertension in Europe; *TROPHY,* Trial of Preventing Hypertension; *VALUE,* Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

Cuánto disminuir la presión arterial

Una considerable controversia actual rodea el valor del umbral óptimo de PAS para iniciar la terapia farmacológica y el valor objetivo de PA ideal que se debe lograr.[84,85] Los datos epidemiológicos establecen que el riesgo CV comienza a aumentar con una PA superior a 110/70 mmHg (**v. capítulo 2**), un valor muy inferior a cualquier umbral actualmente recomendado para el inicio de la medicación para la disminución de la PA. Sin embargo, en la mayoría de los EAC sobre hipertensión publicados antes del año 2014, el grupo de tratamiento activo nunca alcanzó una PAS media menor de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

140 mmHg y en los pacientes de edad avanzada rara vez lograron una PAS menor de 150. La mayoría de estos EAC se diseñaron para comparar un fármaco nuevo con otro antiguo o para comparar diferentes clases de fármacos, no para comparar objetivos de tratamiento más intensivos frente a menos intensivos. Fundamentado en las pruebas disponibles y con el problema de que el tratamiento excesivo de la PA alta en pacientes de edad avanzada podría causar hipotensión ortostática sintomática con caídas perjudiciales, el informe JNC 8 del año 2014[8] relajó los umbrales de tratamiento recomendados para pacientes hipertensos de 60 años o mayor edad desde 140/90 hasta 150/90 mmHg. Basado principalmente en los resultados del ensayo clínico del año 2010 Action to Control Risk in Diabetes (ACCORD),[86] este informe también relajó el umbral de tratamiento recomendado para los pacientes diabéticos desde 130/80 hasta 140/90 mmHg. Posteriormente, nuevos ensayos clínicos han abordado este tema (**v. tabla 3-8**), al igual que los metaanálisis recientes (**tabla 3-9**) y estudios observacionales (**tabla 3-10**). Con los nuevos datos revisados a continuación, algunos, aunque no todos, los grupos de expertos han comenzado a respaldar un tratamiento más intensivo de la hipertensión en grupos seleccionados de pacientes de alto riesgo (**v. tablas 18-2 y 18-3**).

Ensayos clínicos recientes

En la **tabla 3-8** se comparan los resultados de la terapia farmacológica antihipertensiva más intensiva frente a menos intensiva en el ACCORD y posteriores ensayos clínicos importantes. El ACCORD tenía poca potencia estadística con episodios CV menores de lo esperado para pacientes con diabetes de tipo 2;[86] sin embargo, hubo una reducción significativa del riesgo relativo de ictus (**fig. 3-4**).[86] Posteriormente, en los años 2015-2016, la publicación del Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)[87,88] desafió directamente la recomendación de 2014 de relajar el objetivo de tratamiento de la PA en pacientes de edad avanzada, al menos en pacientes no diabéticos con puntuaciones de riesgo CV elevadas pero sin accidente cerebrovascular previo, IC previa o ERC avanzada. Con el doble del tamaño de la muestra del ACCORD, el SPRINT tenía suficiente potencia para el criterio de valoración CV primario compuesto y se detuvo precozmente debido a una reducción del 27% de la mortalidad del grupo general (**fig. 3-5**)[87] y a una reducción del 33% en aquellos con 75 años o mayor edad.[88] En el análisis de subgrupos, todas las estimaciones puntuales muestran aproximadamente una reducción del 25% en los episodios CV con la terapia intensiva, pero los intervalos de confianza del 95% cruzan la línea de identidad en varios subgrupos importantes, como mujeres, personas de raza negra o pacientes con antecedentes de enfermedad CV o ERC previa (**v. fig. 3-5**).[87] Debido a que cada uno de estos subgrupos abarcaba aproximadamente el 30% de la cohorte total, la falta de un efecto de intervención estadísticamente significativo puede ser causada por el tamaño de muestra

booksmedicos.org

booksmedicos.org

del subgrupo. La falta de un efecto de intervención estadísticamente significativo para el accidente cerebrovascular o el infarto de miocardio (IM), otra limitación del SPRINT,[84] también puede ser resultado de la potencia estadística. En desafío directo contra la directriz del año 2014, la mayor reducción del riesgo se produjo en pacientes de 75 años y mayor edad (**v. tabla 3-8**) y en aquellos con PAS previa de 132 mmHg o mayor (**v. fig. 3-5**). La terapia intensiva no aumentó las tasas de hipotensión ortostática sintomática, caídas perjudiciales o síndrome coronario agudo, incluso en personas de 75 años o mayor edad.

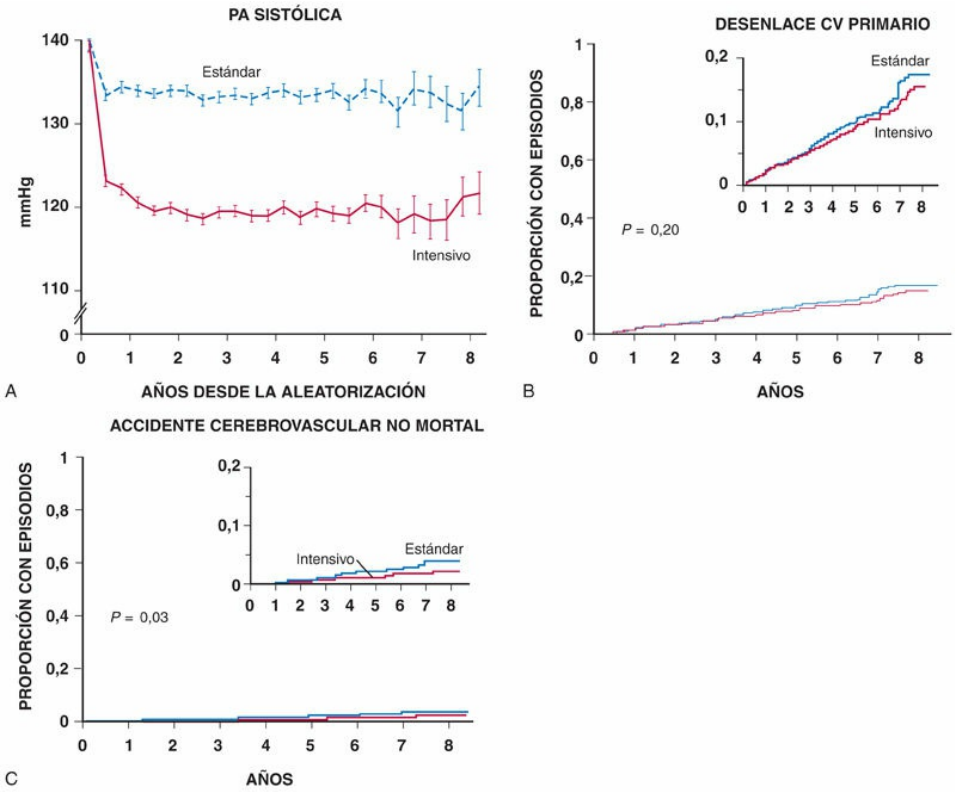
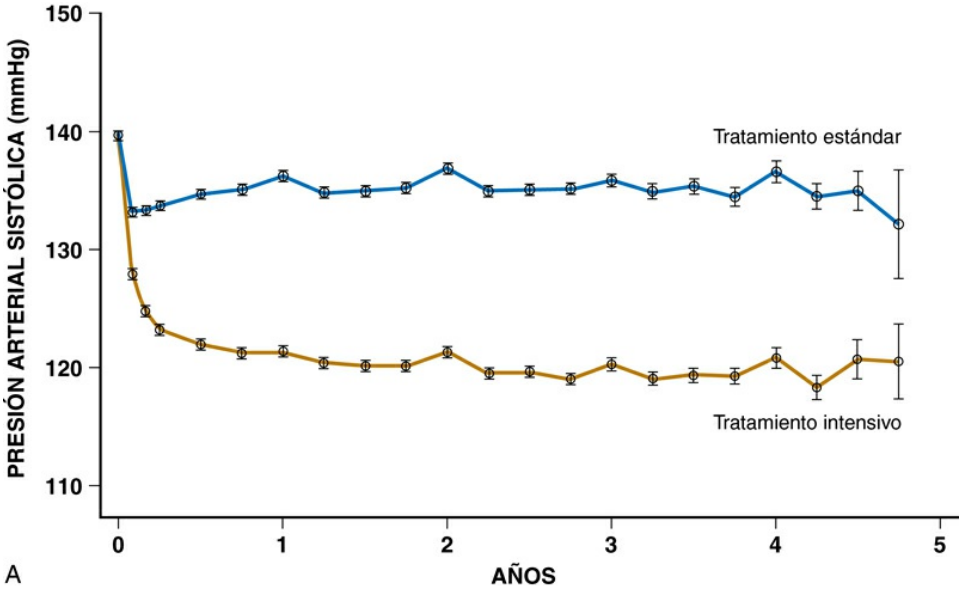


FIGURA 3-4 Principales resultados del estudio ACCORD. **A.** Se muestran los valores de presión arterial *(PA)* sistólica con tratamiento estándar e intensivo, junto con los correspondientes análisis de Kaplan-Meier para **B,** el desenlace cardiovascular (CV) primario (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o mortalidad CV), y **C,** accidente cerebrovascular no mortal. Las *inserciones* muestran versiones en primer plano de los gráficos de cada panel. (Tomado de Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1575.)

booksmedicos.org

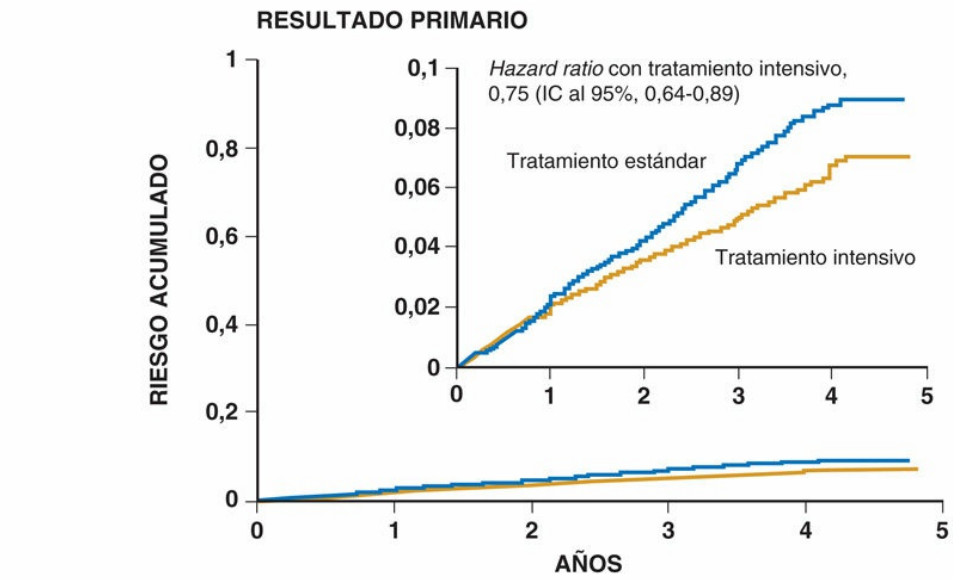
booksmedicos.org



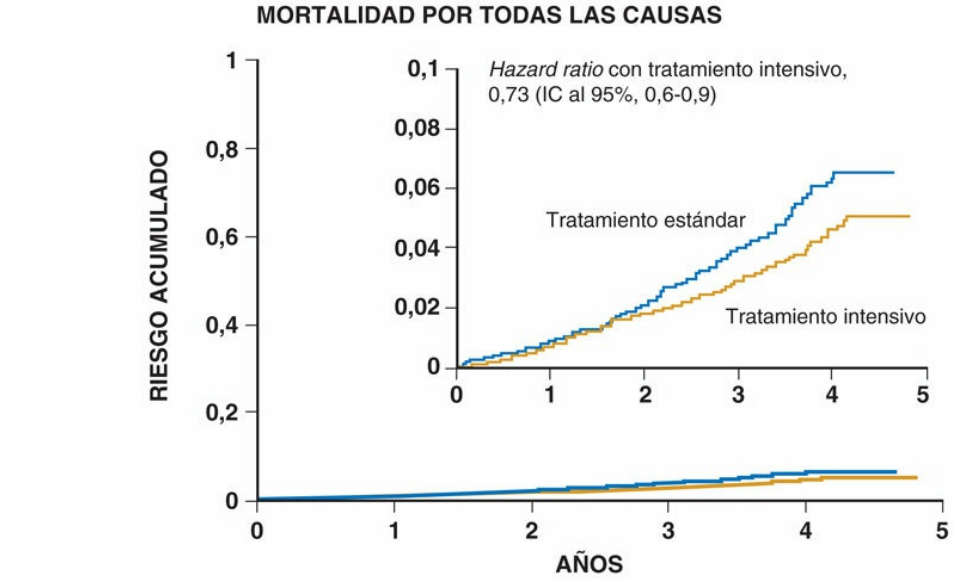
A

booksmedicos.org

booksmedicos.org



N.º con riesgo					
Tratamiento estándar	4.683	4.437	4.228	2.829	721
Tratamiento intensivo	4.678	4.436	4.256	2.900	779



N.º con riesgo					
Tratamiento estándar	4.683	4.528	4.383	2.998	789
Tratamiento intensivo	4.678	4.516	4.390	3.016	807

B

booksmedicos.org

booksmedicos.org

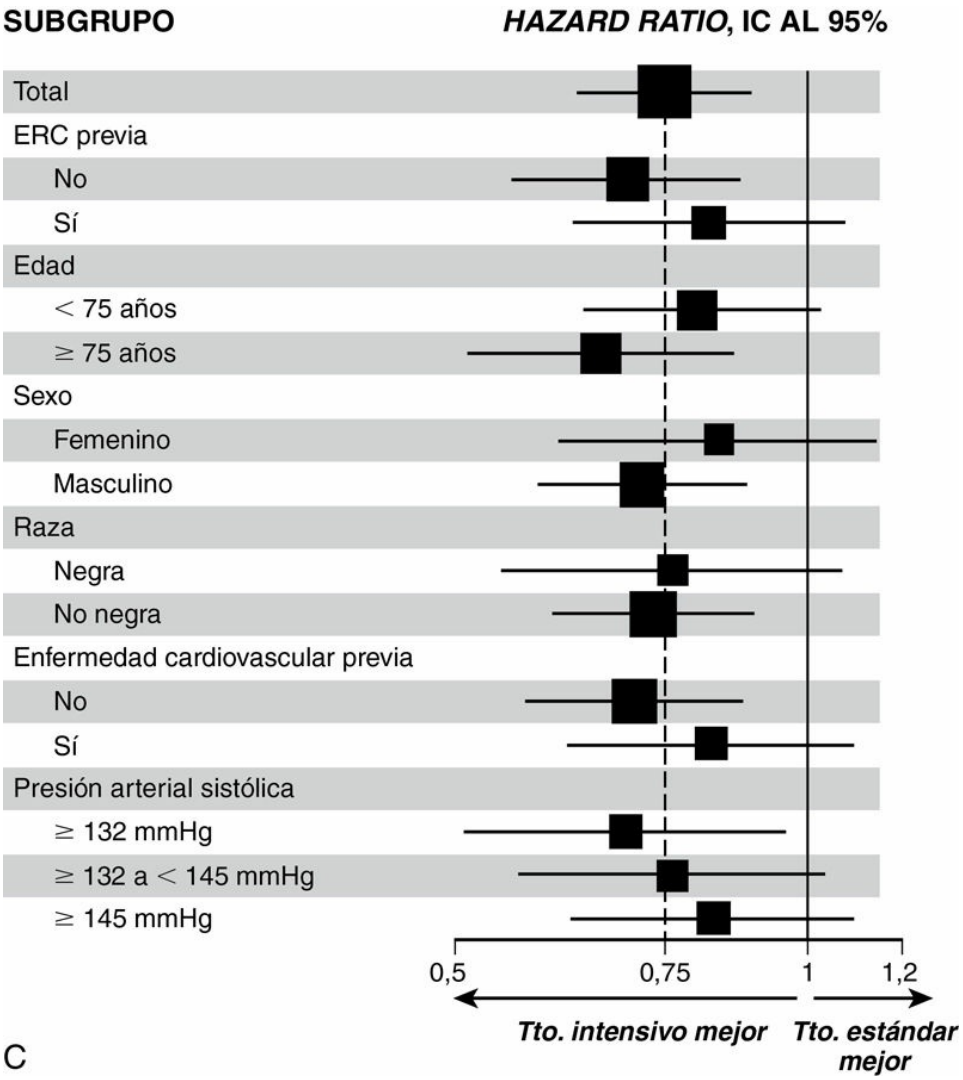


FIGURA 3-5 Principales resultados del SPRINT. **A.** Se muestran los valores de presión arterial sistólica alcanzados con el tratamiento estándar y el intensivo, junto con los análisis de Kaplan-Meier correspondientes de **B,** el desenlace primario (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no moral, o mortalidad por causas CV) y la mortalidad por todas las causas (las *inserciones* muestran versiones en primer plano de los gráficos), y **C,** diagrama de bosque de los resultados primarios en función del subgrupo; *IC,* intervalo de confianza; *ERC,* enfermedad renal crónica. (Tomado de The SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK et al.: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373(22):2103-16.)

Sin embargo, los beneficios de la terapia intensiva tenían un precio: mayores tasas de acontecimientos adversos, como hiponatremia, hipopotasemia, hipotensión y lesión renal aguda (LRA), todos los cuales pueden estar relacionados con el tratamiento combinado con el ARA más potente (azilsartán) y el diurético tiacídico más potente (CTD). Además, los resultados del SPRINT no se aplican directamente a los pacientes excluidos del ensayo clínico: pacientes diabéticos, aquellos con puntuaciones de riesgo CV bajas o intermedias, pacientes de edad avanzada institucionalizados, o aquellos con ERC avanzada o con IC o accidente cerebrovascular previos. En este sentido, el ensayo clínico Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) comparó la terapia menos intensiva con la más intensiva para

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares en pacientes con infartos lacunares.[89] Este estudio probablemente con poca potencia estadística dio lugar a resultados equívocos, excepto por un efecto positivo sobre los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (**v. tabla 3-8**).

El SPRINT también se ha comparado con el ensayo clínico sobre PA Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 3 (**v. tabla 3-8**), que utilizó un programa de PA con dosis fija ligera de candesartán (16 mg/día) más HCTZ (12,5 mg/día) frente a placebo. HOPE-3 no fue un ensayo clínico sobre hipertensión en sí: los pacientes presentaban puntuaciones intermedias de riesgo CV, sin enfermedad CV previa y solamente un tercio presentaba hipertensión.[90] La dosis de candesartán era la mitad de la máxima y la reducción de 6 mmHg de la PAS en el grupo de tratamiento activo representa una sobreestimación de la reducción de la PA realmente alcanzada porque, como se mostró anteriormente en la **figura 3-2**, el efecto de disminución de la PA de 12,5 mg cada mañana de HCTZ desaparece por la tarde y no hay efecto sobre la hipertensión nocturna.[67]

Cuando la eficacia comparativa de los objetivos de tratamiento de PA más intensivos frente a menos intensivos es el criterio de valoración principal de un ensayo clínico, la precisión de la medición de la PA es una consideración clave. Aunque el HOPE-3 y el SPS3 dependieron de mediciones de PA casuales en la consulta, y el ACCORD midió la PA en la consulta con un monitor oscilométrico, solamente el SPRINT utilizó la presión arterial en consulta automática (PACA; **v. capítulo 2**), en un esfuerzo por minimizar la reacción (de alerta) de «bata blanca» que afecta a la medición convencional de la PA en la consulta.[87] Con el paciente desatendido en la sala de exploraciones durante 5 min, un monitor automático tomó tres lecturas (una por minuto), que se promediaron. Las lecturas de la PACA son al menos 5/5 mmHg menores que las lecturas de la consulta convencional, pero este enfoque no elimina por completo la reacción de bata blanca.[11] Además, una pauta de medicación que corrige la PACA del paciente puede dejar sin corregir la hipertensión ambulatoria y nocturna. Como tal, la falta de MAPA es una limitación clave del SPRINT (y de la mayor parte de los demás ensayos clínicos sobre hipertensión). La medicación antihipertensiva convierte la hipertensión no controlada en hipertensión ambulatoria/nocturna enmascarada en hasta el 40 al 70% de los pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2, aquellos con ERC y aquellos de raza/etnia negra no hispana (**v. capítulo 2**).[91] Debido a que un número desconocido de pacientes en estos ensayos clínicos fueron tratados en exceso o de forma insuficiente, se subestimó el beneficio óptimo del tratamiento.

Metaanálisis recientes

Varios metaanálisis recientes compararon los beneficios del tratamiento farmacológico para la PA más intensivo frente al menos intensivo al incluir EAC que reclutaron pacientes hipertensos con enfermedades coexistentes que

booksmedicos.org

booksmedicos.org

constituían criterios de exclusión en el SPRINT: diabetes, accidente cerebrovascular previo y ERC avanzada (**v. tabla 3-9**). Los metaanálisis presentan posibles sesgos inherentes relacionados con los EAC que los autores eligieron incluir y excluir. Sin embargo, los resultados de estos análisis independientes respaldan y amplían los resultados del SPRINT de forma importante. Los análisis que incluyeron EAC de pacientes diabéticos y no diabéticos generalmente señalan que los beneficios de la terapia más intensiva de disminución de la PA se aplican no solo al criterio de valoración final compuesto de episodios CV sino también a los componentes separados de accidente cerebrovascular e IM.[92,93] Sin embargo, el beneficio de una terapia más intensiva no parece aplicarse a la enfermedad renal terminal (ERT), con lo que surge la posibilidad de que en algunos pacientes el valor óptimo de PAS para preservar la función renal sea mayor que para prevenir el IM y el accidente cerebrovascular.[93] Los análisis que incluyeron EAC de pacientes diabéticos exclusivamente[94,95] indican que para pacientes con diabetes de tipo 2 el objetivo de tratamiento de la recomendación del año 2014 de una PAS de 130-140 mmHg proporciona una protección óptima contra la mortalidad CV, el IM y la ERT, mientras que el objetivo de tratamiento más intensivo de PAS en consulta menor de 130 mmHg proporciona menos protección contra esos desenlaces e incluso puede ser nocivo, al mismo tiempo que proporciona una mejor protección contra el accidente cerebrovascular y la retinopatía.[95] Por el contrario, un nuevo estudio de registro sueco a gran escala indica que el logro de una PAS de 110 a 119 mmHg proporciona una protección CV óptima en pacientes con diabetes de tipo 2 (v. más adelante).[96]

Estudios observacionales recientes sobre la hipótesis de la curva en J cardíaca

Varios estudios observacionales nuevos han reavivado el debate sobre la hipótesis de la curva en J (**v. tabla 3-10**). Esta hipótesis sostiene que la reducción intensiva de la presión arterial diastólica (PAD) –presión de perfusión coronaria– puede causar una perfusión coronaria insuficiente y provocar isquemia miocárdica, IM y el fallecimiento, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva e HVI.[97] Aunque obviamente una PAD de 0 es letal, la pregunta es: «¿la reducción de la PAD hasta los valores alcanzados rutinariamente en la práctica ambulatoria provoca isquemia miocárdica?» La declaración científica de ACC/AHA/ASH del año 2015 sobre el tratamiento de la hipertensión en pacientes con enfermedad arterial coronaria relajó el objetivo de tratamiento recomendado de PA en consulta menor de 130/80 mmHg hasta menor de 140/90 mmHg.[14] Los autores se arriesgaron a decir que el objetivo de disminución de PA en consulta recomendado anteriormente menor de 130/80 puede ser adecuado en algunos pacientes con enfermedad arterial coronaria o equivalentes de riesgo de esta. También advirtieron que la reducción excesiva de la PAD por

booksmedicos.org

booksmedicos.org

debajo de 60 mmHg puede precipitar isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable mayores de 60 años o en diabéticos.

Los estudios observacionales posteriores apoyan y contradicen la hipótesis de la curva en J y plantean problemas de causalidad inversa: las enfermedades coexistentes (p. ej., cáncer avanzado) o la hipertensión sistólica aislada (que a su vez conlleva un elevado riesgo CV) pueden haber causado la PAD baja. Debido a que el flujo sanguíneo hacia delante en las arterias coronarias epicárdicas ocurre solo durante la diástole (una característica única de la circulación coronaria debido a la compresión sistólica), la hipótesis también sostiene que no existe una «curva en J» cardíaca para la reducción de la PAS ni una curva en J diastólica selectiva para el riesgo de accidente cerebrovascular. De hecho, ninguno de los estudios recientes de la **tabla 3-10** demostró ninguna curva en J para el accidente cerebrovascular.

De los dos estudios limitados a los pacientes con EAC establecida, el análisis *post hoc* del amplio estudio ONTARGET no encontró la curva en J cardíaca,[98] mientras que el igualmente amplio estudio CLARIFY Registry encontró una curva en J cardíaca de la PAD (< 70 mmHg) y de PAS (< 120 mmHg) (**fig. 3-6**).[99] En el estudio del registro sueco mencionado anteriormente, de más de 186.000 pacientes con diabetes de tipo 2 y sin episodios CV previos, tanto el riesgo de IM como el de ictus disminuyeron progresivamente con una PAS tan baja como de 110 a 119 mmHg; la PAD no se publicó, aunque los pacientes con una edad media de 60 años presentan una PAD baja debido a hipertensión sistólica aislada (**fig. 3-7**).[96] El análisis *post hoc* del ensayo clínico Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) no encontró curva en J diastólica en pacientes con o sin EAC previa.[100] Por el contrario, el análisis *post hoc* de la cohorte ARIC, que también incluyó pacientes con o sin EAC, encontró una curva en J diastólica cardíaca específica para la troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) (**fig. 3-8**) y para episodios de cardiopatía isquémica (CI) y mortalidad.[101] Sin embargo, la PAD de 70 a 79 mmHg se asoció con un aumento del riesgo de CI, pero con una concentración reducida del biomarcador de lesión miocárdica, que aumentó solamente con una PAD menor de 60 mmHg. Debido a que solo el 28% de la cohorte estaba en tratamiento por hipertensión, la lesión miocárdica inducida por el tratamiento no puede distinguirse de otras causas. En un estudio canadiense de registro de la PACA comunitaria, el riesgo compuesto de episodios CV fue menor con PAD de 60 a 69 mmHg o PAS de 110 a 119 mmHg durante el tratamiento, y posteriormente aumentó con una PAD menor de 60 o PAS menor de 110, lo que indica una curva en J diastólica y otra sistólica.[102] Los resultados mixtos de estos estudios y de estudios observacionales previos pueden deberse en parte a la disminución del tamaño de la muestra de valores cruciales importantes de PAD menor de 60 a 70 mmHg (**v. fig. 3-8**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

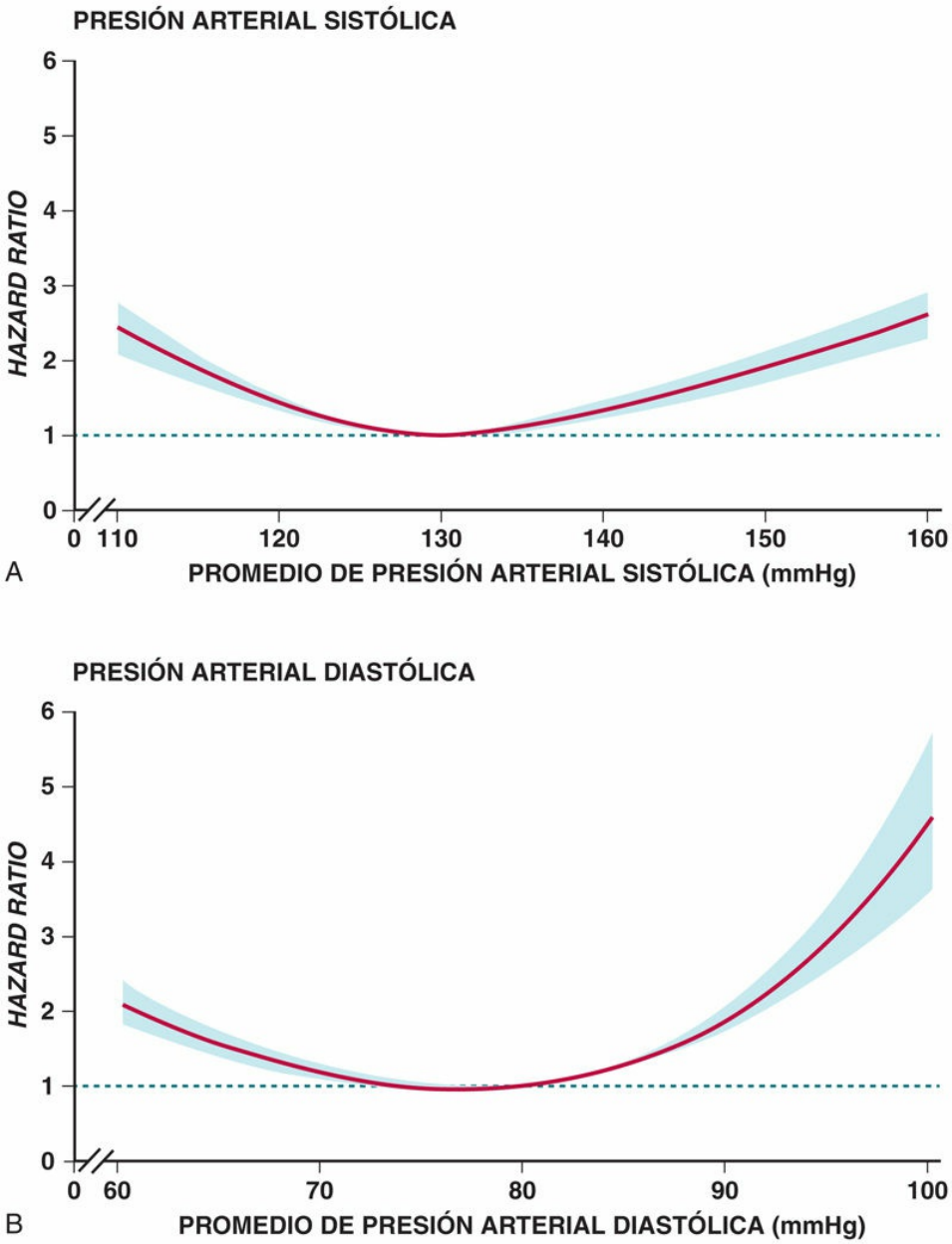


FIGURA 3-6 Datos procedentes del estudio de 22.672 pacientes con enfermedad coronaria estable del registro CLARIFY; pacientes de 45 países fueron tratados de hipertensión. Los gráficos trazan el resultado primario (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) frente a la media de presión arterial sistólica **(A)** o diastólica **(B)** como *splines*. Estos análisis se ajustaron usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox que representaba numerosos factores de riesgo y tratamientos farmacológicos. (Tomado de Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. Lancet 2016;S0140-6736(16)31326-5.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

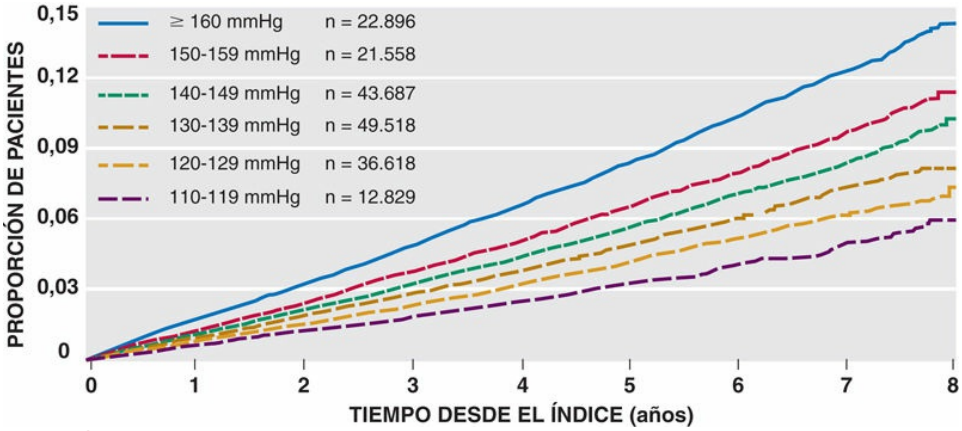


FIGURA 3-7 Análisis de Kaplan-Meier de episodios cardiovasculares no mortales, que muestra la proporción de pacientes con episodios (compuesto de infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular) estratificado por diferentes niveles de la presión sistólica alcanzada. (Tomado de Adamsson Eryd S, Gudbjornsdottir S, Manhem K, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. BMJ 2016;254:i4070.)

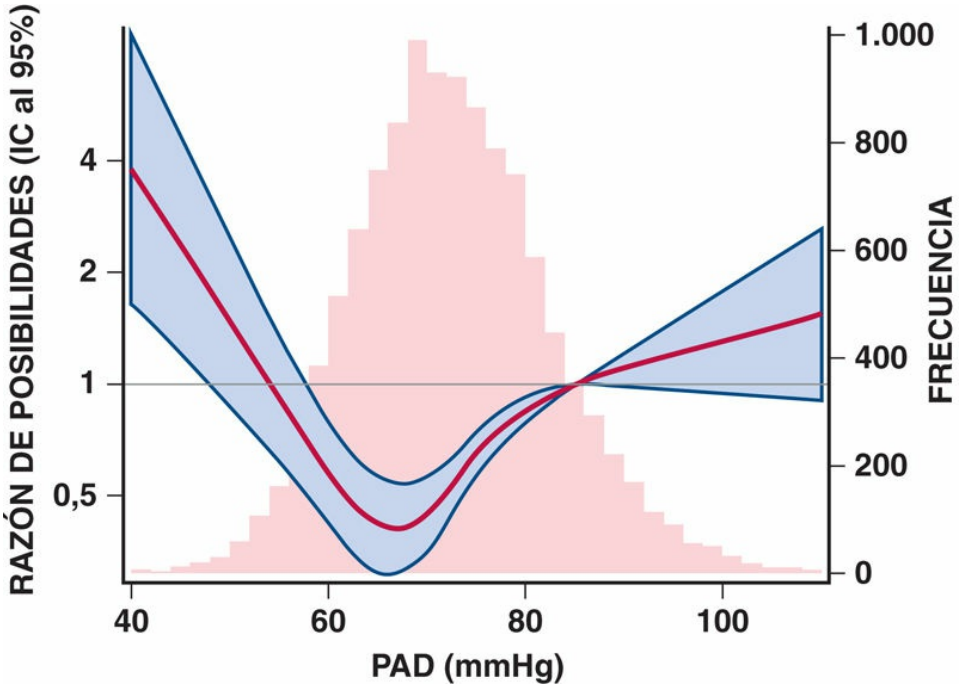


FIGURA 3-8 Cuando la presión arterial diastólica *(PAD)* fue inferior a 65 mmHg, surgía una relación lineal inversa entre la PAD y la troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) cuando se modelaba la PAD de forma continua utilizando *splines* lineales. La razón de posibilidades se ajustó por edad (años), raza, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, PA sistólica, uso de fármacos para la hipertensión, diabetes diagnosticada, colesterol de lipoproteínas de baja y alta densidad, triglicéridos, uso actual de fármacos para reducir el colesterol y tasa estimada de filtración glomerular. La *spline* cúbica restringida proporcionó probabilidades de elevación de la hs-cTnT (14 ng/l) con un histograma de distribución de fondo de la PAD basal. Frecuencia de 1/4 del número de participantes en cada punto en el histograma de fondo. El *área sombreada* alrededor de la línea de regresión representa el intervalo de confianza *(IC)* al 95%. (Tomado de McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, et al.: Diastolic blood

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. J Am Coll Cardiol 2016;68:1717.)

Las pruebas más directas en contra de la hipótesis de la curva en J cardíaca es que los dos EAC principales que compararon el tratamiento antihipertensivo más intensivo frente al menos intensivo (SPRINT y ACCORD) no demostraron pruebas de la curva en J cardíaca, al menos cuando el tratamiento intensivo logró una PAS media de 120 mmHg.[86,87] Las reducciones asociadas de la PAD no se publicaron en las principales publicaciones de resultados. Además, el concepto de la curva J cardíaca estrictamente diastólica es parcialmente defectuoso: mientras que el flujo en las arterias coronarias epicárdicas se produce principalmente durante la diástole, el flujo sanguíneo dentro del miocardio (en microvasos de nutrientes intramiocárdicos) ocurre a lo largo de todo el ciclo cardíaco.[103]

Por tanto, aunque se recomienda una reducción prudente de la PA en pacientes con estenosis coronaria crítica o aquellos con ERC (especialmente en casos de diabetes de larga duración), el tratamiento insuficiente de la hipertensión en lugar del tratamiento excesivo es mucho más frecuente en la práctica médica ambulatoria, con oportunidades perdidas de prevención innecesarias de IM, ictus y otras complicaciones hipertensivas.

Qué fármacos para qué pacientes

Pacientes con prehipertensión

La prehipertensión puede preceder al estadio 1 de la hipertensión y predice un aumento del riesgo CV. Los resultados del Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) señalan que el tratamiento farmacológico de la prehipertensión con un ARA –junto con asesoramiento de cambio del estilo de vida– puede retrasar el estadio 1 de la hipertensión.[104]

Pacientes hipertensos en general

En los EAC, las diferencias grupales en las tasas de episodios CV se explican en gran parte por las diferencias de grupos pequeños en la reducción de la PAS (carga hemodinámica) en lugar de la clase de fármaco, con tres salvedades. En primer lugar, los β-bloqueantes proporcionan menos protección contra el accidente cerebrovascular y los BCC más protección contra el accidente cerebrovascular que otros fármacos. En segundo lugar, la combinación de un IECA (o ARA) y un BCC es una excelente opción para iniciar el tratamiento de la hipertensión, ya que previene mejor los episodios CV que la combinación de β-bloqueante/diurético tiacídico en ASCOT[54] y que la combinación IECA/HCTZ en el ensayo clínico ACCOMPLISH,[55] con la salvedad de que la indapamida o la clortalidona (CTD) probablemente hubieran proporcionado una mejor protección CV que la HCTZ utilizada en ACCOMPLISH. Los BCC son mejor tolerados y evitan el coste metabólico de las tiacidas, como la hiponatremia, la hipopotasemia, el agravamiento de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

intolerancia a la glucosa, el aumento del contenido de triglicéridos hepáticos y la gota. Sin embargo, la recomendación científica del año 2013 de la AHA/ACC/CDC[7] y las directrices sobre hipertensión canadienses de 2016[11] todavía resaltan el tratamiento basado en tiacidas, ya que consideran que las pruebas totales son mayores que con cualquier otra clase de fármacos. En tercer lugar, ONTARGET demostró que el «bloqueo dual del SRA» es peligroso, ya que el tratamiento combinado de un IECA y un ARA (ramipril más telmisartán) no tiene ninguna ventaja de resultados CV sobre la monoterapia con cualquiera de los fármacos,[56] pero provoca hipotensión más sintomática y mayor alteración renal.[58]

Hipertensión sistólica en pacientes de edad avanzada

La mayor parte de los pacientes hipertensos tienen más de 65 años y presentan hipertensión sistólica aislada (**v. capítulo 2**). Seis ensayos clínicos controlados con placebo han proporcionado pruebas inequívocas de que cualquier régimen de reducción de la PA reduce los episodios CV en pacientes hipertensos de edad avanzada (**v. tabla 3-11**). La edad media de los pacientes al inicio del estudio varió entre 70 y 76 años, excepto en el Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), en el que todos los pacientes tenían 80 años o más.[69] Los beneficios del tratamiento son un menor número de episodios coronarios, accidentes cerebrovasculares, episodios de IC y fallecimientos.[57] Sin embargo, la intensidad de la reducción de la PA en pacientes de edad avanzada debe sopesarse frente al aumento del riesgo de hipotensión, que puede precipitar caídas y episodios isquémicos. En SPRINT, los pacientes de 75 años o de mayor edad presentaron una gran reducción de los episodios CV y de la mortalidad sin ningún aumento de las caídas con una reducción intensiva de la PACA sistólica hasta un valor promedio de 124 mmHg, independientemente de la fragilidad, medida por la velocidad de la marcha.[88] Estos resultados no se aplican a los ingresados en residencias de ancianos. Perindopril e indapamida fueron los fármacos utilizados en HYVET; el amlodipino, el azilsartán y la CTD se usaron con mayor frecuencia en el SPRINT.

Las directrices de la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC) de 2013 y las directrices sobre hipertensión canadienses y australianas del año 2016 ponen mucho más énfasis que cualquier directriz estadounidense en el control domiciliario y ambulatorio de la PA para la toma de decisiones clínicas (**v. capítulo 18**).[6,11,12] Según los datos de registro de la International Database on Ambulatory BP in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) de 11 países, el control de la PA ambulatorio y domiciliario debe ser habitual en personas hipertensas de edad avanzada; debido a que la hipertensión de bata blanca (solo en la consulta) y la hipertensión enmascarada (fuera de la consulta) son tan comunes en los adultos de edad avanzada que las lecturas convencionales de la PA solo facilitarán el sobretratamiento o el tratamiento insuficiente de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hipertensión en tres de cada cuatro pacientes.[91] Del mismo modo, el Masked Hypertension Study reciente indica que uno de cada ocho adultos en EE. UU. –17 millones de personas– y una de cada tres personas de edad mayor o igual a 75 años tienen hipertensión enmascarada.[105] Además, el control ambulatorio es clave para detectar la *hipotensión posprandial* y la *hipotensión ortostática,* que son comunes en pacientes hipertensos de edad avanzada (**fig. 3-9**). El tratamiento de la hipotensión posprandial es un desafío. Las estrategias útiles involucran comidas frecuentes pequeñas y pobres en hidratos de carbono, cafeína en las comidas y una ingesta de sal liberal. Si estas estrategias no farmacológicas resultan insuficientes, se puede añadir fludrocortisona, pero a menudo causa o empeora la hipertensión en decúbito supino, que puede controlarse mediante la elevación de la cabecera de la cama (con bloques de cemento de 15 cm para producir un ángulo de inclinación de 30° de la cabecera) y una dosis baja de un ARA de acción corta (losartán, 25-50 mg) al acostarse.[106] Las pruebas son insuficientes como para recomendar el uso de midodrina, un agonista α-adrenérgico, para la hipotensión ortostática, mientras que las pruebas recientes indican que las prendas de compresión abdominal y la droxidopa son los métodos más eficaces y seguros para el tratamiento de la hipotensión ortostática grave.[107-109]

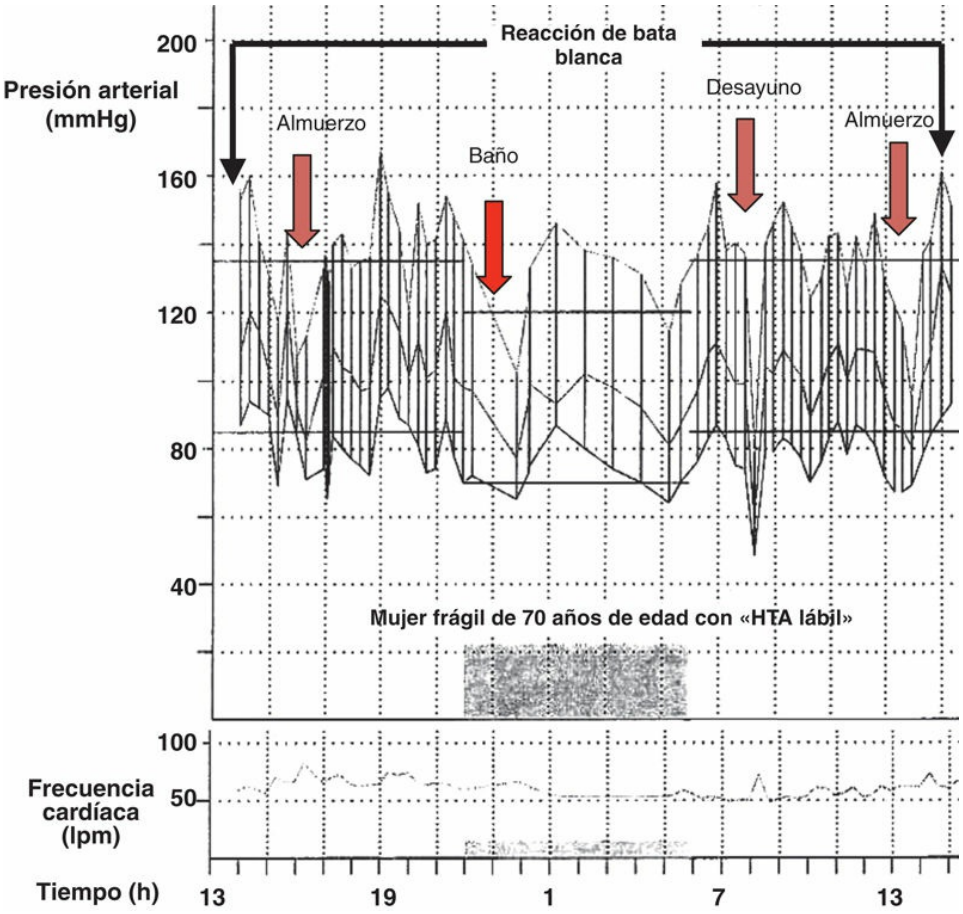


FIGURA 3-9 Hipotensión posprandial y ortostática demostrada mediante

booksmedicos.org

monitorización ambulatoria de la presión arterial (PA). La grabación ambulatoria de la PA de 24 h procede de una mujer de 70 años, frágil, remitida para la evaluación de hipertensión lábil y sensación de mareo. Las *flechas rojas* muestran episodios repetidos de hipertensión posprandial y un episodio de hipotensión ortostática cuando la paciente caminaba hacia el baño 90 min después de acostarse. También se observaron reacciones de «bata blanca» cuando la paciente llegó a la clínica para colocarse el monitor y luego para su retirada. *HTA,* hipertensión arterial; *lpm,* latidos por minuto.

Varios documentos de consenso de expertos entre los que se encuentran las directrices sobre hipertensión canadienses del año 2016 recomiendan el inicio del tratamiento antihipertensivo para la hipertensión sistólica aislada con cualquiera de los tres fármacos de primera línea: BCC, IECA o ARA, o tiacidas, mientras se resaltan los diuréticos tiacídicos.[11] La mayoría de los pacientes necesitarán un tratamiento combinado con dos o tres fármacos, por lo que es importante la dosificación más lenta en pacientes de edad avanzada y el control frecuente de la hipotensión ortostática y las reacciones adversas a fármacos, especialmente la hiponatremia inducida por tiacidas,[74,75] que son más frecuentes. En promedio, los pacientes de edad avanzada toman más de seis fármacos con receta, lo que incrementa los problemas con respecto a la polifarmacia, el incumplimiento y las posibles interacciones farmacológicas. Los regímenes con fármacos combinados y fármacos o formulaciones que permiten una dosificación menos frecuente pueden simplificar el programa de tratamiento y favorecer la persistencia. El tratamiento debe ser individualizado y estar basado más en la salud general de la persona que en la edad cronológica (v. más adelante, «Abordaje clínico práctico de la evaluación y el tratamiento de los pacientes hipertensos de forma ambulatoria»).

Hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda

Más de un tercio de los pacientes hipertensos tienen HVI manifestada en el electrocardiograma en el momento del diagnóstico, un hallazgo que los coloca en mayor riesgo de complicaciones hipertensivas, como IC, ictus, muerte súbita y fibrilación auricular. El ensayo clínico Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) incluyó exclusivamente a pacientes con HVI confirmada mediante el electrocardiograma y demostró la superioridad de un régimen basado en ARA/HCTZ sobre un régimen basado en β-bloqueante/HCTZ para la regresión de la HVI y la prevención de episodios CV, especialmente ictus. Los metaanálisis posteriores han confirmado la superioridad de los ARA para la regresión de la HVI.[6] Los β-bloqueantes son los menos eficaces; los receptores α, en lugar de los β-adrenérgicos, median el efecto trófico de las catecolaminas sobre los miocitos cardíacos.

Hipertensión en pacientes con diabetes mellitus y función renal normal

booksmedicos.org

Los pacientes con diabetes mellitus con frecuencia tienen hipertensión. No hay pruebas convincentes que respalden la indicación de bloqueantes del SRA en la diabetes de tipo 2.[59] Se debe instituir terapia antihipertensiva con uno o más de los fármacos estándar de primera línea para la hipertensión. Si se necesitan fármacos adicionales para controlar la hipertensión, los β-bloqueantes vasodilatadores no empeoran la intolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes de tipo 2. El Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE) demostró que la adición de aliskirén a la terapia de fondo con un IECA o ARA aumenta la incidencia de hiperpotasemia e hipotensión sin producir ningún beneficio CV añadido; estos resultados llevaron a la advertencia de «cuadro negro» de la FDA contra esta forma de bloqueo dual del SRA.[62]

Hipertensión en pacientes con nefropatía diabética

La nefropatía diabética se caracteriza por proteinuria, pérdida de la autorregulación renal, hipertensión, progresión a la ERT y una elevada incidencia de episodios CV. En los EAC, la adición de un ARA a la terapia antihipertensiva de fondo ralentizó la progresión de la nefropatía en pacientes con diabetes de tipo 2, mientras que amlodipino no lo hizo.[110,111] Por tanto, la diabetes de tipo 2 con nefropatía es una indicación de ARA aunque los ensayos clínicos no tenían la sufriente potencia como para determinar si este régimen también proporcionaba protección CV. Las pruebas respaldan un objetivo recomendado de la PA en la consulta de 140/90 mmHg o menor para los pacientes con nefropatía diabética de tipo 2 (**v. tabla 3-11**). La directriz Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)[9] del año 2013 recomienda un objetivo de PA menor de 130/80 mmHg y un bloqueante del SRA en aquellos con proteinuria importante (relación entre orina y plasma de albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g, correspondiente a ≥ 30 mg de excreción urinaria de albúmina en 24 h), como se aplica a la mayoría de los pacientes.

Hipertensión en pacientes con enfermedad renal crónica no diabética

Casi todos los pacientes con ERC no diabética tienen hipertensión. El control de la hipertensión en pacientes con ERC tiene dos objetivos: 1) enlentecimiento del deterioro de la función renal, y 2) prevención de los episodios CV, que son la principal causa de mortalidad. En AASK, el IECA ramipril fue más renoprotector que el amlodipino o el metoprolol en pacientes de raza negra con proteinuria previa.[112] El seguimiento a largo plazo de los participantes en AASK y un metaanálisis reciente indican que la reducción intensiva de la PAS hasta valores menores de 130 mmHg en lugar de un objetivo menos intenso de 140 mmHg retrasa la progresión de la enfermedad renal solamente en pacientes con proteinuria basal.[113,114] Estos ensayos clínicos carecían de potencia como para evaluar los resultados CV.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Por tanto, la directriz KDIGO del año 2012 recomienda un objetivo de PA en consulta menor de 140/90 mmHg para pacientes con ERC sin proteinuria ni diabetes y un objetivo más estricto de menos de 130/80 mmHg con un régimen de IECA o ARA para aquellos con proteinuria. Estas directrices están en continuo cambio con los datos del SPRINT, que demuestran que la reducción de la PAS a 120 mmHg (mediante triple terapia con el ARA más potente, un diurético tiacídico y BCC) aumenta el riesgo de LRA, pero, al menos durante la corta duración del ensayo clínico, no aumentó el riesgo de ERT en el subgrupo de pacientes con ERC basal.[87]

Reducción de la presión arterial para la prevención secundaria de los episodios coronarios

El Scientific Statement on Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease,[14] de la AHA/ACC/ASH del año 2015, que precedió al SPRINT, señaló que la mayoría de los efectos cardioprotectores de los fármacos hipotensores son el resultado de la reducción de la PA independientemente de la clase de fármaco. Para la prevención secundaria de episodios coronarios en pacientes con EAC estable, los fármacos de primera línea son la combinación de β-bloqueantes y BCC dihidropiridínicos, ya que ambos son antianginosos. Otros fármacos de primera línea son los IECA o ARA y diuréticos tiacídicos. Los BCC no dihidropiridínicos se recomiendan para pacientes con intolerancia a β-bloqueantes. Los antagonistas de aldosterona se reservan para pacientes con IC o hipertensión refractaria. En el International Verapamil Trandolapril Study (INVEST), el tratamiento combinado con BCC/IECA fue igualmente eficaz, como el de β-bloqueante/tiacida para la prevención secundaria.[14] Como se había revisado anteriormente, los datos prospectivos de EAC no han definido el límite inferior crucial de la PA tratada que aumenta el riesgo de episodios de isquemia en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable. Los datos actuales apoyan la precaución cuando la PAD disminuye hasta menos de 60 mmHg en pacientes con estenosis coronaria.

Reducción de la presión arterial para la prevención secundaria de los accidentes cerebrovasculares

Los supervivientes de un accidente cerebrovascular tienen un alto riesgo de accidente cerebrovascular recidivante y, por tanto, de mayor discapacidad y de mortalidad. La reducción de la PAS más de 10 mmHg puede reducir estos riesgos.[115] En el Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), en los pacientes que habían sobrevivido a un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, una reducción de la PAS de 12 mmHg hasta un valor de 135 mmHg con una combinación IECA/diurético (perindopril/indapamida) redujo el riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico recidivante en un 36% y el de accidente cerebrovascular hemorrágico recidivante en un 76% comparado con placebo,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pero una reducción menor de la PA de solamente 5 mmHg con monoterapia con perindopril no demostró que confiriese protección contra el accidente cerebrovascular.[70] De forma similar, el ensayo clínico Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) de pacientes con ictus isquémico no demostró beneficio estadístico cuando la PAS se redujo solamente 4 mmHg con un ARA (telmisartán) en monoterapia frente a placebo.[116] En el ensayo clínico SPS3 de pacientes hipertensos con infartos lacunares, la reducción de la PAS a menos de 130 mmHg en lugar de a menos de 140 mmHg redujo el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico posterior.[89] El tratamiento urgente de la PA durante el accidente cerebrovascular agudo se estudia más adelante (v. «Tratamiento de las crisis hipertensivas»).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Consideraciones especiales del tratamiento

Poblaciones especiales

Hipertensión en pacientes de raza negra no hispanos

La hipertensión es especialmente devastadora en adultos de raza negra no hispanos, que tienen una prevalencia más elevada de hipertensión que otros grupos y mayores tasas de complicaciones hipertensivas y de mortalidad (**v. capítulo 2**). Estos pacientes fueron inscritos de forma exclusiva en AASK (estudiado anteriormente) y, por el diseño, representaron el 25% de los participantes de ALLHAT y el 30% de los participantes del SPRINT, pero por otro lado han estado subrepresentados en la mayoría de los EAC sobre hipertensión. Entre el subconjunto de participantes afroamericanos en ALLHAT, un IECA proporcionó menos reducción de la PA y, por tanto, menor protección contra el accidente cerebrovascular que un diurético o un BCC. En la práctica clínica, el alcance de los objetivos de PA y, por tanto, de la protección CV requiere combinar un IECA con un BCC o un diurético, o ambos. Una prevalencia más alta de hipertensión enmascarada y nocturna en personas negras justifica un mayor uso de monitorización domiciliaria y ambulatoria de la PA en la práctica clínica.[91,117,118] Un EAC demostró que el control de la PA por los barberos y un programa de remisión al médico pueden mejorar el control de la hipertensión en hombres negros.[119]

Trastornos hipertensivos de las mujeres (v. capítulo 12)

Anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva

Los anticonceptivos orales (AO) que contienen estrógenos ocasionalmente provocan hipertensión, que a menudo es leve. La PA se normaliza dentro de los primeros 6 meses tras suspender la terapia con AO en el 50% de los pacientes. El mecanismo hipertensivo involucra tanto la activación del SRA como la expansión de volumen. El uso de AO debe ser limitado en mujeres mayores de 35 años o aquellas que son obesas o tienen hipertensión previa. La PA debe ser controlada de forma estrecha al inicio de los AO; si la PA sube al rango prehipertensivo, se debe ofrecer un método anticonceptivo alternativo. Si los AO siguen siendo el único método anticonceptivo aceptable, la farmacoterapia puede reducir la PA elevada. A diferencia de los AO, la terapia hormonal sustitutiva (THS) no parece elevar la PA.

Hipertensión durante la gestación

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad y mortalidad materno-fetal, con una incidencia del 25% de partos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

prematuros (**v. capítulo 13**). Las directrices actuales las proporciona el resumen ejecutivo del año 2013 del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).[120] Se reconocen cuatro categorías de hipertensión en el embarazo: 1) preeclampsia; 2) hipertensión crónica; 3) hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida, y 4) hipertensión gestacional. La *preeclampsia* es un trastorno multisistémico grave progresivo diagnosticado por hipertensión acompañada de cualquiera de los siguientes: proteinuria, PA de 160/110 mmHg o mayor a pesar del reposo en cama, trombocitopenia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal progresiva, edema pulmonar o trastornos cerebrales o visuales de reciente aparición (**tabla 3-12**). La preeclampsia causa el 15% de los fallecimientos maternos. La *hipertensión gestacional* es la elevación de la PA después de las 20 semanas de gestación en ausencia de las características sistémicas adicionales enumeradas en la **tabla 3-12**. La hipertensión crónica precede al embarazo. En todos los casos, la monitorización ambulatoria de la PA es muy útil y se ha publicado que es superior en la predicción de los resultados a la medición convencional de la PA en la consulta. Aunque la patogenia de la hipertensión/preeclampsia gestacional sigue siendo desconocida, entre los factores de riesgo se encuentran la edad materna menor de 20 años o mayor de 35 años, antecedentes personales o familiares de hipertensión gestacional, hipertensión preexistente, obesidad, diabetes y anticuerpos antifosfolipídicos. La preeclampsia es un factor de riesgo de la miocardiopatía periparto, afección que puede compartir factores causales comunes.[121,122]

Tabla 3-12

Criterios de diagnóstico de la preeclampsia

Presión arterial	≥ 140/90 mmHg en dos ocasiones separadas al menos 4 h después de la semana 20 de gestación en una mujer con un embarazo previamente normal
	≥ 160/110 mmHg; la hipertensión puede ser confirmada en un intervalo breve (minutos) para facilitar el tratamiento antihipertensivo oportuno
y	
Proteinuria	≥ 300 mg en orina de 24 h
	o
	Cociente proteínas/creatinina ≥ 0,3
o en ausencia de proteinuria, hipertensión de nueva aparición con nueva aparición de cualquiera de las siguientes:	
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas < 100.000/ml
Insuficiencia renal	Creatinina sérica > 1,1 mg/dl o duplicación de la creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal
Deterioro de la función hepática	Transaminasas hepáticas séricas elevadas al doble del valor normal
Edema pulmonar	
Síntomas cerebrales o visuales	

Modificado de Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122:1122.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Se recomienda una dosis baja de ácido acetilsalicílico (60-80 mg/día en el primer trimestre) como ligeramente eficaz en la reducción del riesgo de preeclampsia recidivante. Las mujeres con hipertensión gestacional o hipertensión crónica deben controlarse de forma estrecha para detectar el desarrollo de preeclampsia con mediciones seriadas de la PA dos veces por semana y una evaluación semanal de recuento de plaquetas, enzimas hepáticas y proteinuria. No se recomienda la pérdida de peso ni la restricción de sal. Actualmente, no se recomienda medicación antihipertensiva para la hipertensión gestacional en estadio 1 no complicada y está reservada solamente para la hipertensión en estadio 2 (PA > 160/110 mmHg). El tratamiento farmacológico del estadio 1 de la hipertensión materna no mejora el resultado perinatal y puede estar asociado con retraso del crecimiento fetal. Sin embargo, estas recomendaciones de las directrices no consideran el riesgo a largo plazo para la madre de la hipertensión en etapa 1 no tratada durante el embarazo.

La cura definitiva de la preeclampsia es la interrupción del embarazo. La decisión con respecto a la interrupción prematura del embarazo depende de los hallazgos de retraso del crecimiento fetal, las pruebas de alteración del flujo sanguíneo placentario por evaluación con Doppler de la arteria umbilical y del estado de la madre. El sulfato de magnesio intravenoso (i.v.) no es un fármaco antihipertensivo fiable, pero es eficaz para el tratamiento o la prevención de las convulsiones en situaciones de eclampsia o preeclampsia grave. El labetalol intravenoso ha reemplazado a la hidralacina como fármaco de elección para el tratamiento de la preeclampsia grave/eclampsia. En comparación con la hidralacina, el labetalol conlleva un riesgo menor de *hipotensión excesiva*, que puede afectar al flujo sanguíneo fetal y no provoca taquicardia refleja. Más allá del retraso del embarazo hasta después de la adolescencia y una mejor atención prenatal, la única otra estrategia eficaz de prevención de la preeclampsia es el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. La única cura para la preeclampsia es el parto, que elimina la placenta enferma. Para lograr este fin aparentemente simple, el facultativo debe detectar la afección en los pródromos previamente a los síntomas mediante la exploración de todas las mujeres embarazadas, y remitir al hospital a las pacientes con preeclampsia avanzada para la realización del seguimiento de una situación impredecible y acordar el parto preventivo para maximizar la seguridad de la madre y del bebé.

Las mujeres embarazadas con hipertensión en etapa 2 pero sin preeclampsia grave/eclampsia a quienes se les prescriba un tratamiento farmacológico oral deben recibir inicialmente cualquiera de los tres fármacos de elección: el labetalol, el nifedipino o la metildopa. A pesar de ser el fármaco convencional de elección, la metildopa es mal tolerada y, si se usa después del parto, puede causar depresión posparto. Deben suspenderse todos los inhibidores del SRA. Se recomienda el parto poco después de la estabilización materna independientemente de la edad gestacional en mujeres con preeclampsia sobreañadida y cualquiera de los siguientes: hipertensión

booksmedicos.org

booksmedicos.org

incontrolable grave, eclampsia, edema pulmonar, desprendimiento de placenta, coagulación intravascular diseminada o sufrimiento fetal. La nitroglicerina i.v. es el tratamiento de elección cuando el edema pulmonar acompaña a la preeclampsia, una causa importante de mortalidad materna. La preeclampsia puede comenzar en el período posparto precoz. La preeclampsia constituye un importante factor de riesgo CV para la vida posterior. Las mujeres con preeclampsia que causan un parto prematuro tienen un riesgo casi 10 veces mayor de enfermedad CV en etapas posteriores de la vida y, por tanto, necesitan una modificación excelente del factor de riesgo global. Las mujeres con preeclampsia o incluso con hipertensión gestacional deben someterse a monitorización estrecha de la PA en el hospital durante 72 h después del parto y nuevamente de forma ambulatoria entre 7 y 10 días después del parto. Todos los fármacos para la PA pasan a la leche materna humana.

Hipertensión pediátrica y del adolescente

Tradicionalmente, la hipertensión infantil era una situación infrecuente causada principalmente por enfermedad parenquimatosa renal. La epidemia mundial de obesidad infantil, sin embargo, ha aumentado la prevalencia de la hipertensión juvenil primaria, que ahora se ha convertido en una de las afecciones de salud más frecuentes en los jóvenes. Las Guidelines for Management of Hypertension in Children and Adolescents del año 2016 de la European Society of Hypertension (ESH) continúa definiendo la hipertensión pediátrica como una PAS o PAD más elevada que el percentil 95 para la edad, el sexo y la talla según los datos normativos.[123] La prevalencia de la hipertensión es ahora del 5% y la de la prehipertensión es del 10% en los niños de EE. UU. La frecuencia de la hipertensión primaria (relacionada principalmente con la obesidad) en las series pediátricas de derivación ha aumentado constantemente y ahora excede del 90%.[124] Los jugadores de fútbol universitario tienen una prevalencia desproporcionada de hipertensión en comparación con los deportistas universitarios de otras disciplinas; en una serie transversal, el 19% de los jugadores de fútbol americano universitario tenían hipertensión y el 62%, prehipertensión, lo que se explica parcialmente por un IMC elevado.[125] En una serie longitudinal, una sola temporada de fútbol universitario de primer año ocasionó aumentos sistemáticos de la PAS y de la PAD asociadas con aumento de la masa del ventrículo izquierdo concéntrica; estos incrementos fueron mayores en los guardalíneas, que son más pesados y ganan más peso que aquellos que no lo son.[126]

El control ambulatorio de la PA es el método de elección para la confirmación del diagnóstico de hipertensión pediátrica o del adolescente, pero está infrautilizado.[127] La evaluación inicial debe incluir un ecocardiograma para detectar HVI, así como microalbúmina urinaria, creatinina sérica y análisis de orina para evaluar la lesión del parénquima renal. La glomerulonefritis y la nefropatía por reflujo también se pueden

booksmedicos.org

booksmedicos.org

relacionar con la hipertensión pediátrica. Unos antecedentes de infecciones urinarias recidivantes en las niñas pueden indicar nefropatía por reflujo, una afección que puede conducir a cicatrización renal (señalada por asimetría renal). Esta situación debería impulsar la remisión a consulta con un nefrólogo pediátrico para tomar en consideración la reimplantación de los uréteres. La hipertensión renovascular ocurre en casi el 10% de los pacientes pediátricos hipertensos. La coartación de la aorta, la causa más frecuente de hipertensión en los lactantes, responde bien a la colocación de endoprótesis.[128] Las causas infrecuentes de hipertensión pediátrica secundaria son el feocromocitoma/paraganglioma sindrómico, los trastornos monogénicos (**v. capítulo 2**) y la hiperplasia suprarrenal congénita causada por deficiencia de 11β-hidroxilasa o 17α-hidroxilasa. Ningún dato de EAC informa sobre la decisión del momento de inicio del tratamiento farmacológico antihipertensivo en niños o adolescentes o sobre las clases de fármacos de elección. Los IECA generalmente se usan para tratar la hipertensión pediátrica primaria y la hipertensión secundaria causada por la enfermedad del parénquima renal; se pueden añadir BCC como segundos fármacos si es necesario.[123]

Hipertensión y disfunción eréctil

Dos tercios de los hombres con hipertensión tienen disfunción eréctil (DE).[129] El Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) es el único EAC sobre hipertensión que incluye la DE como un resultado específico informado previamente por el paciente.[130] Entre los hombres con una edad media de 50 años e hipertensión no tratada previamente, la mayoría de las DE precedían al inicio de la medicación antihipertensiva y estaban relacionadas tanto con la edad como con la PAS previa. Después de que los hombres fueran asignados aleatoriamente a monoterapia con una de las cinco clases principales de medicación para la PA o a placebo, la CTD fue el único fármaco que aumentó la DE incidente más que el placebo. Sin embargo, este resultado no se ha confirmado de forma sistemática.[73] En general, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 han tenido un muy buen antecedente de seguridad para el tratamiento de la DE, incluso en hombres con alto riesgo CV, pero deben evitarse en aquellos que toman nitratos o α-bloqueantes para prevenir la hipotensión.

Hipertensión y miocardiopatía hipertrófica

La hipertensión tiene al menos tanta prevalencia en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH) como en la población general. El tratamiento de la hipertensión en pacientes con MCH presenta desafíos debido a que todos los fármacos antihipertensivos de primera línea –BCC dihidropiridina, bloqueantes del SRA y tiacidas– pueden exacerbar la obstrucción del tracto de salida y, por tanto, pueden ser nocivos. La mejor manera de tratar la hipertensión es con un β-bloqueante y/o verapamilo o

booksmedicos.org

booksmedicos.org

diltiacem, reservando los simpaticolíticos centrales y las dosis muy bajas de tiacidas como fármacos complementarios.[131]

Hipertensión y fibrilación auricular

La hipertensión es la enfermedad coexistente más común en la fibrilación auricular (FA), que se encuentra en casi el 90% de los pacientes. En el ensayo Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events (ARISTOTLE) de más de 18.000 pacientes (edad media de 70 años) con FA no valvular, cualquier lectura en la consulta de PAS elevada ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg en cualquier momento durante los 2 años del ensayo clínico se asoció con un 53% más de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y un 85% más de riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.[132] Estos nuevos datos subrayan la importancia del tratamiento farmacológico antihipertensivo intensivo para lograr un estricto control de la PA y para la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada con FA no valvular.

Hipertensión resistente

La hipertensión resistente, definida como PA elevada no controlada con tres fármacos o controlada con al menos cuatro fármacos antihipertensivos (incluido un diurético), se asocia con una mayor prevalencia de hipertensión secundaria y peores resultados CV y renales. Con el envejecimiento de la población, la prevalencia de hipertensión resistente está aumentando y puede afectar del 13 al 20% de la población adulta de EE. UU.[76] Más de la mitad de estos pacientes tendrán hipertensión seudorresistente a causa de una técnica inadecuada de medición de la PA, reacciones de bata blanca, incumplimiento de la medicación, sustancias presoras (p. ej., AINE, alcohol excesivo, fármacos psiquiátricos) o un programa de PA inadecuado (**tabla 3-13**). Entre los problemas comunes corregibles están el rebote por clonidina (especialmente con la dosificación en función de la necesidad) y el tratamiento diurético inadecuado: el uso inadecuado de un diurético de asa en un paciente con función renal normal, la dosificación infrecuente con un diurético de asa de acción corta (p. ej., furosemida una vez al día) o la HCTZ a dosis bajas en un paciente con insuficiencia renal.

Tabla 3-13

Causas de hipertensión resistente

Hipertensión seudorresistente
Programa inadecuado de presión arterial
Sustancias presoras
Reacción de bata blanca
Falta de adherencia a los fármacos
Medición inadecuada de la presión arterial

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Hipertensión resistente verdadera

Enfermedad renal crónica
Aldosteronismo primario
Otra hipertensión secundaria
Hipertensión primaria refractaria

Los pacientes con resistencia verdadera a los fármacos son una población de alto riesgo especial debido a su hipertensión grave junto con el daño de órganos diana y los factores de riesgo CV concomitantes. Los pacientes deben someterse a exámenes de detección de hipertensión secundaria, especialmente de aldosteronismo primario y ERC, así como de feocromocitoma. En ausencia de una causa identificable de la hipertensión, un antagonista del receptor de mineralocorticoides o un β-bloqueante vasodilatador pueden servir como terapias complementarias muy eficaces. Una dosis baja de espironolactona (o eplerenona) puede ser notablemente eficaz para la hipertensión resistente, incluso cuando la aldosterona sérica se encuentra dentro del rango normal.[77,78]

Tratamiento perioperatorio de la presión arterial elevada

La hipertensión preexistente debe controlarse bien antes de la cirugía programada. La corrección preoperatoria de la depleción de potasio inducida por diuréticos requiere una atención especial. Los fármacos antihipertensivos se deben tomar la mañana de la intervención quirúrgica, particularmente para evitar la abstinencia de los β-bloqueantes o la clonidina. Algunos cirujanos prefieren suspender los IECA y los ARA antes de la cirugía cardíaca para prevenir la vasodilatación e hipotensión postoperatorias, pero existen pocas pruebas que respalden esta práctica. Los β-bloqueantes no se ha demostrado que reduzcan el riesgo perioperatorio en pacientes con hipertensión no complicada sometidos a cirugía no cardíaca e incluso podrían aumentar el riesgo de episodios CV importantes.[133] Afortunadamente, las formulaciones i.v. de la mayoría de los fármacos están disponibles si la ingesta oral no es posible; el labetalol es particularmente útil a este respecto. La hipertensión puede aparecer o empeorar en el período perioperatorio, tal vez con mayor frecuencia en la cirugía cardíaca que en la no cardíaca. La hipertensión es especialmente problemática después del trasplante cardíaco y se desarrolla por diversos motivos, como la inmunodepresión con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús) y posiblemente la desnervación cardíaca; el tratamiento incluye BCC dihidropiridínicos, diuréticos y simpaticolíticos centrales.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tratamiento de las crisis hipertensivas

Definiciones

Las *crisis hipertensivas* son un grupo heterogéneo de trastornos hipertensivos caracterizados por hipertensión grave y daño agudo de órganos diana como cerebro, corazón, riñón, retina o vasos sanguíneos. Generalmente la PA es de 220/130 mmHg o mayor, pero puede ser mucho más baja en mujeres con preeclampsia sin hipertensión previa, por lo que la autorregulación cerebral no se ha establecido. Las crisis hipertensivas requieren una reducción inmediata de la PA con medicación i.v. y monitorización intraarterial en una unidad de cuidados intensivos. Por el contrario, la *urgencia hipertensiva* indica una hipertensión no controlada grave sin signos de daño agudo de los órganos diana. En ausencia de síntomas y daño agudo de órganos diana, un paciente con una PA de 220/130 mmHg debe tratarse con medicación oral de acción corta. La *hipertensión grave,* definida como una PA de 180/110 a 220/130 mmHg sin síntomas o daño agudo de órganos diana, casi siempre ocurre en pacientes con hipertensión crónica que suspendieron o interrumpieron su medicación para la PA. Simplemente puede reiniciarse la medicación oral de acción prolongada. Los pacientes con urgencia hipertensiva o hipertensión grave necesitan un seguimiento ambulatorio en las primeras 24 a 72 h por un médico de atención primaria o un especialista en hipertensión.

Crisis hipertensivas específicas

Adaptada de las directrices holandesas actualizadas,[134] en la **tabla 3-14** se resumen las recomendaciones de tratamiento para las crisis hipertensivas según el sistema orgánico afectado. En la **tabla 3-15** se resumen los fármacos parenterales recomendados para el tratamiento de las crisis hipertensivas.

Tabla 3-14

Fármacos intravenosos para el tratamiento de las emergencias hipertensivas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

FÁRMACO	INICIO DE ACCIÓN	SEMIVIDA	DOSIS	CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS
Labetalol	5-10 min	3-6 h	0,25-0,5 mg/kg; 2-4 mg/min hasta que se alcance el objetivo de PA, posteriormente 5-20 mg/h	Bloqueo AV de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca sistólica, EPOC (relativa); bradicardia
Nicardipino	5-15 min	30-40 min	5-15 mg/h en perfusión continua, dosis de inicio de 5 mg/h, auméntese cada 15-30 min 2,5 mg hasta que se alcance el objetivo de PA, posteriormente disminúyase a 3 mg/h	Insuficiencia hepática
Nitroprusiato	Inmediato	1-2 min	0,3-10 µg/kg/min, auméntese en 0,5 µg/kg/min q5min hasta que se alcance el objetivo de PA	Insuficiencia hepática/renal (relativa), toxicidad por cianuro
Nitroglicerina	1-5 min	3-5 min	5-200 µg/min, incrementos de 5-µg/min q5min	
Urapidil	3-5 min	4-6 h	12,5-25 mg inyectado en bolos; 5-40 mg/h en perfusión continua	
Esmolol	1-2 min	10-30 min	0,5-1 mg/kg en bolo; 50-300 µg/kg/min en perfusión continua	Bloqueo AV de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca sistólica, EPOC (relativa); bradicardia
Fentolamina	1-2 min	3-5 min	1-5 mg, repita cada 5-15 min hasta que se alcance el objetivo de PA; 0,5-1 mg/h en perfusión continua	Taquiarritmia, angina de pecho

AV, auriculoventricular; *EPOC,* enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Modificado de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis—2010 revision. Neth J Med 2011;69:248.

Tabla 3-15

Tratamiento recomendado para las emergencias hipertensivas en función del órgano terminal implicado

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TIPO DE EMERGENCIA	CRONOGRAMA, OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	TERAPIA ALTERNATIVA
Crisis hipertensiva con retinopatía, microangiopatía o insuficiencia renal aguda	Varias horas, PAM −20 a −25%	Labetalol	Nitroprusiato Nicardipino Urapidil
Encefalopatía hipertensiva	Inmediato, PAM −20 a −25%	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Disección aórtica aguda	Inmediato, PAS < 110 mmHg	Nitroprusiato + metoprolol	Labetalol
Edema agudo de pulmón	Inmediato, PAM 60-100 mmHg	Nitroprusiato con diurético de asa	Nitroglicerina Urapidil con diurético de asa
Síndrome coronario agudo	Inmediato, PAM 60-100 mmHg	Nitroglicerina	Labetalol
Ictus isquémico agudo y PA > 220/120 mmHg	1 h, PAM −15%	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Hemorragia cerebral y PAS > 180 mmHg o PAM > 130 mmHg	1 h, PAS < 180 mmHg y PAM < 130 mmHg	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Ictus isquémico agudo con indicación de tratamiento trombolítico y PA > 185/110 mmHg	1 h, PAM menor de −15%	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Intoxicación por cocaína/XTC	Varias horas, PAS < 140 mmHg	Fentolamina (después de benzodiacepinas)	Nitroprusiato
Crisis de feocromocitoma	Inmediato	Fentolamina	Nitroprusiato Urapidil
Hipertensión perioperatoria durante o después de IDAC	Inmediato	Nicardipino	Urapidil Nitroglicerina
Durante o después de craneotomía	Inmediato	Nicardipino	Labetalol
Preeclampsia grave/eclampsia	Inmediato, PA < 160/105 mmHg	Labetalol (más $MgSO_4$ y antihipertensivos orales)	Ketanserina Nicardipino

IDAC, injerto de derivación arterial coronaria; *$MgSO_4$*, sulfato de magnesio; *PAM,* presión arterial media; *XTC,* «Éxtasis» (3,4-metilendioximetanfetamina).

Modificado de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al: Dutch guideline for the management of hypertensive crisis—2010 revision. Neth J Med 69:248, 2011.

Crisis hipertensivas con retinopatía avanzada

Los pacientes con crisis hipertensivas francas están críticamente enfermos con una PA de 220/130 mmHg o mayor y retinopatía hipertensiva de grado 3 o grado 4 (**fig. 3-10**), acompañada de cefalea, trastornos visuales, náuseas/vómitos, IC, secuelas neurológicas (encefalopatía), HVI confirmada

booksmedicos.org

booksmedicos.org

por electrocardiografía, insuficiencia renal y anemia hemolítica microangiopática. Los pacientes afroamericanos tienen más probabilidades de tener IC hipertensiva. Las opciones farmacológicas de primera línea son el labetalol i.v. (un bloqueante α/β combinado), el nitroprusiato, el nicardipino (un BCC dihidropiridínico) o el urapidil (un nuevo simpaticolítico central que actúa sobre las vías serotoninérgicas centrales y también bloquea selectivamente los receptores α_1-adrenérgicos periféricos). En pacientes con autorregulación cerebral alterada (v. más adelante), el labetalol causa una disminución adversa menor del flujo sanguíneo cerebral que el nitroprusiato, pero tiene una vida media más larga, lo que conduce a más episodios adversos de hipotensión sistémica. El nicardipino i.v. parece provocar una reducción de la PA más predecible y constante que el labetalol, pero con un perfil de seguridad similar; sin embargo, los facultativos y las farmacias de los hospitales están menos familiarizados con el nicardipino.[135]

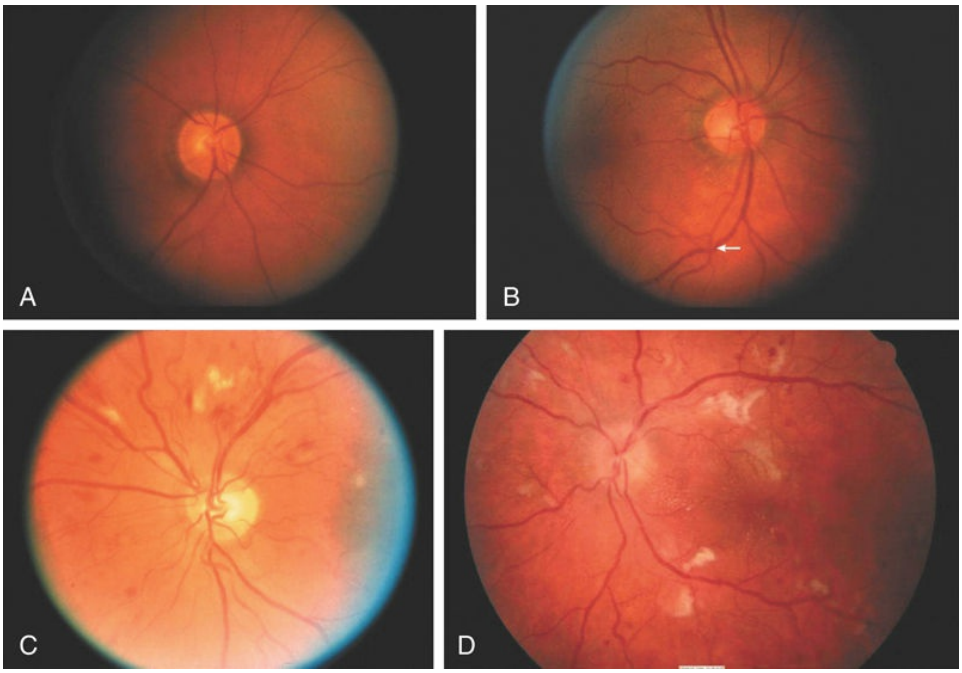


FIGURA 3-10 Fotografías de la retina que muestran las etapas de la retinopatía hipertensiva. **A.** Estrechamiento arteriolar difuso leve. **B.** Muesca arteriovenosa *(flecha).* **C.** Hemorragias y exudados. **D.** Edema de papila. (Tomado de Grosso A, Veglio F, Porta M, et al. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. Br J Ophthalmol 2005;89:1646.)

Crisis hipertensivas con encefalopatía

Entre los hallazgos en encefalopatía hipertensiva están reducción del nivel de conciencia, delirio, agitación, estupor, convulsiones o ceguera cortical en el contexto de una PA alta grave aguda. Los signos neurológicos focales son infrecuentes e indican un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico en lugar de encefalopatía. La encefalopatía hipertensiva es una causa del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, que a menudo se observa en el contexto de hipertensión inducida por ciclosporina o tacrolimús (especialmente en receptores de trasplante cardíaco) o la causada por bevacizumab o bortezomib. La tomografía computarizada (TC) cerebral o la resonancia magnética (RM) que muestran áreas de edema cerebral confirman el diagnóstico de encefalopatía. El edema generalmente se localiza en las regiones cerebrales posteriores perfundidas por las arterias vertebrales, que tienen una inervación simpática menor y, por tanto, menor amortiguación de las oscilaciones de la PA que las arterias carótidas. Las áreas de edema cerebral se resolverán con el tratamiento oportuno de la crisis hipertensiva.

La encefalopatía ocurre cuando la PA excede el límite superior de la autorregulación cerebral, que normalmente mantiene el flujo sanguíneo cerebral constante en un rango de PA media entre 60 y 150 mmHg. En pacientes sin hipertensión previa, como en casos de preeclampsia, se desarrollará encefalopatía cuando la PA media supera los 150 mmHg. En aquellos con hipertensión crónica, la curva de autorregulación se desplaza hacia la derecha para defenderse frente a un valor más alto de PA, pero este ajuste hace que los pacientes sean vulnerables a la hipoperfusión cerebral si la PA baja demasiado rápido dentro del rango de normotensión. Por tanto, los pacientes con encefalopatía hipertensiva deben recibir tratamiento hipotensor i.v., preferiblemente con labetalol, inmediatamente para disminuir la PA de una manera controlada que evite la hipoperfusión cerebral y, por tanto, el daño cerebral irreversible. Una buena regla empírica es la reducción de la PA inicialmente elevada en un 10% en la primera hora y en un 15% adicional durante las siguientes 12 h hasta una PA no menor a 160/110 mmHg. La PA puede reducirse aún más durante las próximas 48 h. A menudo es necesaria una solución salina i.v. para la prevención de la hipotensión hipovolémica debida a natriuresis por presión y náuseas/vómitos.

Accidente cerebrovascular agudo isquémico o hemorrágico

En el accidente cerebrovascular isquémico agudo, la PA debe reducirse con precaución para evitar el daño isquémico del tejido posiblemente rescatable (denominado *penumbra isquémica*), lo que extendería el infarto. Reconociendo que la base de pruebas es limitada, las directrices del año de 2013 de la AHA/American Stroke Association[136] recomiendan lo siguiente: 1) si el accidente cerebrovascular no puede tratarse con terapia trombolítica, la PA debe tratarse si permanece por encima de 220/120 mmHg e inicialmente reducirse no más del 15%, y 2) si el accidente cerebrovascular se puede tratar con terapia trombolítica, la PA debe reducirse a menos de 185/110 mmHg. Los resultados del Intensive BP Reduction in Acute Hemorrhage Trial 2 (INTERACT2) demostraron mejores resultados funcionales sin más acontecimientos adversos en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico agudo asignados aleatoriamente a un tratamiento intensivo para reducir la PAS hasta menos de 140 mmHg que hasta el objetivo conservador recomendado por las directrices de menos de 180 mmHg.[137] Se observó una

booksmedicos.org

booksmedicos.org

protección óptima frente a la mortalidad o discapacidad importante después del accidente cerebrovascular hemorrágico agudo en pacientes sin hemorragia grave e intervención quirúrgica programada temprano que alcanzaron las mayores reducciones de PAS de 30 mmHg en la primera hora después de la asignación aleatoria y la mantuvieron de forma constante durante 7 días.[138] Para el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, los fármacos de elección para bajar la PA son el urapidil, el nicardipino o el labetalol; se debe evitar el nitroprusiato y la hidralacina porque pueden aumentar la presión intracraneal.

Síndrome coronario agudo

En pacientes hipertensos con síndrome coronario agudo (SCA), la PA debe reducirse con nitroglicerina i.v. después de la administración de un β-bloqueante como metoprolol i.v. para prevenir la taquicardia refleja. Esmolol intravenoso reduce la PA más que metoprolol, es rápidamente reversible y produce una reducción de la PA que depende más de la dosis y es más predecible que con nitroglicerina i.v. (que atenúa la angina de manera más fiable que la disminución de la PA). Nitroprusiato puede causar robo coronario y debe evitarse. La hipotensión debe evitarse en pacientes con SCA para prevenir la extensión del infarto.

Insuficiencia cardíaca aguda

El nitroprusiato es el fármaco de elección para el tratamiento de la crisis hipertensiva y la IC aguda. Los diuréticos de asa simultáneos reducen el edema agudo de pulmón y reducen aún más la PA.

Crisis adrenérgicas

Las crisis de feocromocitoma deben tratarse de forma aguda con fentolamina seguida de la administración de un β-bloqueante. Nitroprusiato y urapidil son alternativas eficaces. La abstinencia de clonidina puede abortarse mediante la reintroducción de este fármaco. Fundamentada en pruebas limitadas, la hipertensión aguda inducida por cocaína o metanfetamina debe tratarse con benzodiacepinas y labetalol i.v.[139]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Abordaje clínico práctico de la evaluación y el tratamiento de los pacientes hipertensos de forma ambulatoria

A diferencia de los siete informes anteriores del Joint National Committee, la mayor parte del informe del año 2014 de los miembros invitados a formar parte del panel del JNC 8 no fueron autorizados por el NHLBI ni por ninguna organización profesional y, por tanto, no constituye una directriz oficial sobre hipertensión en EE. UU.[8] Siguiendo las directrices de la OMS sobre la interpretación estricta de las pruebas de los EAC, este panel recomendó 1) tratamiento farmacológico menos intensivo de la PA alta para pacientes de 60 años o mayores; 2) PA en consulta convencional: la métrica para la toma de decisiones clínicas en la mayoría de los EAC previos sobre hipertensión, y 3) aumento progresivo de la dosis para que coincida con las dosis elevadas de fármacos que se ha demostrado que son eficaces en los EAC. Las nuevas pruebas obtenidas desde el año 2015 hasta 2017 cuestionan cada una de estas recomendaciones. Los resultados del SPRINT favorecen una terapia más intensiva –no menos intensiva– para pacientes de edad avanzada, pero con advertencias importantes relacionadas con los criterios estrictos de inclusión en el ensayo clínico. La aplicación de los criterios de inclusión del SPRINT a toda la población de EE. UU. clasificaría a 16,8 millones más de adultos como incluidos para el inicio o la intensificación de la farmacoterapia antihipertensiva.[140] El alcance de los objetivos de PA más estrictos necesitaría una valoración más cuidadosa de la medicación, un mayor uso de dosis de combinaciones fijas de fármacos, la vigilancia más frecuente de los efectos adversos y, por tanto, consultas a los pacientes más frecuentes que nunca.[141] Los resultados aparentemente contradictorios de otros EAC, metaanálisis y estudios observacionales han generado confusión entre internistas y cardiólogos, que dudan con respecto a la PA ideal.[141,142] El reemplazo de la medición de la PA en consulta manual por la automática representaría un cambio radical en la medicina clínica y la recalibración mental de lo que los facultativos consideran valores de PA normales frente a los de PA elevada. A pesar de la evidencia cada vez mayor de que la monitorización ambulatoria de la PA es muy superior a la medición de la PA basada en la consulta para la predicción del riesgo CV, las directrices son menos claras sobre cómo utilizar esta información para determinar la farmacoterapia. Aunque se necesita un tratamiento farmacológico combinado con dos o tres fármacos de diferentes clases para alcanzar los objetivos de PA en el SPRINT (y en el ACCORD), los expertos discrepan en cuanto a si un diurético tiacídico es el mejor fármaco para el inicio del tratamiento en la mayoría de los pacientes y si sus efectos secundarios dependientes de la dosis son comunes o infrecuentes, graves o triviales.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Por tanto, ofrecemos el siguiente abordaje para la evaluación práctica en la consulta y para el tratamiento de la hipertensión.[143]

Evaluación inicial (v. capítulo 2)

Estadificación de la presión arterial

Hemos comenzado a usar la medición de la PACA para hacer el diagnóstico de hipertensión. Con el paciente solo sentado tranquilamente en la sala de exploración durante 5 min, un monitor oscilométrico de alta frecuencia toma cinco lecturas en modo STAT. La hipertensión se diagnostica si el promedio de las últimas tres lecturas es de 135/85 mmHg o mayor *y* el paciente tiene HVI confirmada por electrocardiografía o con otros signos de daño de órgano diana inducido por la hipertensión.

En ausencia de daño de órgano diana o de PACA muy grave (≥ 180/110 mmHg), habitualmente utilizamos la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) o la monitorización domiciliaria de la PA para confirmar el diagnóstico de hipertensión y estadificar la PA, porque la PACA puede sobreestimar y a menudo subestima la PA fuera de la consulta. En general, iniciamos la farmacoterapia antihipertensiva si la PA media durante el día es de 135/85 mmHg o mayor, o la PA media dormido es de 120/70 mmHg o mayor. La mayoría de los planes de seguros privados reembolsarán la MAPA, pero actualmente Medicare no lo hace, excepto en caso de sospecha de hipertensión de bata blanca sin daño de los órganos diana. Para el control domiciliario de la PA, la clave es calibrar el monitor del paciente en la consulta con el monitor validado de la PACA. La mayoría de los monitores de PA están catalogados por la British Hypertension Society (http://www.dableducatioonal.org/). Los pacientes deben obtener un conjunto de tres lecturas todas las mañanas antes de tomar sus comprimidos y nuevamente cada tarde durante 4 días consecutivos y registrar todas las lecturas. Las lecturas del primer día y la primera lectura de cada conjunto se descartan como artificialmente altas, y el resto se promedia; si la media es 135/85 mmHg o mayor, diagnosticamos y tratamos la hipertensión.

Valoración global del riesgo cardiovascular

Nosotros utilizamos la calculadora de cohortes combinada del ACC/AHA del año 2013 para el cálculo del riesgo CV a los 10 años tanto para ayudar a establecer el objetivo de PA personal para cada paciente como para decidir el inicio del tratamiento simultáneo con estatinas de alta potencia, que está indicado en el 75% o más de los hipertensos. Esta práctica se basa en datos sólidos tanto del ensayo clínico reciente HOPE-3[144] como del ensayo clínico anterior ASCOT[145] que demuestran que la adición de 10 mg de rosuvastatina o 10 mg de atorvastatina (las dos únicas estatinas de alta potencia) proporciona una reducción adicional del riesgo CV en pacientes hipertensos (o pacientes prehipertensos con riesgo CV intermedio en el caso de HOPE-3)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y una media de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) previo de 130 mg/dl. Por tanto, nosotros iniciamos el tratamiento con estatinas con 10 mg de rosuvastatina o atorvastatina si el riesgo CV calculado a los 10 años es del 7,5% o mayor o si el colesterol LDL es de 130 mg/dl o mayor.

Hipertensión secundaria

Debe sospecharse hipertensión secundaria siempre que la elevación de la PA sea inusualmente grave (160/100 o especialmente en caso de 180/110 mmHg). Las dos formas más frecuentes de hipertensión secundaria son la ERC y el aldosteronismo primario. La proporción microalbúmina/creatinina en una muestra de orina forma parte de nuestra evaluación inicial de la hipertensión. Se pide una actividad de renina plasmática (ARP) y de aldosterona sérica puntual a las 8 AM si la concentración sérica de potasio (K^+) es inferior a 3,5 mmol/l o si el paciente tiene hipertensión en estadio 2 (PA > 160/100 mmHg) incluso con K^+ sérico normal, o si los estudios de imagen abdominal muestran una masa suprarrenal accidental. Una prueba de detección sistemática positiva de aldosteronismo primario requiere tanto una ARP suprimida por debajo de 1 ng/ml/h (si es < 0,6, está gravemente suprimida) como una aldosterona sérica elevada por encima de 12 ng/dl.[146] Ignoramos la relación aldosterona/renina publicada, que estará falsamente elevada si la ARP es menor de 1 ng/ml/h, incluso si la aldosterona sérica está disminuida. Aunque los pacientes hipertensos obesos a menudo tienen apnea obstructiva del sueño, no hemos pedido de forma habitual una polisomnografía formal, porque el único EAC amplio de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) encontró que no es eficaz para disminuir la PA o prevenir episodios CV (p. ej., FA).[147] Pedimos sistemáticamente la detección de displasia fibromuscular (DFM) mediante una angiografía con TC principalmente en mujeres de cualquier edad con un riñón pequeño unilateral o con hipertensión sistólica/diastólica en estadio 2, o con síntomas de un sonido pulsátil, que indica DFM carotídea; en centros con experiencia, tiene una alta tasa de curación mediante la angioplastia percutánea (sin colocación de endoprótesis).[148]

Nosotros detectamos sistemáticamente la estenosis de la arteria renal ateroesclerótica solo en determinados pacientes, porque la intervención percutánea con colocación de endoprótesis se reserva para pacientes con hipertensión refractaria al tratamiento médico, ERC rápidamente progresiva o edema pulmonar recidivante; la ausencia de microalbuminuria puede identificar a los pacientes sin enfermedad renal microvascular y un resultado más favorable con la colocación de endoprótesis.[149] Nosotros detectamos sistemáticamente feocromocitoma con metanefrinas plasmáticas en todos los pacientes con una masa suprarrenal accidental; en caso contrario, solo lo determinamos en casos de síntomas compatibles (p. ej., hipertensión paroxística con palidez en lugar de enrojecimiento) o antecedentes familiares de feocromocitoma sindrómico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tratamiento

Umbrales de presión arterial y objetivos del tratamiento

Teniendo en cuenta los resultados SPRINT recientes y la totalidad de las pruebas, pensamos que el umbral suavizado de tratamiento farmacológico (PAS ≥ 150 mmHg) para pacientes de 60 años o más, recomendado tanto por el informe de los panelistas de la JNC 8[8] como por las directrices del año 2017 del American College of Physicians/American Academy of Family Physicians,[13] es demasiado conservador para su aplicación extensa. Se basa únicamente en la PA convencional en la consulta y en ensayos clínicos que no fueron diseñados para abordar este problema clave. La recomendación no tiene en cuenta las grandes diferencias interindividuales en el riesgo CV o la fragilidad.

Nosotros adoptamos un enfoque más personalizado. En la mayoría de los pacientes, iniciamos la farmacoterapia antihipertensiva si la PA promedio con el paciente despierto (mediante MAPA, monitorización domiciliaria o PACA) es ≥ 135/85 mmHg o si la PA media durante el sueño (mediante MAPA) es ≥ 120/70 mmHg, incluso si la PACA es < 135/85 mmHg. Esto constituye la hipertensión enmascarada. Se asocia con un alto riesgo CV, y la tratamos. Si la PACA es ≥ 135/85 mmHg, suspenderemos el tratamiento farmacológico solo si la PA en el paciente despierto y la PA en el paciente dormido son inequívocamente normales (< 130/80 y < 110/60 mmHg, respectivamente), la puntuación del riesgo CV global a los 10 años es baja (< 7,5%) y no hay signos de daño de órganos diana. Esta es la hipertensión de bata blanca, y, cuando se define de forma tan estricta, no debe tratarse. Sin embargo, muchos pacientes con sospecha de hipertensión de bata blanca tienen una reacción de bata blanca superpuesta a una hipertensión leve que requiere tratamiento.

En pacientes de alto riesgo, nosotros valoramos el inicio o la intensificación del tratamiento farmacológico si la media de la PA en el paciente despierto es ≥ 130/80 mmHg o la PA durante el sueño es ≥ 115/65 mmHg. Los *pacientes de alto riesgo* son aquellos que cumplen uno o más de los siguientes criterios de inclusión en el SPRINT:

- Enfermedad arterial coronaria documentada, IM o angina.
- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 20 a 59 ml/min/ 1,73 m^2.
- Riesgo CV a los 10 años del 15% o mayor.
- Edad de 75 años o mayor.

Los pacientes con riesgo elevado también son aquellos con:

- Ascendencia africana.
- HVI en el electrocardiograma (sin estenosis coronaria crítica).
- Diabetes mellitus sin hipotensión ortostática.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

- Accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) previos.
- Ingresos previos por insuficiencia cardíaca.

Para el tratamiento intensivo en pacientes fuertes de 75 años o más, comenzamos con fármacos en dosis bajas e intensificamos el régimen lentamente. Involucramos al paciente en la toma de decisiones clínicas. Programamos consultas de seguimiento más frecuentes para evitar la hipotensión ortostática, la hipotensión sintomática después del ejercicio, la lesión renal aguda (curva en J renal) o el empeoramiento de la angina (curva en J cardíaca), lo que necesitaría una terapia menos intensiva.

Para pacientes frágiles de edad avanzada (hipotensión ortostática o posprandial o marcha inestable), relajamos el objetivo de la terapia de forma tal que la PAS en reposo sea de 135 mmHg o mayor sin síntomas de ortostatismo. Esto a menudo significa que debe aceptarse una PA en decúbito supino lo suficientemente alta como para permitir una deambulación segura. Comentamos este compromiso con el paciente y los miembros de la familia o el cuidador. El control ambulatorio es extremadamente útil si está disponible. Una PA domiciliaria con el paciente sentado de 155 mmHg puede ser un objetivo de tratamiento adecuado para un paciente frágil de 70 años con marcada hipotensión ortostática y posprandial (como en la **figura 3-9**), mientras que una PA domiciliaria de 130 mmHg puede ser un objetivo de tratamiento adecuado para un paciente sano de 85 años de edad, cuyo principal problema es evitar un accidente cerebrovascular incapacitante. Debe evitarse la hipotensión ortostática sintomática, especialmente cuando se trata a adultos mayores y pacientes con diabetes de larga evolución que han desarrollado neuropatía autónoma.

La MAPA es particularmente esclarecedora en pacientes con ERC en estadio 3 o superior porque la mayor parte de ellos tendrá hipertensión nocturna enmascarada (por otro lado no tratada) y porque el tratamiento excesivo de la hipertensión puede precipitar la IRA. Como regla general, la PA media en el paciente despierto debe ser de 135/85 mmHg o inferior y la PA nocturna de 120/70 mmHg o inferior, pero estos objetivos serán más relajados si la función renal se deteriora (debido a la pérdida de la autorregulación renal) durante la intensificación del programa de PA en pacientes con ERC.

Modificación del estilo de vida

La dieta DASH y otras modificaciones del estilo de vida están indicadas en todos los pacientes con hipertensión o prehipertensión, como se detalla en las directrices de la AHA/ACC del año 2013 sobre el tratamiento del estilo de vida para la reducción del riesgo CV.[20] Como las recidivas son frecuentes, los pacientes necesitan apoyo continuo de sus facultativos y de la familia y compañeros. Recomendamos la modificación del estilo de vida como un complemento esencial –pero no como un sustituto– de la farmacoterapia

booksmedicos.org

booksmedicos.org

antihipertensiva. Comenzamos ambos simultáneamente.

Fármacos de primera línea

Las tres clases de fármacos de primera línea para la hipertensión son: 1) un BCC; 2) un IECA o un ARA II, y 3) un diurético tiacídico. Usamos amlodipino como el BCC de elección para la mayor parte de los pacientes porque posee una acción prolongada (dosificado una vez al día), es el mejor estudiado de los BCC y tuvo un buen rendimiento en múltiples EAC, y ahora está disponible en forma de genérico. La elección de un IECA o ARA conlleva la consideración del coste y la tolerancia. Usamos un ARA de acción prolongada dosificado una vez al día. Para el tratamiento con diuréticos, las pruebas apoyan abrumadoramente la indapamida o la clortalidona frente a la HCTZ; las dosis bajas minimizan los efectos secundarios metabólicos.

Tratamiento combinado en dosis bajas

Nosotros en general iniciamos la administración de fármacos con un tratamiento combinado en dosis bajas, tanto por la eficacia sinérgica como para minimizar los efectos secundarios dependientes de la dosis. Nuestra combinación es amlodipino más telmisartán o irbesartán (ARA genéricos potentes de acción prolongada, una vez al día, que tuvieron un buen rendimiento en los EAC). La mayoría de los adultos necesitan de 5 a 10 mg de amlodipino y de 40 a 80 mg de telmisartán o de 150 a 300 mg de irbesartán diariamente para controlar eficazmente su hipertensión. Las dosis iniciales rara vez causan efectos secundarios en pacientes con hipertensión no complicada.

La dosis más alta (10 mg) de amlodipino causará cierto grado de edema de tobillos en aproximadamente el 20% de los pacientes. La dosis más alta de irbesartán o telmisartán aumenta el riesgo de LRA e hiperpotasemia si existe una ERC subyacente o hipovolemia. Inspeccionamos las encías del paciente porque todos los BCC de forma infrecuente pueden causar hiperplasia gingival, que se resuelve (lentamente) si se diagnostica y se suspende el fármaco; si no se diagnostica y el BCC se continúa, puede causar problemas dentales graves. La mayoría de los pacientes ambulatorios pueden alcanzar los objetivos de PA de forma segura y sin efectos secundarios en 6 a 12 semanas. Esta intensificación bastante rápida del tratamiento requiere un control domiciliario, un seguimiento clínico inicial frecuente y la modificación del estilo de vida.

Para los pacientes con hipertensión no complicada, reservamos generalmente el tratamiento diurético para la terapia triple, no como terapia inicial, debido a los efectos secundarios metabólicos de estos fármacos y las altas tasas de suspensión. Mientras que los panelistas del informe JNC 8 de 2014 recomendaron prescribir objetivos de altas dosis de tiacidas utilizados en EAC, en la práctica utilizamos la dosis más baja de un diurético tiacídico necesaria para alcanzar la PA deseada. Las pruebas apoyan claramente el uso de indapamida de acción prolongada o CTD sobre la HCTZ de acción corta.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Para pacientes con hipertensión que no está controlada con amlodipino más telmisartán o irbesartán, añadimos la mitad de un comprimido de 1,25 mg de indapamida, que es más barata que la CTD y elimina superóxidos.

Prescribimos un β-bloqueante vasodilatador, como carvedilol o nebivolol, como terapia de primera línea para la hipertensión en pacientes con enfermedad arterial coronaria o IC. Estos β-bloqueantes vasodilatadores son mejores fármacos antihipertensivos que el metoprolol. Sin embargo, son menos eficaces que el metoprolol para el tratamiento de la taquicardia supraventricular, si esta es una comorbilidad importante. También usaremos uno de estos fármacos como terapia de primera línea si la hipertensión acompaña a una ansiedad crónica relevante, especialmente si la frecuencia cardíaca en reposo del paciente es de 80 latidos/min o mayor. El carvedilol genérico se encuentra en la mayoría de los formularios a 4 dólares/mes, mientras que nebivolol y el carvedilol con otros nombres comerciales son caros. El carvedilol debe tomarse después del desayuno y después de la cena con el estómago lleno para optimizar la absorción y prevenir el malestar digestivo. Es más conveniente nebivolol en dosificación y absorción una vez al día que no se ven afectadas por los alimentos.

Hipertensión resistente

Muchos casos de aparente hipertensión farmacorresistente son seudorresistentes. Un problema frecuente es un régimen de fármacos inadecuado. Si se excluye la hipertensión de bata blanca y el cumplimiento de la medicación, si los análisis de detección de hipertensión secundaria son negativos, si se han suprimido los AINE y si el objetivo de PA todavía no se puede lograr con la *terapia triple de primera línea* adecuada (amlodipino *más* un ARA de acción prolongada *más* indapamida o CTD), los mejores fármacos complementarios son los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona) y los β-bloqueantes vasodilatadores (carvedilol, nebivolol). La espironolactona en dosis bajas (12,5 a 25 mg/día) puede tardar 8 semanas o más en el logro de una reducción máxima de la PA, lo que puede ser excelente. La eplerenona evita los efectos secundarios sexuales de la espironolactona, pero es más cara y pueden necesitarse dosis diarias más altas (50 a 100 mg) y una dosificación de dos veces al día. La clonidina se debe evitar siempre que sea posible y no se debe prescribir a los pacientes para que se automediquen en función de las necesidades, porque esta práctica creará hipertensión lábil de rebote.

En la **tabla 3-16** se proporciona asesoramiento sobre el tratamiento óptimo de la PA. El tratamiento insuficiente de la hipertensión y la infrautilización de la farmacoterapia combinada –incluso para la hipertensión resistente– es común en la consulta de forma ambulatoria.[150-152] Los datos impactantes de Kaiser-Permanente muestran que una extensa organización de asistencia administrada puede mejorar las tasas de control de la hipertensión en su población desde 45 hasta más del 80% mediante: 1) revisión continua de sus datos de registro para la identificación de pacientes con PA elevada y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

contacto con los pacientes de manera proactiva; 2) utilización de un protocolo simple de intensificación de fármacos en todo el sistema con comprimidos combinados de dosis fija/una vez al día, y 3) aumento del acceso con chequeos de PA realizados por ayudantes médicos como parte de un equipo de tratamiento de la hipertensión basado en farmacéuticos.[153] Los farmacéuticos pueden trabajar con los pacientes para desarrollar objetivos compartidos y conciliar la medicación, y en la mayoría de los estados pueden llevar a cabo un protocolo de intensificación de la medicación preestablecido bajo un acuerdo de ejercicio colaborador bajo supervisión médica. Las intervenciones en equipo basadas en farmacéuticos para el tratamiento de la hipertensión han demostrado su eficacia en más de 50 ECA[154] y permiten que el facultativo se centre en el liderazgo del equipo de atención médica, las evaluaciones diagnósticas y otros problemas complejos.[155] Con todas estas medidas, se puede alcanzar tasas de control de la hipertensión de hasta el 80% en la práctica basada en la consulta. Los pacientes con hipertensión farmacorresistente deben ser remitidos a un especialista en hipertensión.

Tabla 3-16

Estrategias para optimizar el tratamiento de la hipertensión

A nivel del sistema sanitario
Abordaje en equipo de la farmacia clínica
Protocolo de intensificación de medicación estandarizado
Pago a los profesionales por enfoques de rendimiento
A nivel del tratamiento farmacológico
Tratamiento combinado en dosis bajas
Clases de fármacos con mejor tolerancia
Combinaciones de dosis fijas en un solo comprimido
Fármacos de acción prolongada con una dosis diaria
Genéricos de bajo coste
A nivel del paciente
Concienciación del paciente
Objetivos compartidos
Autocontrol de la presión arterial
Apoyo social

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Perspectivas futuras

Se necesitan grandes ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria para probar la hipótesis atractiva pero no demostrada de que el tratamiento eficaz de la hipertensión enmascarada –especialmente de la hipertensión nocturna– reduce el riesgo simultáneo de episodios CV relevantes y la mortalidad.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Norman M. Kaplan sus contribuciones a ediciones anteriores de este capítulo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Perspectiva general del tratamiento de la hipertensión

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603.
2. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2013. Diabetes Care. 2013;36(suppl 1):S11-S66.
4. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(4):259–352.
5. Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Management of high blood pressure in blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension*. 2010;56(5):780–800.
6. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults—2016. *Med J Aust*. 2016;205(2):85–89.
7. Go AS, Bauman M, King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2013;63(4):878–885.
8. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–520.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

9. Kidney Disease Improving GLobal Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2(5):337-414.
10. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891.
11. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian hypertension education program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):569–588.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(10):1925–1938.
13. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(6):430–437.
14. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1998–2038.
15. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(1):14–26.

Modificación del estilo de vida

16. Appel LJ. ASH position paper: Dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2009;3(5):321–331.
17. Cohen L, Curhan GC, Forman JP. Influence of age on the association between lifestyle factors and risk of hypertension.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

J Am Soc Hypertens. 2012;6(4):284–290.
18. Robbins CL, Dietz PM, Bombard J, et al. Lifestyle interventions for hypertension and dyslipidemia among women of reproductive age. *Prev Chronic Dis*. 2011;8(6):A123.
19. Shimbo D, Levitan EB, Booth III JN, et al. The contributions of unhealthy lifestyle factors to apparent resistant hypertension: findings from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Hypertens*. 2013;31(2):370–376.
20. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2960–2984.
21. Appel LJ, Van HL. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? *N Engl J Med*. 2013;368(14):1353–1354.
22. Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362(22):2102–2112.
23. Steinberg D, Bennett GG, Svetkey L. The DASH diet, 20 years later. *JAMA*. 2017;317:1529–1530.
24. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–1290.
25. Nissensohn M, Roman-Vinas B, Sanchez-Villegas A, et al. The effect of the Mediterranean diet on hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Educ Behav*. 2016;48(1):42–53.
26. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):333–340.
27. Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(5):780–800.
28. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, et al. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113(1):1–15.
29. US Institute of Medicine. Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence. Washington, DC: The National

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Academies Press; 2013.
30. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*. 2016;388(10043):465–475.
31. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the trials of hypertension prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(15):1609–1617.
32. Kotchen TA, Cowley Jr AW, Frohlich ED. Salt in health and disease—a delicate balance. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2531–2532.
33. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014;371(7):624–634.
34. Briasouolis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:792–798.
35. De Koning L, Malik VS, Kellogg MD, et al. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation*. 2012;125(14):1735–1741: S1.
36. Brown IJ, Stamler J, Van HL, et al. Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: international study of macro/micronutrients and blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(4):695–701.
37. Jayalath VH, Sievenpiper JL, de Souza RJ, et al. Total fructose intake and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(4):328–339.
38. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, et al. Association between class II obesity (BMI of 40-59 kg/m^2) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001673.
39. Ostchega Y, Hughes JP, Terry A, et al. Abdominal obesity, body mass index, and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010. *Am J Hypertens*. 2012;25(12):1271–1278.
40. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2011;365(21):1959–1968.
41. Loenneke JP, Fahs CA, Abe T, et al. Hypertension risk: exercise is medicine* for most but not all. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(1):77–81.
42. Naci H, Ioannidis J. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ*. 2013;347:f5577.
43. Ash GI, Eicher JD, Pescatello LS. The promises and challenges of the use of genomics in the prescription of exercise for hypertension: the 2013 update. *Curr Hypertens Rev*. 2013;9(2):130–147.
44. Lamina S, Okoye GC. Effect of interval exercise training programme on C-reactive protein in the non-pharmacological management of hypertension: a randomized controlled trial. *Afr J Med Med Sci*. 2012;41(4):379–386.
45. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
46. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2013;61(6):1360–1383.
47. Onat A, Ugur M, Hergenc G, et al. Lifestyle and metabolic determinants of incident hypertension, with special reference to cigarette smoking: a longitudinal population-based study. *Am J Hypertens*. 2009;22(2):156–162.
48. Gee ME, Bienek A, Campbell NR, et al. Prevalence of, and barriers to, preventive lifestyle behaviors in hypertension (from a national survey of Canadians with hypertension). *Am J Cardiol*. 2012;109(4):570–575.
49. Mann DM, Kudesia V, Reddy S, et al. Development of DASH Mobile: a mHealth lifestyle change intervention for the management of hypertension. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:973.
50. Nolan RP, Liu S, Shoemaker JK, et al. Therapeutic benefit of internet-based lifestyle counselling for hypertension. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):390–396.
51. Nolan RP, Liu S, Feldman R, et al. Reducing Risk with E-Based

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Support for Adherence to Lifestyle Change in Hypertension (REACH): protocol for a multicentred randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003547.

Fármacos antihipertensivos

52. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967.
53. ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288(23):2981-2997.
54. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906.
55. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–2428.
56. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547–1559.
57. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336(7653):1121–1123.
58. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9638):547–553.
59. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:i438.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

60. 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(5):1084–1091.
61. Harel Z, Gilbert C, Wald R, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e42.
62. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204–2213.
63. Retraction—Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin- converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9697):1226.
64. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011;123(15):1611–1621.
65. Ernst ME, Neaton JD, Grimm Jr RH, et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension*. 2011;58(6):1001–1007.
66. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012;59(6):1110–1117.
67. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):379–389.
68. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041–1046.
69. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898.
70. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous

booksmedicos.org

booksmedicos.org

stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033-1041.
71. Victor RG. Comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone. *Practice Update in Cardiology*. 2015: http://www.practiceupdate.com/c/22751/0/2. Accessed October 13, 2016.
72. Price AL, Lingvay I, Szczepaniak EW, et al. The metabolic cost of lowering blood pressure with hydrochlorothiazide. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):35.
73. Handler J. Managing erectile dysfunction in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(6):450–454.
74. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):175–182.
75. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, et al. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):67–72.
76. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA*. 2014;311(21):2216–2224.
77. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–2068.
78. Victor RG. The miracle of low-dosespironolactone for resistant hypertension rediscovered. Practice Update in Cardiology, 2016. http://www.practiceupdate.com/content/spironolactone-versus-placebo-bisoprolol-and-doxazosin-to-determine-the-optimal-treatment-for-drug-resistant-hypertension/30033/62. Accessed October 13, 2016.
79. Wiysonge CS, Opie LH. β-Blockers as initial therapy for hypertension. *JAMA*. 2013;310(17):1851–1852.
80. Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG. Central sympatholytic drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):658–661.

Intervención percutánea investigacional

81. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2014;370(15):1393–1401.
82. Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):451–463.
83. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765–773.

Abordaje basado en la evidencia del tratamiento de la hipertensión

84. Lonn EM, Yusuf S. Should patients with cardiovascular risk factors receive intensive treatment of hypertension to <120/80 mmHg target? An antagonist view from HOPE-3. *Circulation*. 2016;134(18):1311–1313.
85. Oparil S, Lewis CE. Should patients with cardiovascular risk factors receive intensive treatment of hypertension to <120/80 mmHg target? A protagonist view from SPRINT. *Circulation*. 2016;134(18):1308–1310.
86. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–1585.
87. Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116.
88. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–2682.
89. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507–515.
90. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2009–2020.
91. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1112–1118.
92. Verdecchia P, Angeli F, Gentile G, Reboldi G. More versus less intensive blood pressure-lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis. *Hypertension*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2016;68(3):642–653.
93. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435–443.
94. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
95. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603–615.
96. Adamsson ES, Gudbjornsdottir S, Manhem K, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4070.
97. Bhatt DL. Troponin and the J-curve of diastolic blood pressure: when lower is not better. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1723–1726.
98. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease. *Hypertension*. 2015;65(1):108–114.
99. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388(10056):2142–2152.
100. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: the VALUE trial. *Blood Press*. 2016;25(2):83–92.
101. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1713–1722.
102. Myers MG, Kaczorowski J, Dolovich L, et al. Cardiovascular risk in hypertension in relation to achieved blood pressure using automated office blood pressure measurement. *Hypertension*. 2016;68(4):866–872.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

103. Seol SH, Lindner JR. A primer on the methods and applications for contrast echocardiography in clinical imaging. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;22(3):101–110.
104. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1685–1697.
105. Wang YC, Shimbo D, Muntner P, et al. Prevalence of masked hypertension among US adults with nonelevated clinic blood pressure. *Am J Epidemiol*. 2017;185(3):194–202.
106. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Angiotensin II,independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension*. 2013;61(3):701–706.
107. Isaacson S, Vernino S, Ziemann A, et al. Long-term safety of droxidopa in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(10):755–762.
108. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Hewitt LA, et al. Effects of the novel norepinephrine prodrug, droxidopa, on ambulatory blood pressure in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(10):819–826.
109. Okamoto LE, Diedrich A, Baudenbacher FJ, et al. Efficacy of servo-controlled splanchnic venous compression in the treatment of orthostatic hypotension: a randomized comparison with midodrine. *Hypertension*. 2016;68(2):418–426.
110. Brenner BM, Cooper ME, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–869.
111. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851–860.
112. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288(19):2421–2431.
113. Appel LJ, Wright Jr JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):918–929.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

114. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):541–548.
115. Davis SM, Donnan GA, Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1914–1922.
116. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1225–1237.

Consideraciones especiales del tratamiento

117. Abdalla M, Booth III JN, Seals SR, et al. Masked hypertension and incident clinic hypertension among blacks in the Jackson Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(1):220–226.
118. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693–700.
119. Victor RG, Ravenell JE, Freeman A, et al. Effectiveness of a barber-based intervention for improving hypertension control in black men: the BARBER-1 study: a cluster randomized trial. *Arch Intern Med*. 2011;171(4):342–350.
120. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122-1131.
121. Ersboll AS, Damm P, Gustafsson F, et al. Peripartum cardiomyopathy: a systematic literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(11):1205–1219.
122. Krishnamoorthy P, Garg J, Palaniswamy C, et al. Epidemiology and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: findings from the Nationwide Inpatient Sample. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(10):756–761.
123. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887–1920.
124. Sun J, Steffen LM, Xi B. How to accurately define pediatric

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2016;34(suppl 1):e248: ISH 2016 Abstract Book.
125. Karpinos AR, Roumie CL, Nian H, et al. High prevalence of hypertension among collegiate football athletes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(6):716–723.
126. Weiner RB, Wang F, Isaacs SK, et al. Blood pressure and left ventricular hypertrophy during American-style football participation. *Circulation*. 2013;128(5):524–531.
127. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014;63(5):1116–1135.
128. Bondanza S, Calevo MG, Marasini M. Early and long-term results of stent implantation for aortic coarctation in pediatric patients compared to adolescents: a single center experience. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:4818307.
129. Kaplan NM. Sex never dies. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(12):908–909.
130. Grimm Jr RH, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*. 1997;29(1 Pt 1):8–14.
131. Sen-Chowdhry S, Jacoby D, Moon JC, McKenna WJ. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(11):651–675.
132. Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, et al. Blood pressure control and risk of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(12).
133. Jorgensen ME, Hlatky MA, Kober L, et al. β-Blocker–associated risks in patients with uncomplicated hypertension undergoing noncardiac surgery. *JAMA Intern Med*. 2015;175(12):1923–1931.

Tratamiento de las crisis hipertensivas

134. Van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis: 2010 revision. *Neth J Med*. 2011;69(5):248–255.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

135. Peacock WF, Hilleman DE, Levy PD, et al. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *Am J Emerg Med*. 2012;30(6):981–993.
136. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.
137. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2355–2365.
138. Wang X, Arima H, Heeley E, et al. Magnitude of blood pressure reduction and clinical outcomes in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial study. *Hypertension*. 2015;65(5):1026–1032.
139. Richards JR, Lange RA. Labetalol and cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(2):202–203.

Abordaje clínico práctico de la evaluación de los pacientes hipertensos de forma ambulatoria

140. Bress AP, Tanner RM, Hess R, et al. Generalizability of SPRINT results to the U.S. adult population. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(5):463–472.
141. Chobanian AV. Time to reassess blood-pressure goals. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2093–2095.
142. Fuster V. No such thing as ideal blood pressure: a case for personalized medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):3014–3015.
143. Victor R. My approach to evaluation of the ambulatory patient with suspected hypertension. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(5):481–483.
144. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2032–2043.
145. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens*. 2009;27(5):947–954.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

146. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889–1916.
147. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919–931.
148. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(9):1048–1078.
149. Murphy TP, Cooper CJ, Pencina KM, et al. Relationship of albuminuria and renal artery stent outcomes: results from the CORAL randomized clinical trial (Cardiovascular Outcomes with Renal Artery Lesions). *Hypertension*. 2016;68(5):1145–1152.
150. Fontil V, Pletcher MJ, Khanna R, et al. Physician underutilization of effective medications for resistant hypertension at office visits in the United States: NAMCS 2006-2010. *J Gen Intern Med*. 2014;29(3):468–476.
151. Fontil V, Bibbins-Domingo K, Kazi DS, et al. Simulating strategies for improving control of hypertension among patients with usual source of care in the United States: the Blood Pressure Control Model. *J Gen Intern Med*. 2015;30(8):1147–1155.
152. Rader F, Elashoff RM, Niknezhad S, Victor RG. Differential treatment of hypertension by primary care providers and hypertension specialists in a barber-based intervention trial to control hypertension in black men. *Am J Cardiol*. 2013;112(9):1421–1426.
153. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA*. 2013;310(7):699–705.
154. Tsuyuki RT, Houle SK, Charrois TL, et al. Randomized trial of the effect of pharmacist prescribing on improving blood pressure in the community: the Alberta Clinical Trial in Optimizing Hypertension (RxACTION). *Circulation*. 2015;132(2):93–100.
155. Victor RG. Expanding pharmacists' role in the era of health care reform. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(22):1959.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Trastornos de las lipoproteínas y enfermedad cardiovascular

Jacques Genest

Peter Libby

Sistema de transporte de lipoproteínas
- Bioquímica de los lípidos
- Lipoproteínas, apolipoproteínas, receptores y enzimas procesadoras
- Metabolismo y transporte de las lipoproteínas

Trastornos de las lipoproteínas
- Definiciones
- Trastornos genéticos de las lipoproteínas
- Causas secundarias de hiperlipidemia y síndrome metabólico

Tratamiento farmacológico del riesgo lipídico
- Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas)
- Inhibidores de la absorción del colesterol
- Derivados del ácido fíbrico (fibratos)
- Ácido nicotínico (niacina)
- Resinas ligadoras de ácidos biliares
- Inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo
- Aceites de pescado
- Fitosteroles
- Inhibidores de la PCSK9
- Nuevos agentes

Abordaje clínico del tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas
- Cambios en los hábitos de vida: dieta

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tratamiento de los trastornos combinados de las lipoproteínas
Perspectivas futuras
Tratamiento genético
Cambios sociales
Bibliografía

La carga que supone la enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVA), para los sistemas de atención sanitaria nacionales sigue suponiendo un formidable reto, aunque medidas de salud pública y tratamientos farmacológicos dirigidos pueden modificar el riesgo cardiovascular.[1-3] Los trastornos de las lipoproteínas, especialmente aquellos que implican un aumento de la exposición de la pared arterial al colesterol, constituyen un factor de riesgo cardiovascular esencial modificable. La modulación de los niveles plasmáticos de colesterol con los hábitos de vida o, cuando sea necesario, con tratamiento farmacológico (estatinas) ha demostrado ser una de las intervenciones más eficaces para la prevención y el tratamiento de la ECVA.

Los lípidos constituyen aproximadamente el 70% (por masa) del peso seco del plasma. Aminoácidos (proteínas), ácidos nucleicos e hidratos de carbono constituyen el resto. Aproximadamente la mitad de los lípidos circulantes son esteroles, y los otros componentes mayores incluyen glicerofosfolípicos (fosfolípidos) y glicerolípidos (triglicéridos [TG]), los cuales circulan en forma de lipoproteínas.[4] Por tanto, las lipoproteínas circulantes bañan continuamente las células del endotelio vascular, y la interacción entre las lipoproteínas y las células de la pared arterial contribuye causalmente a la patogenia de la ateroesclerosis humana.

Hay datos convincentes que reafirman la «hipótesis lipídica». Los datos observacionales descritos en el **capítulo 1** muestran una asociación fuerte y consistente a través de varias poblaciones entre la elevación en sangre del colesterol y del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y la ECV, especialmente la enfermedad arterial coronaria (EAC). Datos experimentales en animales muestran que el desarrollo de la ateroesclerosis requiere colesterol. Estudios genéticos humanos apoyan fuertemente la causalidad para genes relacionados con niveles de C-LDL.[5-7] La reducción de los niveles de C-LDL disminuye el riesgo de EAC, y el tamaño del efecto se asocia con la magnitud de la reducción del C-LDL. Por tanto, las LDL cumplen los postulados de Koch como factor de riesgo causal de ECVA.[8-10]

Los términos *dislipidemia* o *dislipoproteinemia* reflejan trastornos de las rutas de trasporte de los lípidos y las lipoproteínas que se asocian con enfermedad arterial más adecuadamente que «hiperlipidemia». La dislipidemia comprende patrones que a menudo se encuentran en la práctica clínica, como

booksmedicos.org

booksmedicos.org

concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y concentraciones elevadas de TG, pero con niveles de colesterol plasmático total en la media. La dislipidemia también incluye la elevación de lipoproteína(s), un trastorno genético o adquirido poco habitual del metabolismo de las lipoproteínas. Ciertos trastornos raros de las lipoproteínas pueden causar manifestaciones clínicas evidentes, pero la mayoría de las dislipoproteinemias habituales raramente originan síntomas o signos clínicos. En vez de ello, estos trastornos requieren pruebas analíticas para su detección. El adecuado reconocimiento y tratamiento de las dislipoproteinemias puede reducir las tasas de mortalidad cardiovascular y total. Los principios de la lipidología que aquí se exponen tienen importancia en la práctica diaria de la medicina cardiovascular.

Sistema de transporte de lipoproteínas

Bioquímica de los lípidos

Habitualmente la expresión *lípidos biológicos* hace referencia a un amplio grupo de moléculas naturales que incluyen ácidos grasos, ceras, eicosanoides, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos (TG), fosfolípidos, esfingolípidos, esteroles, terpenos, prenoles y vitaminas liposolubles (A, D, E y K), en contraposición con otros grupos principales de moléculas biológicas, como los ácidos nucleicos, las proteínas, los aminoácidos y los hidratos de carbono. Las funciones biológicas principales de los lípidos incluyen contribuciones críticas a las membranas biológicas, el almacenamiento de energía y las estructuras o modificadores de muchas moléculas de señalización. Ciertos lípidos, especialmente los ácidos grasos, sufren fácilmente oxidación y pueden generar sustancias altamente tóxicas para las células. Los ácidos grasos pueden ser degradados en las mitocondrias por β-oxidación, mientras que el núcleo de esterol resiste la degradación enzimática. La eliminación del colesterol requiere, por tanto, la excreción en forma de ácidos biliares o su eliminación con las células cutáneas.

Los lípidos no se disuelven generalmente en agua. El sistema de transporte de lípidos ha evolucionado en los animales a lo largo de eones de evolución para trasladar las moléculas hidrófobas (grasa) desde los puntos de origen (sistema intestinal) hasta los de su utilización (músculos y tejidos en rápida división) a través del medio ambiente acuoso (agua) del plasma. Proteínas altamente conservadas durante la evolución denominadas *apolipoproteínas* (apo) median en este proceso. La mayoría de las apolipoproteínas derivan de un gen ancestral y contienen dominios tanto hidrófilos como hidrófobos. Esta estructura anfipática permite a estas proteínas hacer de puente en la interfase entre el medio acuoso del plasma y los constituyentes fosfolipídicos de las lipoproteínas. Los principales tipos de lípidos que circulan en el plasma incluyen el colesterol y los ésteres de colesterol, glicerofosfolípicos, esfingolípidos y glicerolípidos (TG) (**fig. 4-1**). El Lipid Metabolites and Pathways Strategy (LIPIDmaps) Consortium ha aportado una nomenclatura

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estandarizada para los lípidos.[11]

Las membranas de las células de mamíferos y de sus orgánulos subcelulares necesitan *colesterol*. Este lípido da origen a las hormonas esteroideas y a los ácidos biliares y contribuye a la integridad de la epidermis. Muchas funciones celulares dependen críticamente del colesterol de la membrana, por lo que las células regulan estrechamente su contenido en colesterol. Gran parte del colesterol plasmático circula en forma de *ésteres de colesterilo* en el centro de las partículas de lipoproteínas. La enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) forma ésteres de colesterilo en el compartimento sanguíneo al transferir una cadena acil grasa de la fosfatidilcolina al colesterol.

Los *glicerolípidos (TG)* constan de un esqueleto de glicerol con tres carbonos unidos covalentemente a tres cadenas de ácidos grasos (R_{1-3}). La composición de ácidos grasos varía en términos de longitud de la cadena y de la presencia de puentes dobles (grado de saturación). Las moléculas de TG altamente hidrófobas circulan en el núcleo de una lipoproteína. La hidrólisis de los triglicéridos por las lipasas generan los ácidos grasos libres (AGL) que se utilizan para obtener energía.

Los *glicerofosfolípidos* son constituyentes de las membranas celulares y están constituidos por una molécula de glicerol unida a dos ácidos grasos (designados R_1 y R_2; **v. fig. 4-1**). Los ácidos grasos difieren en cuanto a longitud y por el número de dobles enlaces. El tercer carbono del esqueleto de glicerol lleva un grupo fosfato unido a una de estas cuatro moléculas: *colina* (fosfatidilcolina, también llamada lecitina), *etanolamina* (fosfatidiletanolamina), *serina* (fosfatidilserina) o *inositol* (fosfatidilinositol). Entre los fosfolípidos más complejos se incluyen *fosfatidilglicerol* (p. ej., la cardiolipina está formada por la fusión de dos moléculas de fosfatidilglicerol; los anticuerpos frente a la cardiolipina aparecen con frecuencia en el lupus sistémico) y los *plasmalógenos,* un constituyente importante de las membranas eucariotas. Otro fosfolípido, la *esfingomielina,* tiene funciones especiales en la membrana plasmática en la formación de microdominios de membrana como balsas *(rafts)* y cavéolas. La estructura de la esfingomielina se parece a la de la fosfatidilcolina. La estructura de los esfingolípidos utiliza el aminoácido serina en vez de glicerol. Los fosfolípidos son moléculas polares, más hidrosolubles que los TG o el colesterol o sus ésteres. Los fosfolípidos participan en las vías de transducción de la señal: la hidrólisis por las fosfolipasas asociada a la membrana genera segundos mensajeros, como diacilgliceroles, lisofosfolípidos, ácidos fosfatídicos y AGL, como el araquidonato, los cuales regulan muchas funciones celulares. La fosforilación del fosfatidilinositol contribuye críticamente a la membrana y la señalización y el transporte de los orgánulos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

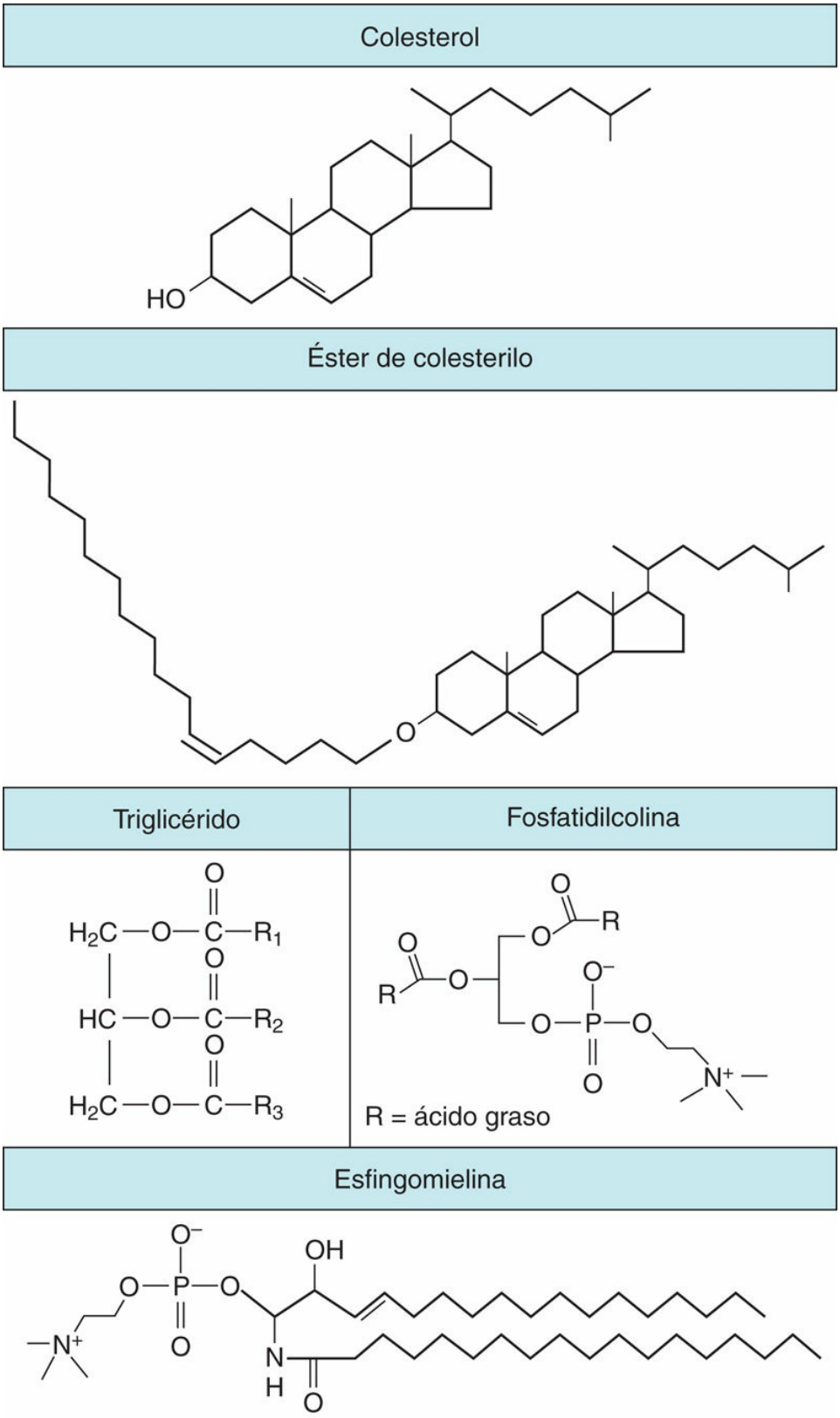


FIGURA 4-1 Estructura bioquímica de las moléculas lipídicas principales: colesterol, ésteres de colesterilo, glicerolípidos (triglicéridos) y glicerofosfolípidos (p. ej., fosfatidilcolina) y esfingomielina. R indica una cadena acilo grasa.

Lipoproteínas, apolipoproteínas, receptores y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

enzimas procesadoras

Las lipoproteínas son estructuras macromoleculares complejas que están envueltas en una cubierta resistente al agua de fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas, la cual protege a un núcleo hidrofóbico de ésteres de colesterilo y TG. Las lipoproteínas varían en cuanto a tamaño, densidad en el medio acuoso del plasma y en contenido lipídico y de apolipoproteínas (**fig. 4-2** y **tabla 4-1**). La clasificación de las lipoproteínas refleja su densidad en el plasma (la densidad del plasma es de 1,006 g/ml) según medición de su flotación en el ultracentrifugado. Entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) están los quilomicrones, los restos de quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y tienen una densidad inferior a los 1,006 g/ml. El resto (fracción de fondo) del ultracentrifugado plasmático incluye las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la lipoproteína (a) (Lp[a]).

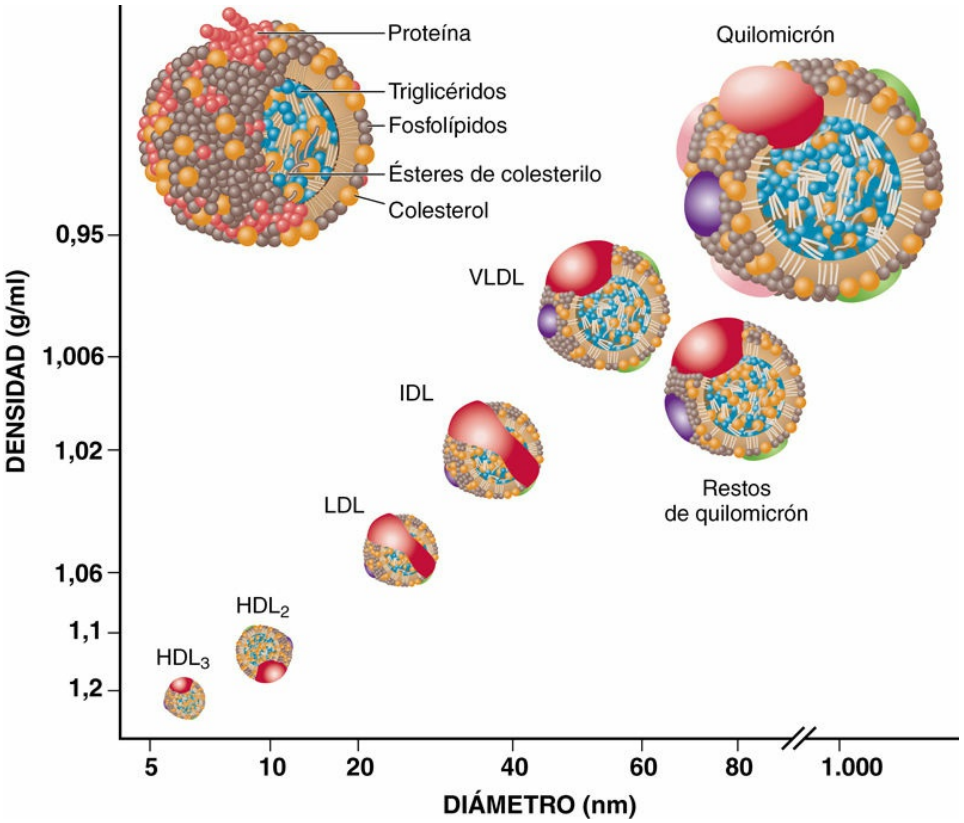


FIGURA 4-2 Tamaño relativo de las lipoproteínas plasmáticas según su densidad hidratada. La densidad del plasma es de 1,006 g/ml. *Cuadro.* Estructura de las lipoproteínas. Los fosfolípidos están orientados con su grupo polar dirigido hacia el medio ambiente acuoso del plasma. El colesterol libre está insertado en la capa de fosfolípidos. El núcleo de la lipoproteína está constituido por ésteres de colesterilo y triglicéridos. Las apolipoproteínas están implicadas en la secreción de lipoproteínas, proporcionan integridad estructural y actúan como cofactores para enzimas o como ligandos de varios receptores.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tabla 4-1

Composición de lipoproteínas en el plasma

	ORIGEN	DENSIDAD (g/ml)	TAMAÑO (nm)	PROTEÍNAS (%)	[COLESTEROL] EN PLASMA (mmol/l)*	[TRIGLICÉRIDOS] EN PLASMA EN AYUNAS (mmol/l)†	APO PRINCIPAL	OTRAS APO
Quilomicrones‡	Intestino	< 0,95	100-1.000	1-2	0	0	B48	A-I, Cs
Restos de quilomicrones†	Metabolismo de quilomicrones	0,95-1,006	30-80	3-5	0	0	B48, E	A-I, A-IV, Cs
VLDL	Hígado	< 1,006	40-50	10	0,1-0,4	0,2-1,2	B100	A-I, Cs
IDL	VLDL	1,006-1,019	25-30	18	0,1-0,3	0,1-0,3	B100, E	
LDL	IDL	1,019-1,063	20-25	25	1,5-3,5	0,2-0,4	B100	
HDL	Hígado, intestino	1,063-1,21	6-10	40-55	0,9-1,6	0,1-0,2	A-I, A-II	A-IV
Lp(a)	Hígado	1,051-1,082	25	30-50			B100, (a)	

Apo, apolipoproteína; *HDL,* lipoproteína de alta densidad; *IDL,* lipoproteína de densidad intermedia; *LDL,* lipoproteína de baja densidad; *Lp(a),* lipoproteína(a); *VLDL,* lipoproteína de muy baja densidad.

* En mmol/l; para mg/dl, se multiplica por 38,67.

† En mmol/l; para mg/dl, se multiplica por 88,5.

‡ En situación de ayunas, el suero (o plasma) no debe contener quilomicrones ni sus restos.

Las apolipoproteínas tienen cuatro papeles esenciales: 1) ensamblaje y secreción de la lipoproteína (apo A-I, B100, y B48); 2) integridad estructural de la lipoproteína (apo B, E, A-I, y A-II); 3) coactivadores o inhibidores de enzimas (apo A-I, A-V, C-I, C-II y C-III), y 4) unión o acoplamiento a receptores específicos y a proteínas para la captación celular de la partícula total o la captación de selectiva de un componente lipídico (apo A-I, B100 y E) (**tabla 4-2**). El papel de varias apolipoproteínas (A-IV, A-V, D, H, J, L y M) sigue siendo completamente desconocido.

Tabla 4-2

Apolipoproteínas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

NOMBRE	LIPOPROTEÍNA PREDOMINANTE	PESO MOLECULAR (kDa)	CONCENTRACIÓN EN PLASMA (mg/dl)	PAPEL	ENFERMEDAD HUMANA
Apo (a)	Lp(a)	250-800	0,2-200	Desconocido	Exceso de Lp(a)
Apo A-I	HDL	28,3	90-160	Activación de ACAT, estructural	Deficiencia de HDL
Apo A-II	HDL	17	25-45	Estructural	
Apo A-IV	HDL	45	10-20	Estructural, absorción	
Apo A-V	VLDL, HDL			Metabolismo de TRL	Hipertrigliceridemia
Apo B100	LDL, VLDL	512	50-150	Estructural, unión al LDL-R	Hipobetalipoproteinemia
Apo B48	Quilomicrones	241	0-100	Estructural	
Apo C-I	Quilomicrones	6,63	5-6	Metabolismo de TRL	
Apo C-II	Quilomicrones, VLDL	8,84	3-5	Activación de LPL	Hiperquilomicronemia
Apo C-III	Quilomicrones, VLDL	8,76	10-14	Inhibición de LPL	Hipertrigliceridemia
Apo D	HDL	33	4-7	LCAT	
Apo E	Restos de quilomicrones, IDL	34	2-8	LDL-R, unión al receptor de apo E	Hiperlipoproteinemia de tipo III
Apo H	Quilomicrones, VLDL, LDL, HDL	38-50	1,4-1,6	Beta$_2$-glicoproteína Agregación plaquetaria	Defecto de unión a cardiolipina
Apo J	HDL	70	10	Sistema del complemento	
Apo L1-6	HDL	43,9	—	Desconocido	
Apo M	HDL	25	1 μM	Desconocido	

Véanse las tablas 4-1 y 4-3 para las abreviaturas. *TRL*, lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Muchas proteínas regulan la síntesis, la secreción y el destino metabólico de las lipoproteínas; su caracterización ha aportado una visión de la fisiología celular molecular y de las dianas para el desarrollo de fármacos (**tabla 4-3**). El descubrimiento del receptor de LDL (LDL-R) representó una referencia en la comprensión del metabolismo del colesterol y de la endocitosis mediada por receptores.[12] El LDL-R regula la entrada del colesterol a las células y estrechos mecanismos de control alteran su expresión en la superficie celular en función del colesterol intracelular. El LDL-R pertenece a una superfamilia de receptores de membrana que incluye a LDL-R, VLDL-R, LDL-R mediado por péptido de tipo 1 (LRP1; receptor apo E), LRP1B, LRP4 (MGEF7), LRP5 y LRP6 (implicados en el proceso de formación ósea), LRP8 (apo E receptor-2) y LRP9.[13] LRP1, que media en la captación de los restos de quilomicrones y VLDL, reconoce preferentemente a apo E. LRP1 también interactúa con la lipasa hepática. La compleja interacción entre los hepatocitos y las diversas lipoproteínas que contienen apo E incluye a los proteoglicanos de la superficie celular que proporcionan la estructura para las enzimas lipolíticas (lipoproteína lipasa [LPL] y lipasa hepática) implicadas en el reconocimiento de los restos de lipoproteínas. Los macrófagos expresan receptores que se

booksmedicos.org

booksmedicos.org

unen a lipoproteínas modificadas (especialmente oxidadas). Estos receptores de lipoproteínas de eliminación median en la captación de la LDL modificada de forma oxidativa por los macrófagos. Al contrario que el exquisitamente regulado LDL-R, el alto contenido celular de colesterol no suprime los receptores de eliminación, lo que permite que los macrófagos de la íntima acumulen abundante colesterol, se conviertan en células espumosas y formen estrías grasas. La acumulación de esteroles en el retículo endoplásmico (RE) puede llevar a la apoptosis celular a través de la respuesta a proteínas desplegadas.[14] Las células endoteliales también pueden captar lipoproteínas modificadas a través de receptores específicos, como el LDL-R LOX-1 oxidado.

Tabla 4-3

Enzimas procesadoras de lipoproteínas, receptores, proteínas moduladoras

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ABREV.	NOMBRE	PAPEL	Gen	ENFERMEDAD HUMANA
ABCA1	Casete A1 de unión a ATP	Flujo de salida celular de fosfolípidos	*ABCA1*	Enfermedad de Tangier
ABCG5/G8	Casetes G5 y G8 de unión a ATP	Transportador intestinal de sitosterol	*ABCG5 ABCG8*	Sitosterolemia
ACAT1	Acetil-CoA acetiltransferasa 1	Esterificación del colesterol celular	*ACAT1*	
ACAT2	Acetil-CoA acetiltransferasa 2	Esterificación del colesterol celular	*ACAT2*	
ANGPTL3	Proteína 3 similar a angiopoyetina	Inhibición LDl y LE	*ANGPTL3*	Hipolipoproteinemia familiar 2
Apo E-R	Receptor de lipoproteínas que contienen apo E	Captación de TRL	*APOER2*	
CD36	Translocasa de ácidos grasos	Transporte de ácidos grasos	*CD36*	
CETP	Proteína de transferencia de ésteres de colesterilo	Intercambio de lípidos en plasma	*CETP*	Elevación de C-HDL
Cyp27A1	Citocromo	Hidroxilación de esteroles	*CYP27A1*	Xantomatosis cerebrotendinosa
DGAT1	Acil-CoA:diacilglicerol aciltransferasa 1	Síntesis de triglicéridos	*DGAT1*	Elevación de los triglicéridos
LE	Lipasa endotelial	Hidrólisis de fosfolípidos	*LIPG*	
LH	Lipasa hepática	Hidrólisis de triglicéridos	*LIPC*	Acumulación de restos
HSL (LIPE)	Lipasa sensible a hormonas	Liberación de ácidos grasos desde los adipocitos	*LIPE*	
LCAT	Lecitina-colesterol aciltransferasa	Esterificación del colesterol (plasma)	*LCAT*	Deficiencia de LCAT, HDL bajas
LDL-R	Receptor de lipoproteínas de baja densidad	Captación de LDL	*LDLR*	Hipercolesterolemia familiar
LDL-R AP1	Proteína de adaptación del LDL-R	Captación de LDL	*LDLRAP1*	HF recesiva
LAL	Lipasa ácida lisosómica	Almacenamiento de ésteres de	*LIPA*	Enfermedad de Wolman,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

		colesterilo (EC)		enfermedad por almacenamiento de EC
LOX-1	Receptor de eliminación	Captación de LDLox, endotelio	*OLR1*	Captación de lipoproteínas oxidadas
LPL	Lipoproteína lipasa	Hidrólisis de triglicéridos	*LPL*	Hiperquilomicronemia
LRP1	Proteína relacionada con el LDL-R	Captación de proteasas, muchos ligandos	*LRP1*	
LRP2	Proteína relacionada con el LDL-R 2 (megalina)	Captación de proteasas, apo J	*LRP2*	
MTTP	Proteína de transferencia microsómica de triglicéridos	Ensamblaje de apo B	*MTTP*	Abetalipoproteinemia
NPC1	Producto del gen de Niemann-Pick de tipo C	Trasporte del colesterol celular	*NPC1*	Niemann-Pick de tipo C
NPC1L1	Proteína 1 similar a la de Niemann-Pick de tipo C1)	Absorción del colesterol intestinal	*NPC1L1*	
PLTP	Proteína de transferencia de fosfolípidos	Intercambio de lípidos en plasma	*PLTP*	
PCSK9	Proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9	Escisión de proteínas	*PCSK9*	Hipercolesterolemia
SMPD1	Esfingomielinasa fosfodiesterasa 1	Hidrólisis de esfingomielina	*SMPD1*	Niemann-Pick de tipos A y B
SRA	Receptor de eliminación de macrófagos A	Captación de LDLox, macrófagos	*MSR1*	
SR-B1	Receptor de eliminación de clase B1	Captación de HDL colesterol	*SCARB1*	
VLDL-R	Receptor de lipoproteínas de muy baja densidad	Captación de VLDL	*VLDLR*	

Al menos tres receptores fisiológicamente relevantes interactúan con las partículas de HDL: el receptor de eliminación de clase B (SR-B1) y los transportadores de casetes de unión a trifosfato de adenosina (ATP) A1 (ABCA1) y G1 (ABCG1). SR-B1 es un receptor para HDL (también para LDL y VLDL, pero con menor afinidad). SR-B1 media la captación selectiva de ésteres de colesterilo HDL en tejidos esteroidógenos, hepatocitos y el endotelio. ABCA1 media el flujo celular de fosfolípidos (y posiblemente de colesterol) y la formación de HDL. El transportador ABCG1 transfiere el colesterol celular a las partículas de HDL ya formadas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Metabolismo y transporte de las lipoproteínas

El sistema de transporte de las lipoproteínas tiene dos misiones fundamentales: 1) transporte eficiente de los TG desde el intestino y el hígado a los sitios de utilización (tejido adiposo o músculo), y 2) transporte del colesterol a los tejidos periféricos para la síntesis de membranas y la producción de hormonas esteroideas o al hígado para la síntesis de ácidos biliares (**fig. 4-3**).

Ruta intestinal (de quilomicrones a restos de quilomicrones)

La vida requiere grasas. El cuerpo humano depende de los ácidos grasos esenciales de la dieta que no puede sintetizar (*ácido linoleico,* del cual deriva el ácido araquidónico, y *ácido linolénico,* que conduce a la formación del ácido eicosapentaenoico). La grasa supone característicamente del 20 al 40% de las calorías diarias. Los TG constituyen la porción principal de las grasas ingeridas. Para un individuo que consuma 2.000 kcal/día, con un 30% en forma de grasa, esto representa aproximadamente 66 g de TG y 250 mg (0,25 g) de colesterol al día. El intestino dispone de mecanismos de absorción de grasas muy eficientes, probablemente evolucionados para hacer máximo el aporte al organismo de nutrientes en circunstancias de disponibilidad limitada o irregular de alimento.

Tras la ingesta, las lipasas lingual y pancreática hidrolizan los TG en AGL y monoglicéridos o diglicéridos. La emulsión por las sales biliares lleva a la formación de micelas intestinales. Las micelas se parecen a las lipoproteínas en que constan de fosfolípidos, colesterol libre, ácidos biliares, diglicéridos y monoglicéridos, AGL y glicerol. El mecanismo de captación de las micelas por las células del borde en cepillo intestinales aún genera debate. La proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) forma parte de un complejo transportador del colesterol intestinal y la diana para el inhibidor selectivo de la absorción del colesterol ezetimiba. Tras su captación por las células intestinales, los ácidos grasos sufren reesterificación para formar TG y empaquetamiento en los quilomicrones del interior de la célula intestinal, y entran en la circulación portal (**v. fig. 4-3, parte 1**). Los quilomicrones contienen apo B48, el componente amino terminal de apo B100. En el intestino, el gen apo B es modificado durante la transcripción a ARN mensajero (ARNm) por sustitución de un uracilo por una citosina a través de un complejo modificador de enzima apo B48 (ApoBec). Este mecanismo incluye a la citosina desaminasa y lleva a un codón de terminación en el residuo 2.153 y a una forma truncada de apo B. Solo las células intestinales expresan ApoBec. La apo B48 no se une a LDL-R. Las células intestinales absorben los esteroles vegetales (sitosterol, campesterol), organizan estos compuestos en compartimentos celulares separados y los resecretan a la luz intestinal a través del transportador heterodimérico ABCG5/8. Las mutaciones de los genes *ABCG5/8* producen la rara enfermedad de la sitosterolemia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los quilomicrones entran rápidamente en el compartimento plasmático tras las comidas. En los capilares del tejido adiposo o de las células musculares en la circulación periférica, los quilomicrones encuentran la enzima LPL unida a los proteoglucanos de sulfato de heparano en la superficie luminal de las células endoteliales (**v. fig. 4-3, parte 2**). Apo C-II o apo A-V activan, y apo C-III inhibe la actividad de LPL. LPL tiene una amplia especificidad por los TG; escinde todos los residuos acilo grasos unidos a glicerol y en este proceso genera tres moléculas de AGL por cada molécula de glicerol. Las células musculares captan rápidamente los ácidos grasos. Los ácidos grasos aportan el sustrato energético para la contracción muscular mediante la generación de ATP durante la β-oxidación de los residuos acilo grasos en las mitocondrias. Los adipocitos pueden almacenar los TG obtenidos de los ácidos grasos para su utilización energética, un proceso que requiere insulina. La lipasa de TG sensible a hormonas, que se activa por el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en respuesta al estrés, libera los ácidos grasos almacenados en el tejido adiposo. Los ácidos grasos también pueden viajar hasta el hígado unidos a proteínas ligadoras de ácidos grasos o a albúmina y son sometidos a reempaquetado en VLDL. La resistencia periférica a la insulina puede, por tanto, aumentar la llegada de AGL al hígado con el consiguiente incremento de la secreción de VLDL y el aumento de partículas apo B en plasma, una característica del «síndrome metabólico» y de la diabetes de tipo 2. Las partículas residuales, derivadas de los quilomicrones tras la acción de la LPL, contienen apo E y entran en el hígado para su degradación y la reutilización de sus constituyentes centrales (**v. fig. 4-3, parte 3**).

Ruta hepática (de lipoproteínas de densidad muy baja a lipoproteínas de densidad intermedia)

No siempre hay disponibilidad alimentaria y el contenido graso de la dieta varía. El cuerpo necesita TG de rápida disponibilidad para cubrir las demandas energéticas. La secreción hepática de partículas de VLDL cubre esta función (**v. fig. 4-3, parte 4**). Las VLDL son TRL más pequeñas que los quilomicrones (**v. tabla 4-1 y fig. 4-2**). Contienen apo B100 como su principal lipoproteína. A diferencia de apo B48, apo B100 contiene un dominio reconocido por LDL-R (el receptor apo B/E). Las partículas de VLDL siguen la misma ruta catabólica que los quilomicrones a través de la LPL (**v. fig. 4-3, parte 2**). Durante la hidrólisis de las TRL por la LPL tiene lugar un intercambio de proteínas y lípidos: las partículas de VLDL (y los quilomicrones) adquieren apo C y apo E, en parte de las partículas de HDL. Las VLDL también intercambian TG por ésteres de colesterilo con las HDL (mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo [CETP]) (**v. fig. 4-3, parte 9**). Tal transferencia bidireccional de constituyentes entre las lipoproteínas tiene varios propósitos: la adquisición de apolipoproteínas específicas por las lipoproteínas, lo que dictará su destino metabólico, la transferencia de fosfolípidos a partículas nacientes de HDL mediada por la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP) (durante la pérdida de los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TG del núcleo, la cubierta fosfolipídica se vuelve redundante y extiende apo A-I para la formación de nuevas partículas de HDL) y la transferencia de colesterol de HDL a los restos de VLDL de forma que pueda ser metabolizado por el hígado. Este intercambio constituye una parte principal de la «vía de transporte inversa del colesterol».

Apo CIII, un pequeño pero importante péptido de 79 aminoácidos, tiene una afinidad elevada por las TRL y atenúa la actividad de LPL y el aclaramiento de TRL, contribuyendo de esta forma a la elevación de los TG. Apo CIII también se encuentra en las HDL, las cuales parecen actuar como «reservorio» para esta apolipoproteína. Un trabajo reciente identificó un papel intracelular para apo CIII en el ensamblaje y secreción de VLDL.[15] Experimentos de aleatorización mendeliana y estudios epidemiológicos han establecido que apo CIII puede contribuir causalmente a la ECVA.[16,17] Este reconocimiento ha impulsado esfuerzos terapéuticos para disminuir la apo CIII (v. más adelante).

Una vez la hidrólisis de los TG ha eliminado algunos TG de las VLDL, estas partículas tienen relativamente más colesterol, exponen varias apolipoproteínas (específicamente las apolipoproteínas C) y adquieren apo E. Las lipoproteínas residuales de las VLDL, denominadas *lipoproteínas de densidad intermedia* (IDL), son recaptadas por el hígado a través de su molécula apo E (**v. fig. 4-3, parte 3**) o sufren deslipidación adicional por la lipasa hepática para formar partículas de LDL (**v. fig. 4-3, parte 6**). Al menos cuatro receptores captan TRL, restos de TRL y lipoproteínas que contienen apo B: VLDL-R, el receptor de residuos (apo ER2), LDL-R (también llamado receptor de apo B/E) y LRP1. La mayoría de receptores hepáticos comparten la capacidad de reconocer apo E, una asociación que media en la captación de varias clases de lipoproteínas, incluidas VLDL e IDL.[5] La compleja interacción entre apo E y su ligando incluye el «acoplamiento» de las TRL sobre los proteoglucanos de sulfato de heparano para presentar el ligando a su receptor.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

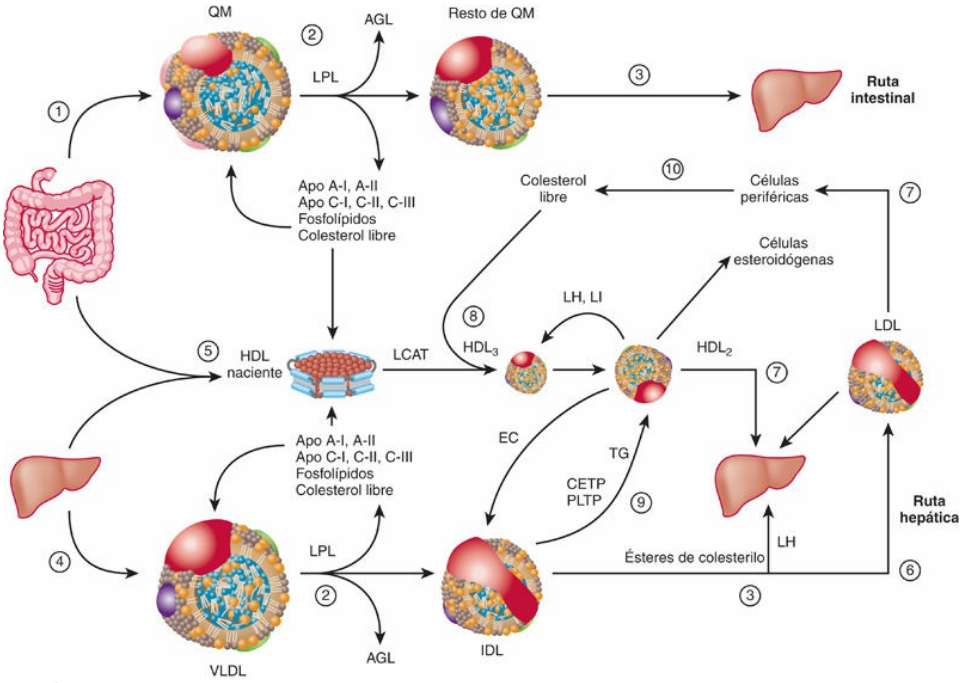


FIGURA 4-3 Diagrama esquemático del sistema de transporte de lípidos. Los números en círculos hacen referencia a las explicaciones en el texto. Véanse las **tablas 4-1 y 4-3** para las abreviaturas. *AGL,* ácido graso libre; *QM,* quilomicrón.

Lipoproteínas de baja densidad

Las partículas de LDL contienen predominantemente ésteres de colesterilo empaquetados con apo B100. Normalmente los TG constituyen únicamente del 4 al 8% de la masa de las LDL (**v. tabla 4-1**). Los niveles elevados de TG en plasma pueden convertirse en partículas de LDL enriquecidas en TG y con depleción de sus núcleos de ésteres de colesterilo. Tales cambios en los constituyentes nucleares influyen en el tamaño de las partículas de LDL: un aumento de los TG y una disminución relativa de los ésteres de colesterilo producen partículas de LDL más pequeñas y más densas.

Los humanos difieren del resto de mamíferos porque utilizan las LDL como transportadoras principales del colesterol. Los primates no humanos alimentados con una dieta enriquecida en colesterol también pueden transportar C-LDL. En el resto de mamíferos, como los roedores o los conejos, las VLDL transportan TG y las partículas de HDL transportan la mayor parte del colesterol. Las células pueden fabricar colesterol a partir de la acilo coenzima A (CoA) a través de reacciones enzimáticas que precisan al menos 33 pasos u obtenerlo en forma de ésteres de colesterilo de las partículas de HDL o LDL. Las células internalizan las LDL a través de LDL-R[12] (**fig. 4-4**). Las partículas de LDL contienen una molécula de apo B. Aunque varios dominios altamente lipófilos de apo B se asocian con fosfolípidos, una región que rodea al residuo 3.500 se une con alta afinidad a LDL-R. LDL-R se localiza en una región de la membrana plasmática rica en la proteína *clatrina* (**v. fig. 4-4; v. también fig. 4-3, parte 7**). Una vez unida al receptor, la clatrina se polimeriza y forma un endosoma que contiene LDL unida a su receptor,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una parte de la membrana plasmática y clatrina. Esta partícula internalizada se fusiona entonces con los lisosomas cuyas enzimas hidrolíticas (hidrolasa de ésteres de colesterilo, catepsinas) liberan el colesterol libre y degradan la apo B. LDL-R libera su ligando y se puede reciclar hacia la membrana plasmática. La chaperona *proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9* (PCSK9), secretada por los hepatocitos, sufre escisión autocatalítica y se une al LDL-R. La asociación con PCSK9 dirige el complejo a la «ruta degradativa lisosómica», con lo que impide el reciclaje normal de C-LDL[18] (**fig. 4-5**). Mutaciones de ganancia de función en el gen *PCSK9* causan hipercolesterolemia autosómica dominante, mientras que las mutaciones con pérdida de función aumentan LDL-R y disminuyen C-LDL sustancialmente.[19]

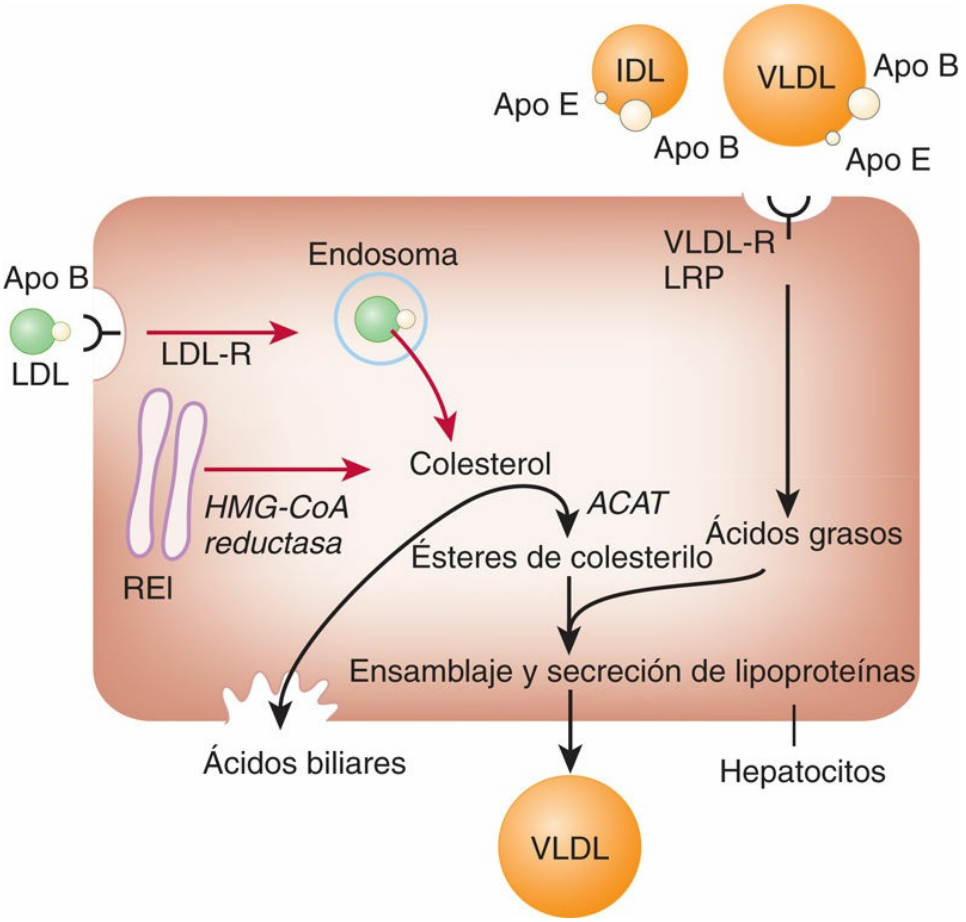


FIGURA 4-4 Homeostasis del colesterol celular en los hepatocitos. Véanse las **tablas 4-1** y **4-3** para las abreviaturas. *REl*, retículo endoplásmico liso.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

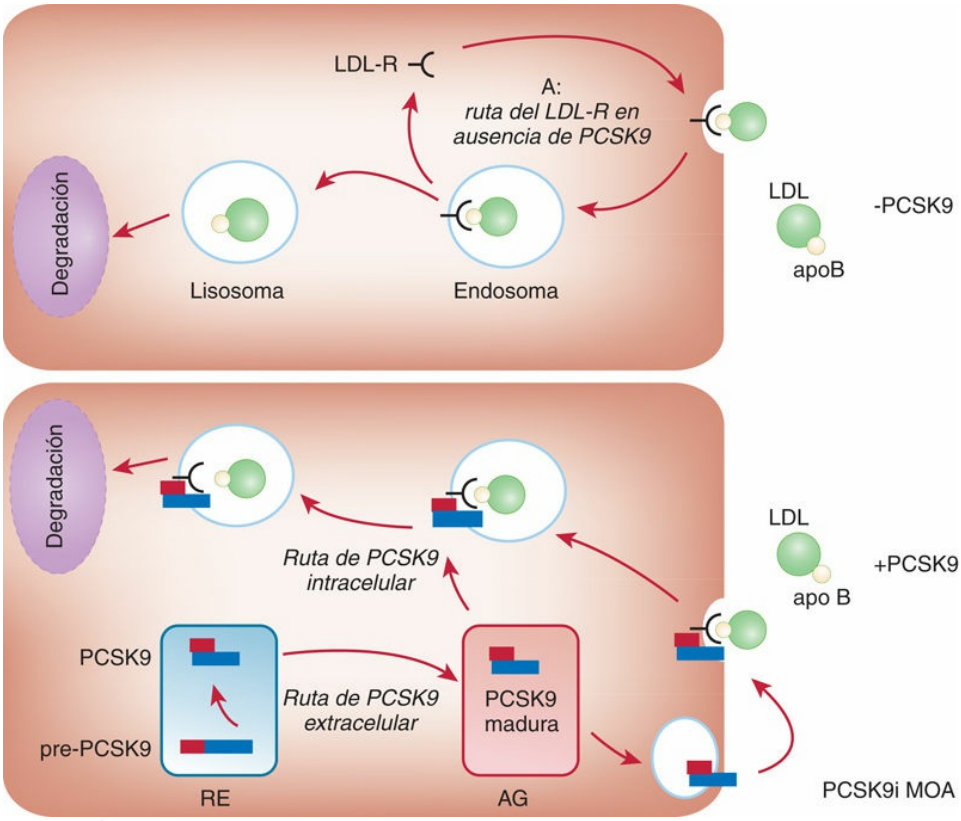


FIGURA 4-5 Diagrama de un hepatocito que expresa el receptor para lipoproteínas de baja densidad (LDL-R). **Panel superior.** En ausencia (o por bloqueo con Acm) de PCSK9, el LDL-R se recicla rápidamente hacia la superficie celular. Las partículas de LDL son eliminadas por endocitosis mediada por el receptor, con lo que se reduce la concentración de C-LDL en la sangre. **Panel inferior.** PCSK9 acompaña a la partícula compleja de LDL-R/LDL internalizada hacia el compartimento endosoma-lisosoma, donde sufre degradación. La consecuente disminución de LDL-R altera el aclaramiento de LDL, lo que provoca la acumulación de partículas de LDL ricas en colesterol en la sangre. *AG,* aparato de Golgi; *RE,* retículo endoplásmico.

Las células regulan estrechamente su contenido en colesterol mediante: 1) síntesis de colesterol en RE liso (a través del paso limitante de la hidroximetilglutaril-CoA [HMG-CoA] reductasa); 2) endocitosis de LDL mediada por receptores (dos mecanismos bajo control de la proteína 2 de unión al elemento de respuesta a esteroides [SREBP-2]); 3) flujo del colesterol desde la membrana plasmática hasta las partículas de aceptación del colesterol (predominantemente apo A-I y HDL) a través de los transportadores ABCA1 y ABCG1, y 4) esterificación del colesterol intracelular a través de la enzima acetil-CoA acetiltransferasa (ACAT) (**v. fig. 4-4**). SREBP-2 regula coordinadamente las dos primeras rutas a nivel de la transcripción genética. El colesterol celular se une a SCAP (proteína SREBP activada por colesterol), la cual está localizada en el RE. El colesterol inhibe la interacción de SCAP con SREBP. En ausencia de colesterol, SCAP media la escisión de SREBP en dos localizaciones por proteasas específicas, con la liberación de un fragmento amino terminal de SREBP. Este fragmento de SREBP migra al núcleo y aumenta la actividad de transcripción de los genes implicados en la homeostasis del colesterol y los ácidos grasos celulares.[12] La

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ruta de ACAT regula el contenido de colesterol en las membranas. Los seres humanos expresan dos formas separadas de ACAT. ACAT1 y ACAT2 derivan de genes diferentes y median en la esterificación del colesterol en el citoplasma y en la luz del RE para el ensamblaje y secreción de lipoproteínas.

Lipoproteínas de alta densidad y transporte inverso del colesterol

La regulación del flujo del colesterol a partir de las células depende en parte de la vía de ABCA1, controlada a su vez por hidroxiesteroles (especialmente 24- y 27-OH colesterol, que actúan como ligandos para la familia de receptores específicos del hígado [LXR] de factores de transcripción nuclear). En condiciones de suficiencia de colesterol, las células pueden disminuir la síntesis de colesterol. Las células también pueden limitar la cantidad de colesterol que les entra a través de LDL-R, con el consiguiente incremento de la cantidad depositada en forma de ésteres de colesterilo, y pueden promover la eliminación del colesterol mediante el aumento de su movimiento hacia la membrana plasmática para su salida.

Estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente una relación inversa entre los niveles plasmáticos de C-HDL y la presencia de EAC (**v. capítulo 1**). Las HDL promueven un transporte inverso del colesterol y pueden evitar la oxidación de lipoproteínas y ejercer acciones antiinflamatorias *in vitro,* entre muchas otras funciones de apariencia beneficiosa.[20,21] Aun así, análisis de aleatorización mendelianos han arrojado dudas sobre el papel causal de las HDL como factor protector de riesgo cardiovascular (CV). Las mutaciones de los genes para ABCA1 que causan deficiencia durante toda la vida de HDL no comportan un riesgo CV adicional y, al contrario, los polimorfismos genéticos de los genes que aumentan el C-HDL no se asocian a protección frente a episodios CV.[22]

Las HDL tienen un metabolismo complejo y poco comprendido. La complejidad surge porque las partículas de HDL adquieren sus componentes de varias fuentes, y estos componentes sufren metabolismo en diferentes localizaciones. Además, niveles en estado de equilibrio de HDL en plasma pueden no reflejar la naturaleza dinámica del tráfico del colesterol mediado por las HDL, al contrario que la situación con las LDL. El intestino y el hígado sintetizan apo A-I, la principal proteína de las HDL. Aproximadamente el 80% de las HDL se originan en el hígado, y el 20%, en el intestino (**v. fig. 4-3, parte 5**). La apo A-I libre de lípidos adquiere fosfolípidos de las membranas celulares y de fosfolípidos redundantes liberados durante la hidrólisis de TRL. La apo A-I libre de lípidos se une a ABCA1 y promueve la fosforilación del transportador vía AMPc, lo que aumenta el flujo saliente neto de fosfolípidos y colesterol sobre apo A-I para la formación de partículas nacientes de HDL (**v. fig. 4-3, parte 10**). Esta partícula contiene apo A-I, fosfolípidos, y algo de colesterol libre (**fig. 4-6**). Estas partículas nacientes de HDL mediarán en la salida adicional de colesterol de las células. Actualmente, las pruebas estándar de laboratorio no miden estos precursores

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de HDL porque contienen poco o ningún colesterol. Al alcanzar una membrana celular, las partículas nacientes de HDL capturan el colesterol asociado a la membrana y promueven la salida de colesterol libre hacia otras partículas de HDL (**v. fig. 4-3, parte 10**). Conceptualmente, la formación de partículas de HDL parece incluir dos pasos. El primer paso implica la unión de HDL apo A-I a ABCA1 y la generación de un microdominio de membrana específico que permite la posterior lipidación de apo A-I. La salida celular de colesterol a partir de células periféricas como los macrófagos no contribuye de forma importante a la masa global de C-HDL, pero podría exportar colesterol desde ateromas. Los macrófagos pueden transferir colesterol a apo A-I y apo E, a partículas nacientes discoides o elipsoides de HDL a través del transportador ABCA1 (**v. fig. 4-6**). El transportador ABCG1 no promueve la salida de colesterol celular hacia apo A-I sin lípidos o con pocos lípidos, sino hacia partículas maduras de HDL. Ensayos clínicos *in vitro* permiten medir la salida de colesterol celular mediada por HDL en muestras plasmáticas, un proceso que parece alterado en muchos estados patológicos, incluidas la diabetes y la EAC. LCAT, una enzima activada por apo A-I, esterifica posteriormente el colesterol libre (**v. figs. 4-1, 4-3, parte 8, y 4-6**). HDL también aporta colesterol a tejidos productores de hormonas esteroideas y al hígado a través de una *captación selectiva de colesterol* mediada por el receptor de eliminación SR-B1.

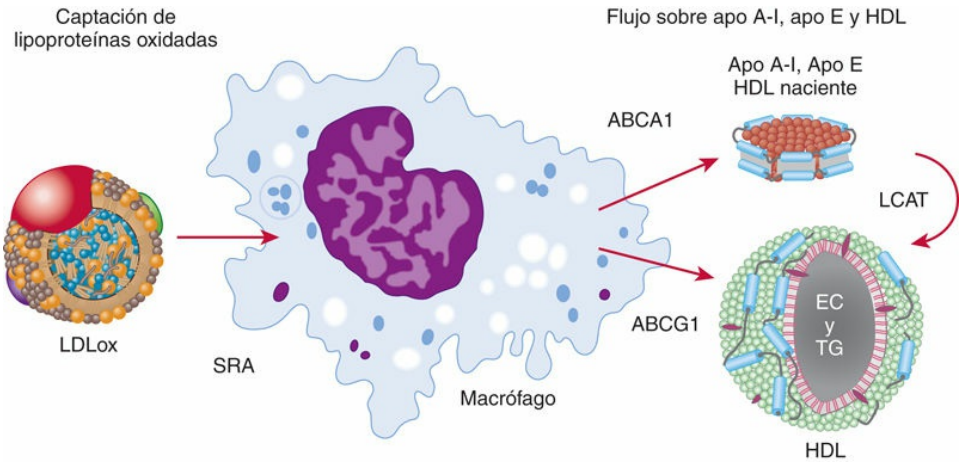


FIGURA 4-6 Paso inicial en el flujo saliente de colesterol celular desde los macrófagos y formación de HDL. *EC,* ésteres de colesterol; *LCAT,* lecitina colesterol aciltransferasa; *SRA,* receptor de eliminación de los macrófagos A; *TG,* triglicérido.

Por su carácter hidrófobo, los ésteres de colesterilo se desplazan hacia el centro de la lipoproteína y la partícula de HDL asume así una configuración esférica (partícula denominada HDL_3). Con la esterificación adicional de colesterol, la partícula de HDL aumenta de tamaño para convertirse en la más prominente HDL_2. El colesterol de las partículas de HDL se puede transferir a TRL a través de CETP, la cual media en el intercambio equimolar de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

colesterol de HDL a TRL y en el movimiento de los TG de las TRL hacia las HDL (**v. fig. 4-3, parte 9**). La inhibición de CETP aumenta el C-HDL en la sangre y ha sido investigado como objetivo terapéutico para la prevención de la ECV. La PLTP media en la transferencia de fosfolípidos entre TRL y partículas de HDL. Las HDL enriquecidas en TG son denominadas HDL_{2b}. La lipasa hepática puede hidrolizar TG y la lipasa endotelial puede hidrolizar fosfolípidos dentro de estas partículas y convertirlas de nuevo, por tanto, en partículas HDL_3.

El transporte inverso de colesterol incluye la captación del colesterol celular de fuentes extrahepáticas, como los macrófagos cargados de lípidos, y su esterificación a través de LCAT, transporte mediante partículas de HDL grandes e intercambio por una molécula de TG a través de CETP. Los receptores hepáticos pueden actualmente incorporar la molécula colesterol originalmente de una partícula de HDL y residente en una TRL o partícula de LDL tras este intercambio. Las partículas de HDL, por tanto, actúan como transportadores entre el colesterol tisular, las TRL y el hígado.

El transporte de colesterol inverso por las HDL constituye una pequeña pero potencialmente importante porción de la masa plasmática de HDL. De hecho, la inactivación selectiva de ABCA1 en los macrófagos no modifica los niveles de C-HDL en ratones, pero aumenta la ateroesclerosis. El componente proteico de las partículas de HDL es intercambiable con las lipoproteínas de otras clases. Los riñones parecen ser una ruta de eliminación de apo A-I y de otras apolipoproteínas de HDL.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Trastornos de las lipoproteínas

Definiciones

El tiempo y nuevos conocimientos han estimulado cambios en la clasificación de los trastornos de las lipoproteínas. La clasificación original de los trastornos de las lipoproteínas realizada por Fredrickson, Lees y Levy (1967) se basaba en el análisis de los patrones de las lipoproteínas por ultracentrifugación o electroforesis y ha caído en desuso (v. ediciones anteriores de este libro para más detalles). La mayoría de los clínicos clasifican actualmente los trastornos de las lipoproteínas por el lípido específico de la lipoproteína que se encuentra elevado y, cuando se logra caracterizar en detalle, por el defecto genético (p. ej., hipercolesterolemia familiar [HF]). Por ejemplo, un paciente joven con una erupción xantomatosa y un nivel de TG en plasma de 22 mmol/l (2.000 mg/dl) probablemente sufra una hiperquilomicronemia familiar como resultado de una deficiencia de LPL o por otros defectos monógenos. Un hombre de edad media obeso e hipertenso con un nivel de colesterol de 6,4 mmol/l (245 mg/dl), nivel de TG de 3,1 mmol/l (274 mg/dl), nivel de C-HDL de 0,8 mmol/l (31 mg/dl) y un nivel calculado de C-LDL de 4,2 mmol/l (162 mg/dl) probablemente sufre un síndrome metabólico y ello debe llevar al clínico a buscar otros componentes de este complejo, entre los que se incluyen hipertensión e hiperglucemia. Por el contrario, un hombre obeso de edad media con un nivel plasmático de TG de 7 mmol/l (620 mg/dl) probablemente tenga mutaciones en varios genes asociados con los niveles plasmáticos de TG.

La utilidad clínica de los niveles de apolipoproteínas ha generado intenso debate (**v. capítulo 1**). Tomada como medida única, el nivel de apo B aporta información sobre el número de partículas potencialmente aterógenas y puede utilizarse como objetivo en los tratamientos de reducción de lípidos. De manera similar, el tamaño de las partículas de LDL se correlaciona fuertemente con los niveles plasmáticos de C-HDL y TG, y la mayoría de los estudios no demuestran que sea un factor de riesgo CV independiente. Las partículas pequeñas y densas de LDL tienden a asociarse con características de síndrome metabólico, que habitualmente incluyen dislipoproteinemia con niveles plasmáticos de TG elevados y de C-HDL reducidos. Los estudios Emerging Risk Factors Collaboration han demostrado que la medida de no C-HDL es equivalente a la medida de apo B para la determinación del riesgo CV. De hecho, la medida de no C-HDL engloba el contenido en colesterol en lipoproteínas que contienen apo B. De manera similar, C-HDL se asocia también al riesgo de ECV, como apo A-I.[23]

Trastornos genéticos de las lipoproteínas

La comprensión de la genética del metabolismo de las lipoproteínas se ha

booksmedicos.org

booksmedicos.org

expandido con rapidez. La clasificación de los trastornos genéticos de las lipoproteínas suele requerir un fenotipo bioquímico además de un fenotipo clínico. Con la excepción de la HF, los trastornos monogénicos tienden a ser infrecuentes o muy raros. Los trastornos considerados hereditarios tras un estudio familiar detallado pueden resultar difíciles de caracterizar sin ambigüedad debido a edad, sexo, penetración e interacciones entre genes y medioambientales. La mayoría de las enfermedades comunes de las lipoproteínas que se ven en clínica son el resultado de la interacción de una edad creciente, ausencia de ejercicio físico, ganancia ponderal y una dieta subóptima con un entorno genético individual. Los trastornos genéticos de las lipoproteínas pueden elevar o reducir los niveles de LDL, Lp(a), restos de lipoproteínas, TRL (quilomicrones y VLDL) o HDL (**tabla 4-4**).

Tabla 4-4

Trastornos genéticos de las lipoproteínas

ENFERMEDAD	GEN	FIGURA 48-3
Partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL)		
Hipercolesterolemia autosómica dominante (HAD)		
Hipercolesterolemia heterocigótica familiar (HHeF)	*LDLR*	7
Hipercolesterolemia homocigótica familiar (HHoF)	*LDLR*	7
Deficiencia familiar de apo B100	*Apo B*	7
Mutaciones de ganancia de función de PCSK9	*PCSK9*	7
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	*LDLRAP1*	7
Abetalipoproteinemia	*MTTP*	
Hipobetalipoproteinemia	*APOB*	
Sitosterolemia familiar	*ABCG5/ABCG8*	
Hiperlipoproteinemia familiar Lp(a)	*APOA*	
Restos de lipoproteínas		
Disbetalipoproteinemia de tipo III	*APOE*	3
Deficiencia de lipasa hepática	*LIPC*	6
Lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL)		
Deficiencia de lipoproteína lipasa (síndrome de quilomicronemia familiar [SQF])	*LPL*	2
Deficiencia de apo C-II	*APOCII*	2
Deficiencia de apo A-V	*APOAV*	
Hipertrigliceridemia familiar	Poligénica	
Hiperlipidemia combinada familiar	Poligénica	
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)		
Deficiencia de apo A-I	*APOAI*	5
Enfermedad de Tangier/deficiencia familiar de HDL	*ABCA1*	10
Síndromes de deficiencia familiar de LCAT	*LCAT*	8
Deficiencia de CETP	*CETP*	9
Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B	*SMPD1*	
Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C	*NPC1*	
Otra		
Xantomatosis cerebrotendinosa	*CYP27A1*	

CETP, proteína de transferencia de ésteres de colesterilo; *LCAT*, lecitina-colesterol aciltransferasa.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Lipoproteínas de baja densidad (hiperlipidemia de tipo II)

Hipercolesterolemia familiar

El aclaramiento de la ruta por la que moléculas complejas entran en la célula por endocitosis mediada por receptores y el descubrimiento del LDL-R representan puntos de referencia en la biología celular y en la investigación clínica.[12] Las personas afectadas presentan un nivel elevado de C-LDL, por encima del percentil 95 para edad y sexo, aproximadamente de 190 mg/dl (5 mmol/l) en adultos. En la edad adulta las manifestaciones clínicas incluyen anillos corneales, xantomas tendinosos sobre los tendones extensores (tendones de articulaciones metacarpofalángicas, rotulianos, tricipitales y de Aquiles) y xantelasmas. La transmisión es autosómica codominante. El diagnóstico de HF se suele realizar de acuerdo con los criterios de la Dutch Lipid Clinics Network (**tabla 4-5**) o los criterios de Simon-Broome (**tabla 4-6**).[24] Ambos tienen gran concordancia y se basan en los niveles absolutos de C-LDL, los antecedentes familiares de ECVA prematura, los antecedentes familiares de elevación del C-LDL, las manifestaciones cutáneas y, si están disponibles, de los análisis del ADN. La HF afecta aproximadamente a 1 de cada 250 personas,[25,26] y su prevalencia es mayor en poblaciones con un «efecto de fundadores». Los pacientes con HF tienen un alto riesgo de desarrollar EAC hacia la tercera o cuarta década en hombres y aproximadamente de 8 a 10 años después en mujeres. El diagnóstico se basa en la elevación del nivel plasmático de C-LDL, los antecedentes familiares de EAC prematura y la presencia de xantomas. La presencia de una mutación en un gen que se sabe produce HF aumenta el riesgo CV más de 20 veces.[27] Hay que resaltar que un reconocimiento precoz en la infancia o a principios de la edad adulta y el tratamiento (estatinas) pueden normalizar la esperanza de vida.[24]

Tabla 4-5

Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (HF) según los Dutch Lipid Clinic Network Criteria

CRITERIOS	PUNTOS DIAGNÓSTICOS*
Antecedentes familiares	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y vascular prematura conocida (hombres < 55 años, mujeres < 60 años) *o* Familiar de primer grado con colesterol en lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) > percentil 95 conocido *o* Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o anillo corneal	1 punto
O	
Niños < 18 años con C-LDL > percentil 95	2 puntos
Antecedentes clínicos	

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El paciente presenta cardiopatía isquémica prematura (hombres < 55 años, mujeres < 60 años)	2 puntos
El paciente presenta enfermedad cerebral o vascular periférica prematura (hombres < 55 años, mujeres < 60 años)	1 punto
Exploración física	
Xantomas tendinosos	6 puntos
Anillo corneal < 45 años	4 puntos
Análisis de laboratorio	
C-LDL > 8,5 mmol/l	8 puntos
C-LDL 6,5-8,4 mmol/l	5 puntos
C-LDL 5-6,4 mmol/l	3 puntos
C-LDL 4-4,9 mmol/l	1 punto
Análisis del ADN	
Presencia de mutación funcional en gen *LDLR*	8 puntos

* El diagnóstico de HF es: cierto cuando se reúnen > 8 puntos; probable cuando se reúnen 6-8 puntos; y posible cuando se reúnen 3-5 puntos.

Tabla 4-6

Criterios de Simon-Broome para la hipercolesterolemia familiar (HF)

Se diagnostica a una persona de **HF DEFINITIVAMENTE** si tiene:

- Colesterol total > 7,5 mmol/l en adultos o colesterol total > 6,7 mmol/l en niños < 16 años **O** C-LDL > 4,9 mmol/l en adultos o C-LDL > 4 mmol/l en niños **Y** xantomas tendinosos o hay evidencia de estos signos en familiares de primer o segundo grado

O

- Evidencia basada en el ADN de una mutación de *LDLR*, defecto familiar de apo B-100, o una mutación de *PCSK9*

Se diagnostica a una persona de **HF PROBABLE** si tiene:

- Colesterol total > 7,5 mmol/l en adultos o colesterol total > 6,7 mmol/l en niños < 16 años **O** C-LDL > 4,9 mmol/l en adultos o C-LDL > 4 mmol/l en niños

MÁS

- Antecedentes familiares de infarto de miocardio con < 50 años en un familiar de segundo grado o con < 60 años en un familiar de primer grado

O

- Antecedentes familiares de elevación de la concentración total de colesterol > 7,5 mmol/l en un familiar de primer o segundo grado

Gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad

Los defectos en el gen *LDLR* producen una acumulación de partículas de LDL en el plasma y alteran, por consiguiente, el funcionamiento de la proteína LDL-R y causan HF (**v. fig. 4-3, parte 7**). Bastantes más de 1.700 mutaciones del gen *LDLR* pueden producir HF.

Apolipoproteína B defectuosa familiar

Las mutaciones en el gen *APOB* que llevan a una interacción anormal entre ligando y receptor pueden causar una forma de hipercolesterolemia autosómica dominante clínicamente indiferenciable de la HF. Varias mutaciones en el punto postulado de unión de LDL-R producen una apo B100 defectuosa (**v. fig. 4-3, parte 7**). La apo B defectuosa ha reducido su

booksmedicos.org

booksmedicos.org

afinidad (20 a 30% respecto a controles) por el LDL-R. Las partículas de LDL con apo B defectuosa tienen una vida media plasmática tres o cuatro veces superior a la vida media de la LDL normal. Debido a su mayor persistencia, estas partículas de LDL sufren más fácilmente modificaciones oxidativas que pueden potenciar su aterogenicidad. Las personas afectadas suelen presentar niveles de C-LDL elevados hasta 400 mg/dl (10,4 mmol/l), pero también pueden mostrar niveles normales. La apo B100 defectuosa familiar tiene una prevalencia menor que las mutaciones de *LDLR* (1 cada 500).

Proproteína convertasa, subtilisina/kexina de tipo 9

Las mutaciones de ganancia de función en el gen *PCSK9* reducen la disponibilidad de superficie de la proteína LDL-R y causan acumulación de C-LDL en plasma. Una mutación de pérdida de función en *PCSK9* supone menos C-LDL que en individuos sin la mutación. Las personas afroamericanas de raza negra tuvieron una mayor prevalencia de esta mutación protectora que las personas de raza blanca en el estudio Atheroesclerosis Risk in Communities (ARIC), y los participantes con bajo C-LDL durante toda la vida debido a una mutación en un locus del gen *PCSK9* presentaron una marcada reducción de episodios coronarios,[19] lo que confirmaba que los estados genéticos de bajo C-LDL reducen el riesgo CV. Aunque PCSK9 es una diana terapéutica, la inhibición de pequeñas moléculas no ha tenido éxito a la hora de bloquear la función de PCSK9. La administración parenteral de anticuerpos monoclonales (Acm) humanizados o totalmente humanos dirigidos contra PCSK9 reduce en gran medida el C-LDL en humanos.[28,29] Ensayos clínicos a gran escala que analicen el efecto de reducciones adicionales del C-LDL mediante inhibidores de PCSK9 determinarán la utilidad clínica de estos agentes en la prevención y el tratamiento de la ECVA.

Hipercolesterolemia poligénica

En la mayoría de cohortes de pacientes con «HF definitiva», hasta un 20% no presentan mutaciones en los genes *LDLR, APOB* o *PCSK9*. La secuenciación amplia de exoma ha identificado varios otros genes que causan una fenocopia de la HF, pero algunos pacientes muestran una acumulación de polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*) en genes que se sabe elevan el C-LDL en estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) a gran escala.[30]

Hipercolesterolemia autosómica recesiva

Una forma autosómica recesiva de HF identificada en una familia de Cerdeña se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína adaptadora del LDL-R (gen *LDL-RAP-1*), el cual codifica una proteína implicada en el reciclaje del LDL-R.[31] Otros genes, incluidos *APOE* del166LEU,[32,33] *STAP1*[34] y el de la lipasa ácida lisosómica (LIPA),[35] causan

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una fenocopia de la HF.

Hipobetalipoproteinemia y abetalipoproteinemia

Mutaciones en el gen *APOB* pueden dar lugar a formas truncadas del péptido apo B100 maduro. Muchas de tales mutaciones causan un síndrome caracterizado por reducción de C-LDL y C-VLDL, pero con ninguna o escasas manifestaciones clínicas y ningún riesgo conocido de ECV, una entidad conocida como *hipobetalipoproteinemia*. La apo B truncada próxima a su amino terminal pierde su capacidad de unión a lípidos y produce un síndrome similar a la *abetalipoproteinemia,* un raro trastorno recesivo de las lipoproteínas de la infancia que produce retraso mental y alteraciones del crecimiento. La abetalipoproteinemia se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína de transferencia microsómica de TG *(MTTP),* la cual es necesaria para el ensamblaje de las lipoproteínas que contienen apo B en el hígado y el intestino. La ausencia resultante de lipoproteínas que contienen apo B en el plasma ocasiona una falta de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) que circulan en las lipoproteínas. A su vez, esta deficiencia da lugar a alteraciones mentales y del desarrollo en los niños afectados.

Sitosterolemia

Una condición rara de aumento de la absorción intestinal y reducción de la excreción de los esteroles de las plantas (sitosterol y campesterol) puede simular una HF grave con extensa formación de xantomas.[36] En pacientes con sitosterolemia aparece ateroesclerosis prematura, a menudo evidente clínicamente mucho antes de alcanzar la edad adulta. El diagnóstico requiere un análisis especializado de los esteroles plasmáticos con el que se documente la elevación de sitosterol, campesterol, colestanol, sitostanol y campestanol. Los pacientes con sitosterolemia tienen niveles de colesterol en plasma normales o reducidos y concentraciones normales de TG. Los pacientes con sitosterolemia presentan raras mutaciones homocigóticas (o heterocigóticas complejas) en los genes *ABCG5* y *ABCG8*. Los productos de los genes de ABCG5 y ABCG8 son semitransportadores ABC y forman un heterodímero localizado en el borde velloso de las células intestinales que bombea activamente esteroles de las plantas de vuelta hacia la luz intestinal. Un defecto de cualquiera de los genes inactiva este mecanismo de transporte, lo que produce la acumulación neta de los esteroles de las plantas (debido a alteración en su eliminación).

Lipoproteína(a)

Lp(a) (que se pronuncia «lipoproteína a minúscula») consiste en una partícula de LDL unida covalentemente a una molécula de apo (a). La molécula apo (a) está constituida por una proteína con un alto grado de homología con el plasminógeno. El gen para apo (a) parece haberse originado del gen del plasminógeno. El gen de apo (a) tiene múltiples repeticiones de uno de los motivos kringle (kringle IV), las cuales varían en número de 12 a más de 40 en cada individuo. Los niveles plasmáticos de Lp(a) dependen casi por

booksmedicos.org

booksmedicos.org

completo de la genética y se correlacionan inversamente con el número de repeticiones kringle y, por tanto, con el peso molecular de apo (a). Los datos genéticos en humanos implican a Lp(a) como factor causante de riesgo CV. Las concentraciones de Lp(a) siguen una distribución desigual en la población y los americanos de raza negra tienden a presentar unos niveles de Lp(a) mayores que el resto de grupos étnicos de EE. UU. Pocos factores medioambientales o medicaciones modulan los niveles plasmáticos de Lp(a). La patogenia de Lp(a) puede resultar de su potencial antifibrinolítico y a la capacidad para unirse a lipoproteínas oxidadas.[37] El polimorfismo genético en el gen *LPA* ha demostrado una fuerte asociación con calcificación aórtica y puede tener un papel causal en la estenosis aórtica.[38]

Lipoproteínas ricas en triglicéridos

En personas con síndrome metabólico y en pacientes diabéticos, la elevación de los niveles plasmáticos de TG se debe con mayor frecuencia a la presencia de obesidad visceral (abdominal) y a una dieta rica en calorías, hidratos de carbono y grasas saturadas (**v. capítulos 1 y 6**). Una elevación grave de los TG plasmáticos puede deberse a trastornos genéticos de las enzimas procesadoras o de las apolipoproteínas y a una diabetes mal controlada. La controversia respecto al papel causal de los TG en la patogenia de la ECVA continúa. Es probable que el contenido en colesterol de las TRL, sus restos y la apo CIII asociada, más que los propios TG, constituyan las moléculas causales en esta clase de lipoproteínas.[39]

Hipertrigliceridemia familiar (hiperlipoproteinemia de tipo IV)

La hipertrigliceridemia familiar no se asocia a signos clínicos como anillos corneales, xantomas o xantelasmas. Los TG plasmáticos, el C-VLDL y los TG en VLDL se encuentran de moderada a marcadamente elevados; el nivel de C-LDL suele ser bajo, como también el C-HDL. El colesterol total es normal o está elevado en función de los niveles de C-VLDL. Las concentraciones plasmáticas de TG en ayunas se encuentran entre 2,3 y 5,7 mmol/l (200-500 mg/dl). Tras la ingesta, los TG plasmáticos pueden superar los 11,3 mmol/l (1.000 mg/dl). Esta enfermedad se concentra entre los familiares de primer grado, pero varía fenotípicamente en función del sexo, la edad, el uso de hormonas (especialmente estrógenos) y la dieta. La ingesta de alcohol estimula potencialmente la hipertrigliceridemia en estos pacientes, como lo hace la ingesta calórica o de hidratos de carbono. La hipertrigliceridemia familiar tiene una relación más débil con la EAC que la hiperlipidemia combinada familiar, pero no todos los estudios apoyan esta asociación. En función de los criterios utilizados, la prevalencia de hipertrigliceridemia familiar se sitúa entre 1 cada 100 y 1 cada 50. Este trastorno altamente heterogéneo probablemente se debe a varios genes, así como a una influencia medioambiental fuerte.[40]

Una enfermedad genética ligada al X no relacionada, la *glicerolemia familiar*,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

puede simular una hipertrigliceridemia familiar porque la mayoría de técnicas de medición utilizadas para los TG utilizan la medida del glicerol tras la hidrólisis enzimática de los TG. El diagnóstico de hiperglicerolemia familiar requiere la ultracentrifugación del plasma y el análisis del glicerol.

La sobreproducción hepática de VLDL produce hipertrigliceridemia familiar (**v. fig. 4-3, parte 4**); el catabolismo (captación) de partículas de VLDL puede ser normal o estar reducido. La lipólisis por la LPL parece adecuada en condiciones basales, pero no cuando la carga de TG es excesiva, especialmente tras una comida grasa. Los estudios genéticos en humanos han demostrado que muchos casos de hipertrigliceridemia grave se deben a mutaciones en uno o más de los genes asociados con el metabolismo de los TG.[40] El tratamiento se basa en primer lugar en modificaciones de los hábitos de vida, entre las que se encuentran la reducción de peso en individuos con sobrepeso, la limitación de la ingesta alcohólica, la disminución de la ingesta calórica, el aumento del ejercicio y la interrupción de las hormonas (estrógenos y progesterona o esteroides anabolizantes).

Un trastorno poco frecuente que se caracteriza por una elevación grave de los niveles plasmáticos de TG (tanto VLDL como quilomicrones) se asocia a una dieta rica en grasas, obesidad y diabetes mal controlada. Conocida como *hiperlipidemia de tipo V*, su patogenia es multifactorial y se debe a la sobreproducción tanto de VLDL como de quilomicrones y a una disminución del catabolismo de estas partículas.

Síndrome de hiperquilomicronemia familiar (hiperlipidemia de tipo I)

En esta rara enfermedad que cursa con hipertrigliceridemia grave se elevan los TG plasmáticos en ayunas a más de 11,3 mmol/l (> 1.000 mg/dl). Estos pacientes presentan episodios recurrentes de pancreatitis y xantomas eruptivos. La hipertrigliceridemia grave también puede asociarse a lipidemia retiniana, xerostomía, xeroftalmía y alteraciones del comportamiento. La hipertrigliceridemia se debe a una actividad marcadamente reducida o ausente de la LPL o, más raramente, a la ausencia de su activador apo C-II (**v. fig. 4-3, parte 2**). Estos defectos llevan a una falta de hidrólisis de quilomicrones y VLDL y a su acumulación en el plasma, especialmente tras las comidas. Pueden observarse elevaciones extremas de los TG plasmáticos (> 113 mmol/l; > 10.000 mg/dl). Las mutaciones de varios genes asociados al metabolismo de los TG pueden dar lugar a niveles altos de quilomicrones.

El plasma de un paciente con niveles muy elevados de TG es blanco lechoso y se puede ver una banda clara de quilomicrones en la parte superior del plasma si se mantiene toda la noche en la nevera. Las poblaciones con «efecto de fundadores» pueden presentar una alta prevalencia de mutaciones de LPL. Al menos 60 mutaciones de LPL pueden ocasionar deficiencia de LPL. LPL_{188}, $LPL_{asn291ser}$ y LPL_{207} se asocian con frecuencia a hiperquilomicronemia. Los heterocigóticos para este trastorno tienden a presentar un aumento de los TG plasmáticos en ayunas y partículas de LDL más densas y pequeñas. Muchos pacientes con deficiencia completa de LPL

booksmedicos.org

booksmedicos.org

muestran retraso del crecimiento durante la infancia y presentan brotes recurrentes de pancreatitis. Para subrayar la importancia del papel de la LPL, la deficiencia de *lpl* en ratones lleva a un fenotipo perinatal letal. El tratamiento de la pancreatitis aguda comprende hidratación intravenosa y evitación de las grasas en la dieta (incluida la grasa de la nutrición parenteral), y solo raramente precisa filtración del plasma. El tratamiento crónico supone la abstinencia de alcohol y de grasas en la dieta. La adición de ácidos grasos de cadena corta (que no se incorporan a los quilomicrones) puede aumentar la palatabilidad de la dieta. Un ARN antisentido (volanesorsén, IONIS-APOCIIIRx) dirigido contra la apo CIII se ha mostrado prometedor en el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave,[41] pero requiere evaluación de su seguridad a largo plazo. La inhibición de la diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), que media en la síntesis de quilomicrones con TG, con el compuesto pradigastat, representa una potencial vía terapéutica para estos pacientes.[42]

Hiperlipoproteinemia de tipo III

También conocida como *disbetalipoproteinemia* o *enfermedad β extensa,* la hiperlipoproteinemia de tipo III es un raro trastorno genético de las lipoproteínas que se caracteriza por la acumulación de restos de partículas de lipoproteínas en plasma. La electroforesis de lipoproteínas en gel de agarosa demuestra el patrón típico de una banda ancha entre las lipoproteínas pre-β (VLDL) y β (LDL), de donde deriva el nombre de «enfermedad de β ancha». Los pacientes con esta enfermedad tienen aumentado el riesgo CV. Los hallazgos clínicos incluyen xantomas tuberosos y xantomas estriados palmares patognomónicos. El perfil de lipoproteínas muestra aumento de los niveles de colesterol y TG y reducción del C-HDL. Los restos de las lipoproteínas (quilomicrones y VLDL parcialmente catabolizadas) se acumulan en el plasma y se enriquecen con ésteres de colesterol. El defecto se debe a una apo E anormal, la cual no se une a los receptores hepáticos que reconocen la apo E como ligando (**v. fig. 4-3, parte 3**). Los pacientes con hiperlipoproteinemia de tipo III presentan un índice elevado de colesterol VLDL respecto a TG, que normalmente es inferior a 0,7 (cuando se mide en mmol/l; < 0,3 en mg/dl), debido al enriquecimiento de las partículas residuales con ésteres de colesterilo. Por tanto, el cálculo del C-LDL en tales pacientes no resulta fiable, siendo precisa una medición directa del mismo. El diagnóstico incluye la ultracentrifugación del plasma para separar las lipoproteínas, la electroforesis de lipoproteínas y el feno- o genotipificado de apo E. Los pacientes con hiperlipoproteinemia de tipo III tienen el fenotipo o genotipo apo $E_{2/2}$. La apo E tiene tres alelos comunes: E_2, E_3, y E_4. El alelo apo E_2 presenta una unión marcadamente disminuida con el receptor apo B/E.

El genotipo apo $E_{2/2}$ tiene una prevalencia de aproximadamente entre el 0,7 y el 1%. La hiperlipoproteinemia de tipo III aparece en aproximadamente el 1% de las personas con el genotipo apo $E_{2/2}$. Las razones para la relativa

booksmedicos.org

booksmedicos.org

rareza de la dislipoproteinemia de tipo III no son totalmente conocidas. Mutaciones en otros genes asociados con el metabolismo de los TG contribuyen a la expresión fenotípica del genotipo apo $E_{2/2}$.[40] Otras raras mutaciones del gen para la apo E pueden causar hiperlipoproteinemia de tipo III. En general, la dislipoproteinemia de tipo III responde bien al tratamiento dietético, a la corrección de otras alteraciones metabólicas (diabetes, obesidad, hipotiroidismo) y, en los pacientes que precisan tratamiento farmacológico, al uso de derivados del ácido fíbrico o a estatinas. La importancia del gen y de la proteína apo E viene resaltado por el uso generalizado del ratón deficiente en apo E, que desarrolla ateroesclerosis.

Hiperlipidemia combinada familiar

La hiperlipoproteinemia combinada familiar es uno de los trastornos familiares de las lipoproteínas más frecuentes. Descrita inicialmente en supervivientes de un infarto de miocardio (IM), la definición de hiperlipoproteinemia combinada familiar ha sufrido varios refinamientos. Se caracteriza por la presencia de niveles de colesterol total y/o TG elevados a partir de umbrales arbitrarios en varios miembros de la misma familia. Los avances en las técnicas de análisis han añadido la medida del C-LDL y, en algunos casos, de los niveles de apo B. Debido a la ausencia de un marcador clínico o bioquímico claramente definido, hay solapamiento entre hiperlipoproteinemia combinada familiar, hipertensión dislipidémica familiar, síndrome metabólico e hiperapobetalipoproteinemia. La heterogeneidad genética probablemente subyace a la hiperlipoproteinemia combinada familiar, que tiene una prevalencia de aproximadamente 1 cada 50 y supone del 10 al 20% de los pacientes con EAC prematura. Esta entidad tiene pocos signos clínicos: anillos corneales, xantomas y xantelasmas aparecen con poca frecuencia. Entre las alteraciones bioquímicas se encuentran la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol total y C-LDL (percentil > 90-95) y/o de los TG en plasma (percentil > 90-95) –un fenotipo de lipoproteínas IIb, a menudo en correlación con niveles bajos de C-HDL y elevados de apo B–; con frecuencia se ven partículas de LDL pequeñas y densas. El diagnóstico de hiperlipoproteinemia combinada familiar requiere la identificación del trastorno en al menos un familiar de primer grado. La alteración metabólica subyacente parece abarcar una sobreproducción hepática de lipoproteínas que contienen apo B, un retraso del aclaramiento posprandial de TRL y un aumento del flujo de AGL hacia el hígado.

Datos experimentales han demostrado que los niveles de sustratos llevan a la secreción hepática de apo B, siendo los sustratos más importantes los AGL y los ésteres de colesterilo. El mayor aporte de AGL hacia el hígado, como sucede en los estados de resistencia a la insulina y obesidad visceral, lleva a un incremento de la secreción hepática de apo B. La hiperlipoproteinemia combinada familiar tiene una genética compleja. Inicialmente fue considerada un rasgo autosómico codominante; entre los factores modificadores se

booksmedicos.org

booksmedicos.org

encuentran el sexo, la edad de comienzo y estados comórbidos, como obesidad, sedentarismo y dieta. Nuevos locus en los genes del factor de transcripción previo en la ruta 1 *(USF1)* y de la estearoil-CoA desaturasa 1 son genes candidatos prometedores relacionados con la hiperlipoproteinemia combinada familiar. La descripción de la pérdida de función en el gen proteína 3 similar a la angiopoyetina *(ANGPTL3)* en una familia con hipolipidemia familiar renovó el interés por las proteínas 3, 4 y 5 similares a la angiopoyetina, las cuales modulan las actividades de LPL y de la lipasa endotelial[43,44] (**v. fig. 4-3, parte 2**).

La base genética para la dislipidemia de tipo III y la hiperlipidemia combinada familiar probablemente se apoya en una combinación de múltiples defectos genéticos, cuya suma acumulada produce un fenotipo clínico, especialmente en el contexto de unos hábitos de vida malos.[40]

Lipoproteínas de alta densidad

Los niveles plasmáticos reducidos de C-HDL se correlacionan consistentemente con el desarrollo o presencia de EAC. La mayoría de casos de reducción del C-HDL se deben a elevación de los niveles plasmáticos de TG o de apo B y a menudo se asocian con otras características del síndrome metabólico. Los trastornos genéticos de las HDL pueden deberse a una disminución de su producción o a maduración anormal y aumento del catabolismo. Los trastornos genéticos de las lipoproteínas que llevan a elevaciones de moderadas a graves de los TG en plasma producen una reducción de los niveles de C-HDL. La hiperquilomicronemia familiar, hipertrigliceridemia familiar y la hiperlipoproteinemia combinada familiar están asociadas a una reducción de los niveles de C-HDL. En las enfermedades complejas del metabolismo de las lipoproteínas, como la hiperlipidemia combinada familiar, el síndrome metabólico y las formas frecuentes de hipertrigliceridemia, hay varios factores que más probablemente se correlacionan con el nivel bajo de C-HDL. Los niveles plasmáticos de TG y de C-HDL varían en sentido inverso. Hay varias razones para esta asociación: 1) la disminución de la lipólisis de las TRL reduce la disponibilidad de sustrato (fosfolípidos) para la maduración de las HDL; 2) las HDL enriquecidas con TG tienen una mayor tasa catabólica y, por tanto, se reduce su concentración en el plasma, y 3) el mayor acúmulo de TRL desplaza el colesterol de compartimento de las HDL por intercambio mediado por CETP.

Trastornos de la biogenia de las lipoproteínas de alta densidad[44]

Defectos del gen de apolipoproteínas A-I

Los defectos primarios que afectan a la producción de partículas de HDL pueden estar causados por mutaciones en el complejo de genes apo A-I–C-III–A-IV-AV. Más de 50 mutaciones afectan a la estructura de apo A-I y llevan

booksmedicos.org

booksmedicos.org

a una marcada reducción de los niveles de C-HDL. No todos estos defectos se asocian a EAC prematura. Los hallazgos clínicos pueden variar desde una xantomatosis atípica extensa e infiltración corneal con lípidos hasta ninguna manifestación. El tratamiento de estos defectos genéticos de apo A-I generalmente no produce elevación del C-HDL. Otras mutaciones de apo A-I dan lugar a una elevación de la tasa catabólica de apo A-I y pueden no asociarse a ECV. Una de estas mutaciones, apo A-I_{Milano} (apo A-$I_{Arg173Cys}$), parece no aumentar el riesgo de ECV a pesar de niveles muy bajos de HDL.

Enfermedad de Tangier y deficiencia familiar de lipoproteínas de alta densidad

Una rara enfermedad por deficiencia de HDL, identificada en un paciente originario de la isla Tangier, la enfermedad de Tangier y la deficiencia familiar de HDL, se debe a mutaciones en el gen *ABCA1,* que codifica el transportador ABCA1 (**v. fig. 4-6**). Más de 200 mutaciones en *ABCA1* pueden producir la enfermedad de Tangier (mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas) o la deficiencia familiar de HDL (mutaciones heterocigóticas). Los pacientes con la enfermedad de Tangier o la deficiencia familiar de HDL pueden encontrarse en mayor riesgo de EAC, contrarrestado por sus niveles muy bajos de C-LDL. El análisis de aleatorización mendeliana no ha apoyado una relación causal entre las mutaciones en el gen *ABCA1* y la ECVA.

La *enfermedad de Niemann-Pick de tipo C* es un trastorno del transporte lisosómico del colesterol. En estos pacientes frecuentemente aparecen retraso mental y manifestaciones neurológicas. El fenotipo celular incluye una esterificación del colesterol muy disminuida y un defecto en el transporte celular del colesterol en el aparato de Golgi. El gen de la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C *(NPC1)* traslada el colesterol entre la «última ruta endosómica» y la membrana plasmática. Las células de la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C carecen de la proteína NPC1; el secuestro intracelular del colesterol suprime ABCA1, lo que altera el flujo saliente celular de colesterol y el ensamblaje de las HDL.

Trastornos de las enzimas procesadoras de lipoproteínas de alta densidad

Deficiencia de lecitina-colesterol aciltransferasa

Los defectos genéticos de las enzimas de procesamiento de las HDL dan lugar a fenotipos interesantes. La deficiencia de LCAT, la enzima que cataliza la formación de ésteres de colesterilo en el plasma, produce infiltración corneal de lípidos neutros y alteraciones hematológicas como resultado de una constitución anormal de las membranas de los eritrocitos. La deficiencia de LCAT puede conducir a una entidad conocida como «enfermedad de los ojos de pez» a causa del patrón característico de infiltración corneal apreciado en los individuos afectados. A pesar de una profunda deficiencia de C-HDL, la deficiencia de LCAT no parece aumentar el riesgo de EAC.

Deficiencia de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los pacientes sin CETP tienen niveles muy elevados de C-HDL, que están enriquecidas en ésteres de colesterilo. Como la CETP facilita la transferencia de ésteres de colesterilo en HDL a las TRL, una deficiencia de esta enzima produce la acumulación de ésteres de colesterilo en las partículas de HDL. La deficiencia de CETP no se asocia a EAC prematura, pero puede no ofrecer protección frente a la EAC. Debido a sus efectos sobre el C-HDL, la inhibición de la CETP ha sido analizada como tratamiento, aunque hasta la fecha no ha demostrado buenos resultados.

La *enfermedad de Niemann-Pick de tipo I* (subtipos A y B), que está causada por mutaciones en el gen de la esfingomielina fosfodiesterasa 1 *(SMPD1),* se asocia a un nivel bajo de C-HDL. El gen *SMPD1* codifica una esfingomielinasa lisosómica (ácida) y secretora. El bajo nivel de C-HDL en los pacientes con la enfermedad de Niemann-Pick A y B parece el resultado de una disminución en la reacción de LCAT debido a constituyentes anormales de HDL.

Algunos GWAS recientes han identificado múltiples locus de genes asociados con niveles lipídicos plasmáticos, señalando la posibilidad de identificar vías novedosas en el metabolismo de las lipoproteínas y potenciales nuevas dianas terapéuticas.

Causas secundarias de hiperlipidemia y síndrome metabólico (tabla 4-7)

Causas hormonales

El hipotiroidismo se manifiesta con frecuencia con elevación de C-LDL, TG o de ambos. Un nivel elevado de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) es la clave para el diagnóstico, y las alteraciones de las lipoproteínas revierten con frecuencia a la normalidad tras la corrección del estado tiroideo. Raramente, el hipotiroidismo puede encubrir un trastorno genético de las lipoproteínas, como una hiperlipidemia de tipo III. Los estrógenos pueden elevar los niveles plasmáticos de TG y C-HDL debido a aumentos de la producción hepática tanto de las VLDL como de apo A-I. En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos pueden reducir el C-LDL hasta un 15%. El uso de estrógenos para el tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas ya no se recomienda por el ligero aumento del riesgo CV con el uso prolongado de estrógenos en el período posmenopáusico (**v. capítulo 12**). Raramente la gestación produce aumentos graves de los TG en plasma sobre un fondo de deficiencia de LPL o por defectos genéticos aún por identificar. Tales casos presentan una amenaza seria para la madre y el hijo y requieren la remisión a centros especializados. Las hormonas sexuales masculinas y los esteroides anabolizantes pueden aumentar la actividad de la lipasa hepática, y han sido utilizados para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en hombres. Sin embargo, estos agentes también pueden contribuir a la elevación del nivel de TG, reducción del C-HDL, aumento de la presión sanguínea y otras

booksmedicos.org

booksmedicos.org

características del síndrome metabólico. La hormona del crecimiento puede reducir el C-LDL y aumentar el C-HDL, pero no está recomendada para el tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas.

Tabla 4-7

Causas secundarias de dislipoproteinemias

CAUSA	ENFERMEDAD
Metabólica	Diabetes Lipodistrofia Enfermedades de almacenamiento del glucógeno
Renal	Insuficiencia renal crónica Glomerulonefritis con síndrome nefrótico
Hepática	Cirrosis Obstrucción biliar Porfiria Cirrosis biliar primaria (con deficiencia secundaria de LCAT)
Hormonal	Estrógenos Progesteronas Hormona del crecimiento Enfermedades tiroideas (hipotiroidismo) Corticoesteroides
Hábitos de vida	Inactividad física Obesidad Dieta rica en grasas, grasas saturadas Ingesta alcohólica Tabaquismo
Medicaciones	Derivados del ácido retinoico Glucocorticoides Estrógenos exógenos Diuréticos tiacídicos Bloqueantes β-adrenérgicos (selectivos) Testosterona y otros esteroides anabolizantes Inmunodepresores (ciclosporina) Medicaciones antivirales (inhibidores de la proteasa del VIH) Medicaciones para la esquizofrenia

LCAT, lecitina-colesterol aciltransferasa; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

Causas metabólicas

La causa secundaria más frecuente de dislipoproteinemia es probablemente la constelación de alteraciones metabólicas que se ve en pacientes con el síndrome metabólico (**v. capítulos 1 y 6**). El hallazgo de incremento de la grasa visceral (obesidad abdominal), elevación de la presión sanguínea y alteración de la tolerancia a la glucosa a menudo se asocia a aumento de los TG plasmáticos y a reducción del nivel de C-HDL y constituyen los principales componentes del síndrome metabólico. La diabetes franca, especialmente la de tipo 2, frecuentemente eleva los TG y reduce el C-HDL en plasma. Estas alteraciones tienen implicaciones pronósticas en pacientes con diabetes de tipo 2 (**v. capítulo 7**). Un mal control de la diabetes, la obesidad y una hiperglucemia de moderada a grave pueden dar lugar a hipertrigliceridemia grave con quilomicronemia y elevación de los niveles de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

C-VLDL. Los pacientes con diabetes de tipo 1 mal controlada también presentan hipertrigliceridemia grave. La *lipodistrofia familiar* (completa o parcial) puede asociarse a aumento de secreción de VLDL. La *lipodistrofia de Dunnigan,* un trastorno genético con las características del síndrome metabólico, se debe a mutaciones en el gen de laminina A/C y se asocia a atrofia de la grasa de las cinturas de los miembros. Un exceso de TG plasmáticos acompaña a menudo a las enfermedades de almacenamiento del glucógeno.

Enfermedades renales

En pacientes con glomerulonefritis y nefropatías con pérdida de proteínas, un marcado aumento de la secreción de lipoproteínas hepáticas puede elevar el C-LDL, el cual se puede aproximar a los niveles que se ven en los pacientes con HF. Por el contrario, los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden presentar un patrón de hipertrigliceridemia con reducción del C-HDL. Los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), incluidos aquellos sometidos a hemodiálisis o a diálisis peritoneal crónica ambulatoria, tienen mal pronóstico y ateroesclerosis acelerada. El tratamiento con estatinas no ha mejorado los pronósticos para los pacientes con ERT. Tras un trasplante orgánico, el régimen inmunodepresor (glucocorticoides y ciclosporina) eleva típicamente los TG y reduce los niveles de C-HDL. Como los receptores de un trasplante generalmente presentan aumento del riesgo CV, esta hiperlipidemia secundaria puede precisar tratamiento. Los pacientes que están recibiendo la combinación de estatinas más ciclosporina requieren titulaciones cuidadosas de las dosis y monitorización para descartar miopatía. El grupo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomienda el tratamiento con estatinas de los pacientes con nefropatía crónica, pero no la iniciación de tratamiento reductor de lípidos en los pacientes sometidos a diálisis.[45]

Hepatopatía

La patología hepática obstructiva, especialmente la cirrosis biliar primaria, puede llevar a la formación de una lipoproteína anormal denominada *lipoproteína x*. Este tipo de lipoproteína, también asociada a la deficiencia de LCAT, consta de una partícula similar a LDL con una marcada reducción en ésteres de colesterilo. La extensa formación de xantomas en la cara y las superficies palmares puede ser el resultado de la acumulación de la lipoproteína x.

Hábitos de vida

Factores que contribuyen a la obesidad, como un desequilibrio entre ingesta calórica y gasto energético, sedentarismo y una dieta rica en grasas saturadas y azúcares refinados contribuyen en gran medida a los niveles de lípidos y de lipoproteínas lipídicas en la población (**v. capítulos 1 y 6**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Medicación

Diversos medicamentos pueden alterar las lipoproteínas (**tabla 4-8**). Los diuréticos tiacídicos pueden incrementar los niveles plasmáticos de TG. Los agentes bloqueantes β-adrenérgicos (β-bloqueantes), especialmente los agentes β_1 no selectivos, aumentan los niveles de TG y reducen los de C-HDL. El ácido retinoico y los estrógenos pueden aumentar los niveles de TG, a veces espectacularmente. Los corticoesteroides e inmunodepresores pueden elevar los TG plasmáticos y reducir el C-HDL. Los estrógenos pueden aumentar el C-HDL plasmático y a menudo elevan las concentraciones de TG. Los esteroides anabolizantes, frecuentemente utilizados por deportistas de resistencia o culturistas, pueden provocar hipertrigliceridemia y un C-HDL muy bajo. A menudo resulta imposible determinar con exactitud la composición, dosis y frecuencia de uso de los esteroides anabolizantes a partir de los antecedentes del paciente. La utilización de fármacos antipsicóticos puede producir trastornos metabólicos, ganancia de peso y alteraciones de las lipoproteínas. Los agentes para el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) pueden producir alteraciones graves de las lipoproteínas y un aumento de la EAC en pacientes con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Tabla 4-8

Medicaciones actuales que disminuyen los lípidos

NOMBRE GENÉRICO	RANGO DE DOSIS RECOMENDADO
Estatinas	
Atorvastatina	10-80 mg
Fluvastatina	20-80 mg
Lovastatina	20-80 mg
Pravastatina	10-40 mg
Rosuvastatina	10-40 mg
Simvastatina	10-80 mg
Pitavastatina	2-4 mg
Inhibidores de la absorción de ácidos biliares	
Colestiramina	2-24 g
Colestipol	5-30 g
Colesevelam	3,8-4,5 g
Inhibidores de la absorción del colesterol	
Ezetimiba	10 mg
Fibratos*	
Bezafibrato	400 mg
Fenofibrato	40-200 mg
Gemfibrocilo	600-1.200 mg
Niacina†	1-3 g
Ácido nicotínico	1-2 g

* Hay que evitarlos en pacientes con insuficiencia renal.

† Deben utilizarse con precaución en pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En la práctica clínica, muchas dislipoproteinemias, al margen de las formas genéticas señaladas anteriormente, comparten una causa medioambiental importante. Los cambios en los hábitos de vida (dieta, ejercicio, reducción de la obesidad abdominal) deben constituir la base del tratamiento de la mayoría de dislipidemias. Los efectos de los cambios marcados en los hábitos de vida, la reducción de las grasas dietéticas (especialmente de las grasas saturadas) y el ejercicio pueden mejorar los factores de riesgo CV. Sin embargo, se ha mostrado más difícil obtener datos clínicos rigurosos que demuestren que estas medidas mejoran los pronósticos, así como su implementación de una manera sostenida en la práctica (**v. capítulos 1 y 6**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tratamiento farmacológico del riesgo lipídico (tabla 4-9; v. también tabla 4-8)[46,47]

Inhibidores de la hidroximetilglutaril- coenzima A reductasa (estatinas)

Mecanismos de acción

Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa y evitan la formación de mevalonato, el paso limitante en la síntesis de esteroles. Para mantener la homeostasis del colesterol celular, la expresión de LDL-R aumenta y se reduce la tasa de formación de ésteres de colesterilo. Estos ajustes homeostáticos ante la inhibición de la HMG-CoA reductasa aumentan el aclaramiento del C-LDL del plasma y reducen la producción hepática de VLDL y LDL. Además de bloquear la síntesis de colesterol, las estatinas también interfieren en la síntesis de productos lipídicos intermedios con importantes efectos biológicos. Dos de estos productos intermedios, geranilgeranilo y farnesilo, participan en la *prenilación* proteica, la unión covalente de una molécula lipídica a una proteína, con lo que se permite su anclaje a las membranas celulares y se potencia su actividad biológica. Las proteínas preniladas importantes en señalización CV incluyen las proteínas Rho A, Rac y Ras de unión a trifosfato de guanosina (GTP). Las estatinas pueden aumentar el C-HDL en parte mediante la prevención de la geranilgeranilación de Rho A y la fosforilación del receptor α activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR-α), un factor que regula la transcripción de apo A-I. La prenilación alterada de las proteínas también puede mediar en alguno de los efectos atribuidos a las estatinas no relacionados con una reducción de los niveles de C-LDL.

Tabla 4-9

Reducción esperable del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) con las medicaciones que disminuyen los lípidos

FÁRMACO	REDUCCIÓN MEDIA POR DOSIS: PORCENTAJE DE CAMBIO RESPECTO A LA SITUACIÓN BASAL				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Rosuvastatina	−40%	−46%	−52%	−55%	—
Atorvastatina	—	−37%	−43%	−48%	−51%
Simvastatina	−26%	−30%	−38%	−41%	−47%
Lovastatina	—	−21%	−27%	−31%	−40%
Pravastatina	—	−20%	−24%	−30%	−36%
Fluvastatina	—	—	−22%	−25%	−35%
Ezetimiba solamente	—	−20%	—	—	—

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam): añadir una media de reducción del 15%

Modificado de Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations: comparative efficacy and safety. Endocrinol Metab Clin North Am 2009;38(1):79-97, y Stroes ES et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European Atheroesclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015;36(17):1012-22.

La ateroesclerosis incluye inflamación. Las estatinas reducen la proteína C reactiva (CRP), aumentan el contenido en colágeno de la placa ateroesclerótica, alteran la función endotelial y reducen el componente inflamatorio de la placa.

Farmacología de las estatinas

Los fármacos actualmente disponibles son fluvastatina, de 20 a 80 mg/día; lovastatina, de 20 a 80 mg/día; pravastatina, de 20 a 40 mg/día; simvastatina, de 10 a 40 mg/día (la dosis de 80 mg puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis, especialmente durante el primer año de tratamiento); atorvastatina, de 10 a 80 mg/día, y rosuvastatina, de 5 a 40 mg/día. En algunos países se puede disponer de pitavastatina, de 2 a 4 mg/día. Las estatinas no reducen las LDL de una forma lineal. Con cada doblaje de la dosis de estatinas, el C-LDL se reduce aproximadamente un 6% adicional (**v. tablas 4-8 y 4-9**).

Fármacos concomitantes que interfieren en el metabolismo de las estatinas por la inhibición de los sistemas 3A4 y 2C9 del citocromo P-450 (CYP) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estatinas. Entre tales agentes se incluyen antibióticos, medicamentos antifúngicos, algunos fármacos antivirales, el zumo de uva, ciclosporina, amiodarona y diversos otros. Los principales efectos secundarios de las estatinas se han atribuido a síntomas musculares que incluyen desde mialgias difusas (niveles normales de creatinina cinasa [CK]), visibles en hasta el 10-15% de usuarios de estatinas, hasta miositis, definida como dolor muscular difuso con evidencia de inflamación muscular y elevación de los niveles de CK. Una minoría de los usuarios de estatinas presenta niveles aumentados de CK, debiendo establecerse un vínculo causal con los síntomas musculares por reexposición.[48,49] En muchos casos de miositis asociada a estatinas se identifica una enfermedad neuromuscular (miositis por cuerpos de inclusión y miopatías de origen genético y compresión del cordón medular). En raras ocasiones el uso de estatinas se asocia a rabdomiólisis. Esta situación de riesgo vital está con frecuencia relacionada con factores predisponentes: edad avanzada, debilidad generalizada, insuficiencia renal, shock, uso concomitante de agentes antifúngicos, antibióticos, el derivado del ácido

booksmedicos.org

booksmedicos.org

fíbrico gemfibrocilo e hipotiroidismo.[48,49] Se ha demostrado que la intolerancia a las estatinas afecta negativamente a los resultados CV.[49]

Las estatinas se toleran generalmente bien; entre sus efectos secundarios se encuentran elevación reversible de las transaminasas y miositis, las cuales requieren interrupción del fármaco en menos del 1% de los pacientes. Tras la instauración de tratamiento con estatinas se debe valorar la respuesta durante los primeros 3 a 6 meses junto con los niveles de transaminasas y de CK. Posteriormente, el juicio clínico debe dictar el intervalo de las visitas de seguimiento. Aunque las consultas frecuentes no resultan probablemente útiles para la detección de efectos secundarios graves, sirven para animar al cumplimiento y al mantenimiento de la dieta y de los cambios en los hábitos de vida.

Ensayos clínicos con estatinas

Veintisiete ensayos clínicos con más de 1.000 pacientes distribuidos aleatoriamente para estatinas frente a placebo (o en comparación de estatinas) han analizado los efectos de las estatinas sobre resultados CV, según se revisó en versiones previas de este capítulo y en otros textos[8,9] (**fig. 4-7**) (**v. capítulo 1**). Los estudios de imagen han demostrado que el tratamiento con las estatinas más potentes realmente puede conseguir una regresión limitada de las placas de ateroma. Con la introducción de los inhibidores de PCSK9, el estudio GLAGOV valoró la hipótesis de que la reducción del C-LDL con evolocumab, 420 mg al mes en inyección subcutánea (s.c.), obtenía un mayor cambio en el volumen de las placas de ateroma respecto a la línea de base que placebo en 968 participantes tratados durante 78 semanas (todos los participantes recibieron el máximo tolerable del tratamiento con estatinas)[50] (**fig. 4-8**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

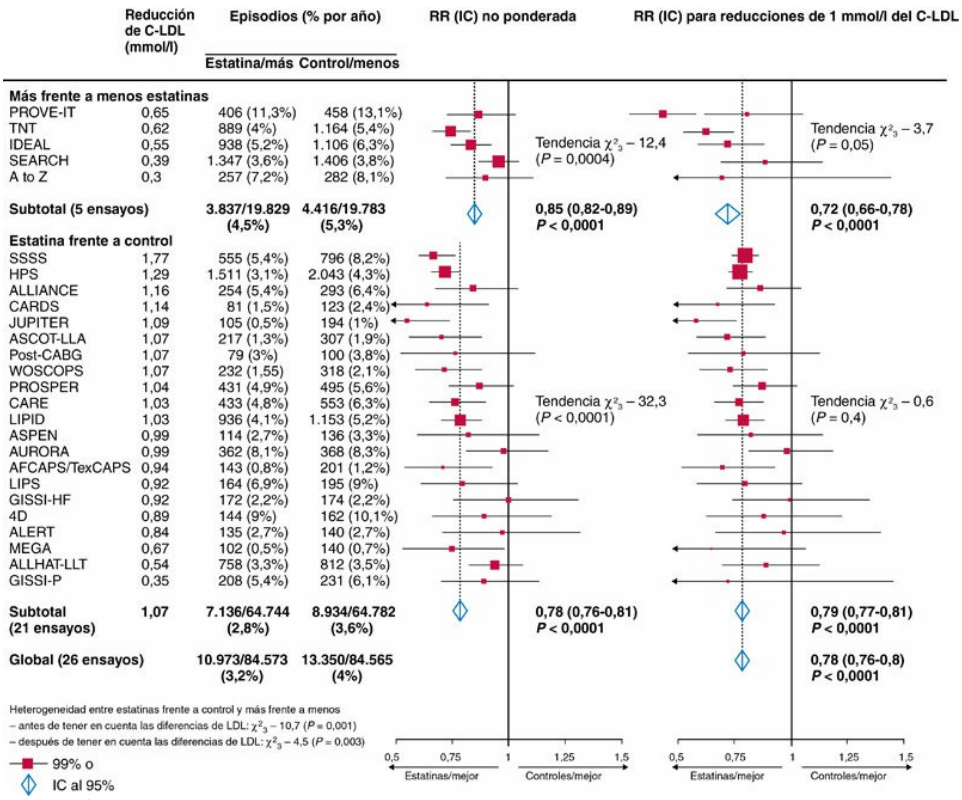
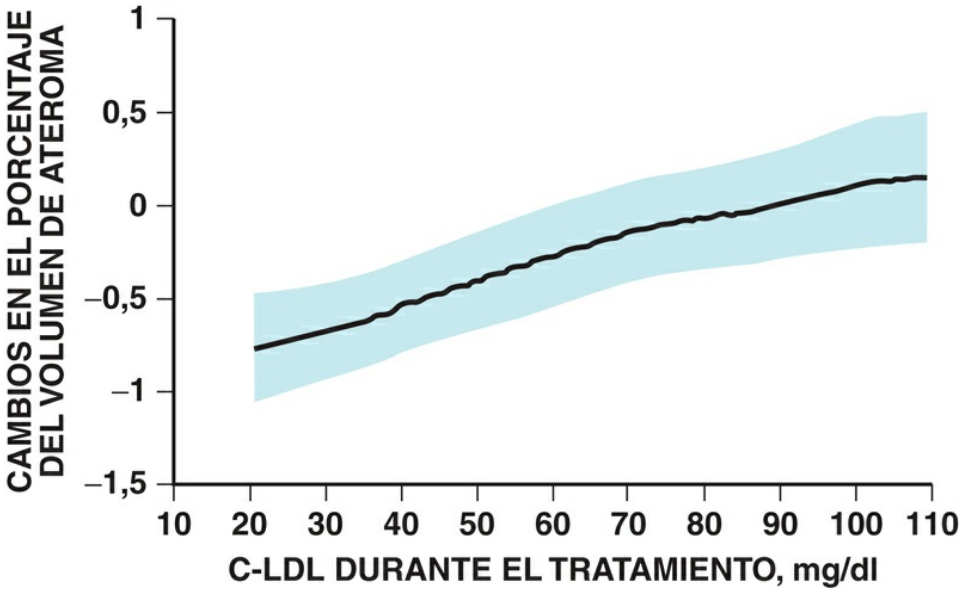


FIGURA 4-7 Metaanálisis de los ensayos clínicos sobre tratamiento con estatinas: reducción proporcional de los infartos de miocardio no mortales o de la muerte por cardiopatía isquémica (CI) frente a reducción absoluta del C-LDL. Los efectos sobre los episodios vasculares mayores se muestran para cada uno de los 26 estudios incluidos en el metaanálisis. **Panel izquierdo.** Se presentan las tasas de índices (RR, *rate ratios*) no ponderadas para cada ensayo clínico junto con el IC al 99%. **Panel derecho.** Las RR se ponderan para diferencias de 1 mmol/l de C-LDL a 1 año. Se representan los subtotales y totales con intervalos de confianza (IC) al 95% en forma de *rombos abiertos.* (Tomado de Baigent C et al. 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.)



booksmedicos.org

booksmedicos.org

FIGURA 4-8 Metaanálisis de los estudios de regresión angiográficos, incluido el estudio Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). En comparación con placebo, el grupo de evolocumab logró niveles medios de C-LDL inferiores, ponderados temporalmente. (Tomado de Nicholls SJ et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016;316(22):2373-84.)

Uso de estatinas en poblaciones especiales

Pacientes diabéticos

Los pacientes con diabetes deben recibir estatinas. Múltiples estudios observacionales han documentado un riesgo muy aumentado de ECVA en pacientes diabéticos adultos a largo plazo. Todas las estrategias preventivas con ácido acetilsalicílico, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, control estricto de la glucemia y estatinas han demostrado beneficios. Los datos del metaanálisis Cholesterol Treatment Trialists (CTT) sobre ensayos clínicos con estatinas en pacientes con diabetes demostraron una reducción del 21% en episodios de ECV y un 9% de beneficio en cuanto a mortalidad por todas las causas a favor de las estatinas.[51]

Estatinas y riesgo de diabetes

El uso de estatinas se asocia con un pequeño pero significativo aumento de diabetes.[52,53] Un análisis en mayor profundidad de los datos de los estudios clínicos muestra que las estatinas precipitan el diagnóstico casi exclusivamente en pacientes con factores de riesgo preexistentes para el desarrollo de diabetes, como elevación de base de los niveles de glucosa en plasma. De acuerdo con los datos disponibles, los beneficios del uso de estatinas en personas con alto riesgo CV o en la prevención secundaria de ECV superan con mucho el pequeño riesgo del desarrollo de diabetes. No obstante, el tratamiento con estatinas debe acompañarse de un programa de dieta y ejercicio dirigido a la consecución de una dieta saludable y de un peso corporal ideal.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada suponen un reto especial; la edad representa la mayoría del riesgo CV atribuible a los pacientes de más de 75 u 80 años, y el valor predictivo de un colesterol elevado disminuye con el aumento de la misma. Un metaanálisis reciente de los ensayos sobre estatinas que utilizó datos de los pacientes de más de 75 años de edad demostró una reducción relativa del 22% en mortalidad por todas las causas. Este análisis apoya el uso continuado de estatinas en los pacientes de edad avanzada si está clínicamente indicado. Los médicos deben, no obstante, proceder con precaución a la hora de implementar estrategias preventivas en pacientes de edad avanzada que ya toman múltiples medicamentos. Sin embargo, la edad

booksmedicos.org

booksmedicos.org

es un determinante principal del riesgo CV. La instauración de estatinas en un paciente de edad avanzada por lo demás sano requiere juicio clínico y toma de decisiones compartida.

Mujeres

La mayoría de ensayos clínicos no tienen potencia estadística para demostrar efectos en las mujeres como subgrupo. Un metaanálisis de los ensayos clínicos sobre estatinas realizados en mujeres demostró una reducción estadísticamente significativa en punto de análisis primario de IM agudo, accidente cerebrovascular, muerte relacionada con ECV, revascularización arterial y hospitalización por angina inestable, en favor de las estatinas. Los datos sobre resultados disponibles apoyan la afirmación de que las estatinas confieren protección CV en mujeres.

Poblaciones no caucásicas

El estudio INTERHEART ha demostrado la universalidad de los factores de riesgo CV en un estudio sobre casi 15.000 pacientes con IM agudo frente a controles sanos.[3] Incluso aunque la mayoría de estudios infrarrepresentan el número de grupos no blancos y de diversos orígenes étnicos, los datos actuales no hacen levantar sospechas de que el tratamiento de reducción de lípidos no disminuirá el riesgo CV en varios grupos étnicos. El estudio MEGA incluyó hombres y mujeres japoneses. El JUPITER incluyó más de 4.400 personas de raza negra o hispana y no demostró heterogeneidad en la respuesta al tratamiento con estatinas en comparación con las personas de raza blanca. El tercer estudio Health Outcomes and Population Evaluation (HOPE-3) distribuyó aleatoriamente a 12.705 participantes de 21 países con riesgo intermedio de ECVA para tratamiento con rosuvastatina (10 mg/día) o placebo. Tras un seguimiento medio de 5,6 años, el resultado primario (muerte por causas CV, IM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) se produjo en 235 participantes (3,7%) del grupo con rosuvastatina y en 304 participantes (4,8%) del grupo con placebo (*hazard ratio* [HR], 0,76; intervalo de confianza [IC] al 95%, 0,64-0,91; $P = 0,002$). Los resultados fueron consistentes en los grupos raciales y étnicos.[54]

Insuficiencia cardíaca avanzada

Estudios recientes han analizado la cuestión del tratamiento con estatinas de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%). Los ensayos clínicos sobre insuficiencia cardíaca Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) y GISSI estudiaron el efecto de la rosuvastatina sobre los pronósticos CV en pacientes con función sistólica reducida. Estos estudios sugirieron que el tratamiento con estatinas no reduce la morbilidad o mortalidad relacionadas con ECV en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada de causa isquémica o no isquémica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Insuficiencia renal

Varios ensayos clínicos han valorado el uso de estatinas en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis por ERT. Los pacientes con nefropatía crónica presentan un riesgo CV al menos equivalente al de los pacientes con diabetes, lo que enfatiza la necesidad de un reconocimiento y tratamiento agresivo precoz. Los pacientes con insuficiencia renal terminal no parecen beneficiarse del tratamiento con estatinas.[45]

Valorados en conjunto, los ensayos clínicos sobre insuficiencia cardíaca y los estudios sobre insuficiencia renal sugieren que las estrategias para el control de los lípidos en pacientes con enfermedad terminal consiguen mejoras limitadas en los pronósticos. Hay que sopesar cuidadosamente con juicio clínico los beneficios de tales medidas preventivas en estos pacientes.

Riesgos asociados con niveles bajos de colesterol en lipoproteínas de baja densidad

La evidencia acumulada de los datos de los resultados clínicos a gran escala apoya el concepto de que conseguir un estado de nivel bajo de colesterol total y de C-LDL reduce el riesgo CV. Algunos autores muestran preocupación porque un C-LDL bajo podría perjudicar la salud. Varias líneas de evidencia presentan argumentos frente a tal preocupación. En primer lugar, la mayoría de los animales tienen poco o ningún C-LDL y solo producen partículas de LDL cuando aumentan el consumo dietético de colesterol y de grasas saturadas. En segundo lugar, debido a su importancia en las funciones celulares, la mayoría (si no todos) de los tipos celulares tienen la maquinaria celular para crear colesterol endógenamente. En tercer lugar, el sistema de transporte de HDL, a través del receptor SR-B1, parece ser capaz de trasladar colesterol desde fuentes hepáticas hasta los órganos. En cuarto lugar, los estados de deficiencia de LDL en humanos, la hipobetalipoproteinemia causada por mutaciones de *APOB* y las mutaciones de pérdida de función de *PCSK9* se asocian a una salud normal y a una marcada reducción de los episodios CV durante toda la vida.[55] El metaanálisis CTT sobre más de 170.000 pacientes tratados con estatinas no ha demostrado aumento de los cánceres,[9] y el estudio JUPITER no demostró aumento de cánceres, enfermedades renales o hepáticas o de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos a pesar de que una cuarta parte de los pacientes alcanzó una concentración de C-LDL inferior a 44 mg/dl (1,2 mmol/l) durante hasta 5 años. El CTT no identificó señales de daño en los pacientes tratados con estatinas.[9] El ensayo clínico EBBINGHAUS estudió el efecto de evolocumab sobre la función cognitiva en los 1.204 pacientes incluidos en el ensayo de grandes resultados FOURIER. Tras un seguimiento medio de 20 meses no hubo evidencia de episodios cognitivos en pacientes tratados con evolocumab en comparación con los tratados con placebo. Hay que señalar, como dato importante, que estas conclusiones se aplican a los pacientes que alcanzaron

booksmedicos.org

booksmedicos.org

un nivel de C-LDL muy bajo (< 25 mg/dl; 0,7 mmol/l).[56]

Inhibidores de la absorción del colesterol

El desarrollo de inhibidores selectivos de la absorción intestinal de esteroles se ha incorporado al tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas, siendo la ezetimiba el primero de tales compuestos. La ezetimiba limita la captación selectiva del colesterol y de otros esteroles por las células del epitelio intestinal a través de interferencia en NPC1L1. Se ha utilizado este agente en pacientes con niveles de C-LDL por encima del objetivo cuando se está recibiendo la máxima dosis tolerable de estatinas. La ezetimiba reduce el C-LDL alrededor de un 18%, lo que se añade al efecto de las estatinas. Como la ezetimiba también evita la absorción intestinal de sitosterol, podría ser el fármaco de elección en pacientes con sitosterolemia.

El ensayo clínico IMPROVE-IT analizó la hipótesis de que la adición de ezetimiba a simvastatina conseguía una mayor reducción del C-LDL y una disminución adicional de episodios CV. Este ensayo clínico aleatorizado incluyó a 18.144 pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo reciente (hacía menos de 10 días), con niveles de C-LDL de 50 a 100 mg/dl (1,3-2,6 mmol/l) en aquellos que estaban recibiendo tratamiento para la reducción de lípidos o de 50 a 125 mg/dl (1,3-3,2 mmol/l) para aquellos que no estaban tomando dicho tratamiento. La diferencia en C-LDL fue de 69,5 mg/dl (1,8 mmol/l) en el grupo que solo tomó simvastatina y de 53,7 mg/dl (1,4 mmol/l) en el grupo de simvastatina-ezetimiba ($P < 0,001$). El índice para el punto de análisis primario a 7 años fue del 34,7% en el grupo solo con simvastatina y del 32,7% en el grupo de simvastatina-ezetimiba (diferencia absoluta de riesgo, 2%; HR, 0,936; IC al 95%, 0,89-0,99; $P = 0,016$).[58] El efecto sobre la reducción de la ECVA resultó modesto y se correlacionó con el relativamente bajo descenso del C-LDL conseguido en el ensayo clínico. Con el metaanálisis de los ensayos clínicos sobre estatinas e IMPROVE-IT, considerados conjuntamente, estos datos apoyan la instauración rápida de un tratamiento con estatinas altamente efectivo en pacientes con síndromes coronarios agudos, el tratamiento de los pacientes con ECVA con estatinas y el uso de estatinas en individuos de alto riesgo. El inicio de la administración de estatinas en el hospital puede también mejorar el cumplimiento tras el alta.

Derivados del ácido fíbrico (fibratos)

Se dispone actualmente de dos derivados del ácido fíbrico en EE. UU. El gemfibrocilo, de 300 a 600 mg dos veces al día, está indicado para la hipertrigliceridemia y en la prevención secundaria de la ECV en pacientes con niveles de C-HDL bajos, esto último según el Veterans Administration HDL Intervention Trial (VA-HIT). La dosis de fenofibrato es de 200 mg/día, y hay disponible una nueva fórmula para variar la dosis de 40 mg/día (especialmente en pacientes con insuficiencia renal) a 267 mg/día. En otros

booksmedicos.org

booksmedicos.org

países hay disponibles ciprofibrato, clofibrato y bezafibrato. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense tomó la resolución inhabitual de retirar la aprobación del ácido fenofíbrico con estatinas para el tratamiento del colesterol elevado, citando una falta de beneficios CV.

El mecanismo de acción de los fibratos incluye la interacción con el factor de transcripción nuclear PPAR-α, el cual regula la transcripción de los genes de LPL, apo C-II y apo A-I. Los efectos secundarios de los fibratos incluyen manifestaciones cutáneas, efectos gastrointestinales (molestias abdominales, aumento de la litogenicidad de la bilis), disfunción eréctil, elevación de los niveles de transaminasas, interacción con los anticoagulantes orales y elevación de la homocisteína plasmática, especialmente con el fenofibrato y, en menor medida, con el bezafibrato. Como los fibratos aumentan la actividad de la LPL, los niveles de C-LDL pueden elevarse en pacientes con hipertrigliceridemia tratados con este tipo de medicamentos. Los fibratos, especialmente el gemfibrocilo, pueden inhibir la glucuronidación de las estatinas y así alterar su eliminación. Por esta razón, el gemfibrocilo combinado con estatinas puede aumentar el riesgo de miotoxicidad, lo que hace que tal combinación esté contraindicada. La utilidad clínica de los fibratos no está bien establecida, particularmente en vista del fracaso de los ensayos clínicos FIELD y ACCORD para alcanzar sus puntos de análisis finales primarios. El análisis de subgrupos sugiere el beneficio de algunos fibratos en individuos con niveles basales de TG elevados, pero ningún estudio definitivo a gran escala ha comprobado rigurosamente esta conjetura. Algunos autores recomiendan su utilización en grupos de riesgo muy elevado, como los pacientes diabéticos con ECV y aquellos con insuficiencia renal.

Los ensayos clínicos sobre fibratos más antiguos, como el Helsinki Heart Study, el BIP y el VA-HIT tienen escasa relevancia en la práctica actual porque no utilizaron estatinas, que actualmente se consideran el estándar de la asistencia para la mayoría de pacientes susceptibles de tratamiento con fibratos. Se utilizaba gemfibrocilo en estos estudios más antiguos, pero tienen escasa relevancia para el tratamiento actual a causa de una interacción entre fármacos que hace que esté contraindicada su administración concomitante con estatinas. Incluso aunque el efecto global de los fibratos sea neutro sobre la mortalidad CV, el análisis de subgrupos sugiere que los fibratos podrían estar indicados en pacientes de alto riesgo con riesgo CV residual caracterizado por niveles elevados de TG, reducción del C-HDL y elevación del no C-HDL en quienes están recibiendo tratamiento con estatinas.

Otra consideración con el uso de los fibratos es la prevención teórica de la pancreatitis en pacientes con hipertrigliceridemia grave (> 11 mmol/l; 1.000 mg/dl). Sin embargo, los fibratos tienen poca utilidad en los pacientes con deficiencia de LPL e hiperquilomicronemia. Los cambios en los hábitos de vida, que incluyen una marcada reducción de las grasas (especialmente de las saturadas), un estrecho control de la glucemia en pacientes diabéticos, evitación del alcohol, comidas frecuentes de pequeñas cantidades durante la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

fase aguda de un episodio grave de hipertrigliceridemia, consumo de aceites de pescado y evitación de los estrógenos en las mujeres siguen siendo las bases de la prevención de la pancreatitis en las personas con hipertrigliceridemia.

Ácido nicotínico (niacina)

La niacina aumenta los niveles de C-HDL y reduce los de TG, pero tiene efectos más modestos sobre los niveles de LDL. La niacina requiere dosis en el rango de 2.000 a 3.000 mg/día en tres dosis separadas para maximizar los efectos sobre los niveles de lípidos. Un esquema de dosis crecientes para alcanzar la dosis completa en 2-3 semanas más que una dosis máxima desde el inicio puede ayudar a evitar los efectos secundarios de este agente. Las formas de liberación lenta de niacina reducen el perfil de efectos secundarios del fármaco. La ingesta diaria de ácido acetilsalicílico puede atenuar el enrojecimiento cutáneo, al igual que lo realiza el antagonista del receptor de prostaglandinas D_2 (DP1) laropiprant. La niacina reduce la secreción hepática de VLDL y reduce la movilización de AGL en la periferia. En un seguimiento a largo plazo del Coronary Drug Project, que fue llevado a cabo antes de la disponibilidad de estatinas, la niacina redujo la mortalidad a 15 años. Efectos secundarios menores significativos y habituales, acciones adversas graves menos frecuentes y el desarrollo de las estatinas han dificultado el uso de la niacina. Los efectos secundarios de la niacina incluyen enrojecimiento, hiperuricemia, hiperglucemia, hepatotoxicidad, disglucemia, hemorragias, acantosis *nigricans* y gastritis. Ensayos clínicos recientes no apoyan la capacidad del tratamiento con niacina para mejorar los pronósticos CV en pacientes que están tomando estatinas. El Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) analizó la hipótesis de que los pacientes con EAC en tratamiento óptimo con una estatina, pero con dislipidemia aterógena residual (C-HDL bajo y TG elevados) se beneficiarían de niacina, 2 g/día. El ensayo se interrumpió bruscamente a los 3 años debido a la ausencia de efectos beneficiosos en el resultado primario. El extenso estudio Heart Protection Study 2—Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) distribuyó aleatoriamente a 25.673 personas con ECV para una estrategia de reducción del C-LDL con simvastatina (con ezetimiba, si era necesario, para conseguir los objetivos diana) sola o en combinación con niacina, 2 g/día, o laropiprant para limitar el enrojecimiento cutáneo.[59] Los investigadores del THRIVE encontraron que esta intervención no produjo reducciones clínicamente significativas en episodios CV. Los resultados de los estudios AIM-HIGH y THRIVE arrojan dudas sobre la capacidad de la niacina para reducir el riesgo CV, reforzaron sus efectos no deseados y presentan otro reto adicional para la hipótesis de que la elevación de las HDL puede mejorar los pronósticos de las personas tratadas con estatinas. Como con los fibratos, la FDA retiró la aprobación de la combinación de niacina con

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estatinas para el tratamiento del colesterol elevado, arguyendo la ausencia de beneficios CV.

Resinas ligadoras de ácidos biliares

Las resinas ligadoras de ácidos biliares interrumpen la circulación enterohepática de los ácidos biliares al inhibir su reabsorción en el intestino, el lugar donde se reabsorben más del 90% de los ácidos biliares. En la actualidad, su uso principal es como tratamiento adyuvante en pacientes con hipercolesterolemia grave secundaria a un aumento del C-LDL. Como las resinas ligadoras de ácidos biliares no se absorben sistémicamente (permanecen en el intestino y se eliminan con las heces), se las considera seguras para niños y mujeres embarazadas. La colestiramina se utiliza en dosis unitarias de 4 g en forma de polvo, y el colestipol en dosis unitarias de 5 g. Las dosis efectivas comprenden de dos a seis dosis unitarias al día, siempre con las comidas. Los efectos secundarios más importantes son predominantemente gastrointestinales: estreñimiento, sensación de pesadez y molestias digestivas. Estos fármacos pueden producir hipertrigliceridemia. La disminución de la absorción de los fármacos administrados de manera concomitante dicta una cuidadosa planificación del resto de medicamentos 1 h antes o 4 h después de que el paciente haya tomado las resinas ligadoras de ácidos biliares. Se pueden utilizar estas resinas en combinación con estatinas y/o inhibidores de la absorción del colesterol en pacientes con hipercolesterolemia grave. El *colesevelam* es una resina ligadora de ácidos biliares creada por bioingeniería que tiene aproximadamente el doble de capacidad para unirse al colesterol que la colestiramina. En dosis de 3,8 a 4,5 g/día, puede resultar útil como tratamiento de tercera línea para pacientes que no cumplen los objetivos de C-LDL o en aquellos a quienes los efectos secundarios de las estatinas les impiden su uso óptimo. El colesevelam también puede reducir la hemoglobina (Hb) A_{1c}, lo que convierte a este fármaco en un potencial adyuvante útil para el tratamiento de los pacientes con diabetes complicada. Incluso aunque se hayan descrito relativamente pocas interacciones farmacológicas con el colesevelam, la prudencia aún aconseja un cuidadoso esquema de dosis (4 h), lo que hace que el uso de resinas ligadoras de ácidos biliares resulte molesto para los pacientes que toman múltiples medicamentos.

Inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo

La inhibición de CETP por agentes farmacológicos simula el estado de deficiencia genética heterocigótica de CETP (**v. fig. 4-3, parte 9**). De los diversos agentes probados en humanos, el torcetrapib resultó tóxico y aumentó la mortalidad, un efecto que se atribuyó a acciones fuera del objetivo. El dalcetrapib, otro inhibidor de la CETP, tuvo efectos más modestos sobre el C-HDL y el C-LDL, y los estudios sobre su utilización fueron interrumpidos debido a la carencia de efectos en ensayos clínicos. De manera similar, el estudio ACCELERATE valoró la hipótesis de que el evacetrapib prevendría la enfermedad CV en pacientes con tratamiento

booksmedicos.org

booksmedicos.org

óptimo. Aquellos que recibieron evacetrapib presentaron un aumento del 130% del C-HDL (de 46 a 104 mg/dl) y una caída del 37% del C-LDL (de 84 a 55 mg/dl). El estudio se interrumpió prematuramente por la inutilidad clínica según recomendación del comité de monitorización de los datos.[60] Dos inhibidores de la CETP, anacetrapib y TA-8995, se mantienen. Anacetrapib está siendo sometido a un gran ensayo clínico de valoración de resultados, el estudio Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-Modification (REVEAL). Los inhibidores de la CETP aumentan en gran medida las partículas de HDL mayores y más llamativas; estas partículas parecen promover el flujo de salida del colesterol celular de forma eficiente. Los resultados de estos ensayos clínicos en curso se esperaban para 2018. Debido a los efectos significativamente reductores del C-LDL del inhibidor de la CETP anacetrapib, puede resultar difícil establecer si algún efecto beneficioso viene derivado de la elevación de los niveles de C-HDL.

Aceites de pescado

Los aceites de pescado son ricos en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), como el ácido eicosapentaenoico (EPA) o el ácido docosahexaenoico (DHA), con el primer doble enlace en la posición ω-3. Estos ácidos grasos reducen los niveles plasmáticos de TG y tienen propiedades antitrombóticas. Aunque se utilizan para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, los aceites de pescado se reservan para los pacientes con una hipertrigliceridemia grave refractaria al tratamiento convencional. Los aceites de pescado reducen la síntesis de VLDL y disminuyen la VLDL apo B. La respuesta a los aceites de pescado depende de la dosis, siendo necesaria una ingesta diaria de hasta 10 g de EPA o de DHA para conseguir una reducción máxima de los niveles plasmáticos de TG. Los aceites de pescado pueden elevar los niveles de LDL. Hay disponible una forma de prescripción de ácidos grasos ω-3 en EE. UU. para pacientes con una hipertrigliceridemia extrema (> 500 mg/l, o 5,6 mmol/l). Una dieta con grasas poliinsaturadas puede resultar beneficiosa en términos de salud CV. No disponemos de ensayos clínicos robustos y rigurosos que hayan valorado los efectos de los aceites de pescado sobre los episodios de IM y accidente cerebrovascular. Actualmente hay dos grandes ensayos clínicos analizando esta cuestión.

Fitosteroles

Los fitosteroles son derivados del colesterol de plantas y árboles. Interfieren en la formación de micelas en el intestino y evitan la absorción intestinal del colesterol. Hay disponibles fitosteroles como «nutracéuticos» y se los ha incorporado en margarinas suaves. Los esteroles pueden resultar útiles con tratamiento adyuvante para los trastornos de las lipoproteínas. La seguridad de los esteroles de las plantas no se ha determinado.

Inhibidores de la PCSK9

booksmedicos.org

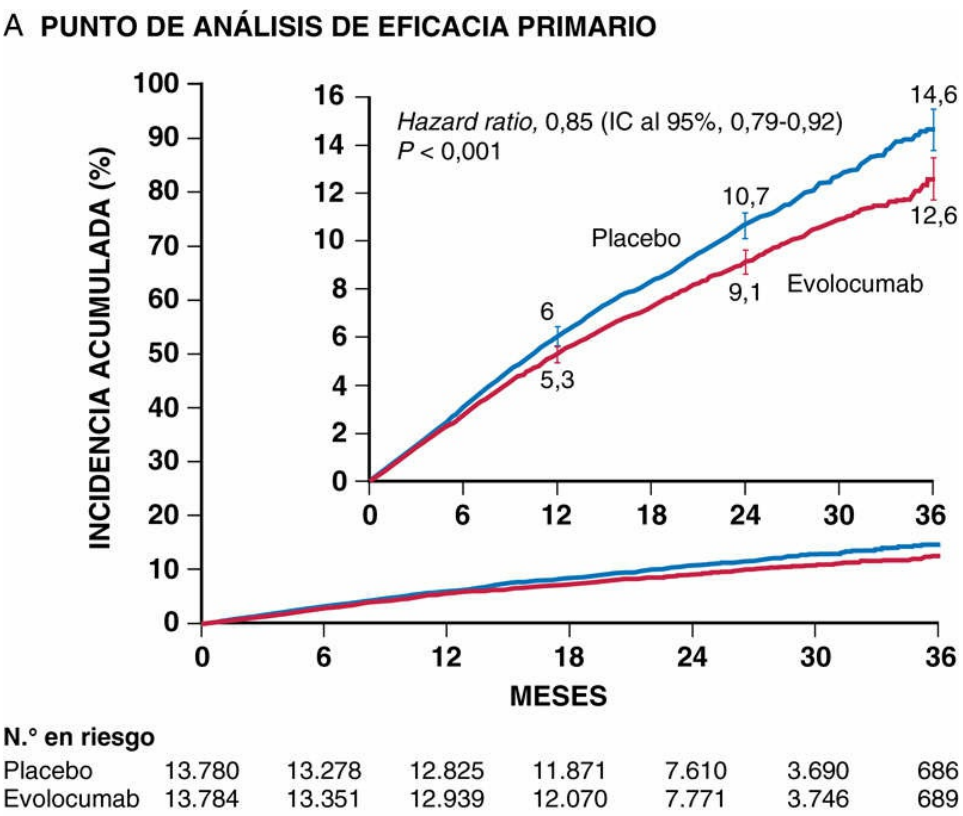
booksmedicos.org

La inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) requiere actualmente el uso de anticuerpos monoclonales (Acm) administrados por vía subcutánea cada 2 semanas o mensualmente. Evolocumab y alirocumab son Acm completamente humanos y ambos han sido aprobados recientemente en EE. UU. Canadá y Europa. El desarrollo de bococizumab, un Acm humanizado se detuvo por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes en un gran porcentaje de los participantes.[61] LY3015014 es un segundo Acm humanizado que está siendo sometido a ensayos clínicos en fase 3.[62]

En un extenso programa clínico en fase 2/3, tanto evolocumab[28] como alirocumab[29] han demostrado una excelente capacidad para reducir el C-LDL (50-70%), independientemente del tratamiento de fondo, en muchos pacientes diferentes, incluidos aquellos que toman estatinas. La observación de una reducción marcada y relativamente concordante (aproximadamente del 50%) en los resultados clínicos de los estudios sobre eficacia sobre el C-LDL (OSLER y ODYSSEY LONG TERM) es congruente con la hipótesis del LDL y con los resultados de metarregresión del CTTC. El ensayo clínico Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) analizó el efecto de evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg al mes s.c.) añadido al tratamiento estándar en 27.564 pacientes de alto riesgo. En comparación con placebo, el C-LDL se redujo en un 59% desde 92 mg/dl (2,4 mmol/l) a 30 mg/dl (78 mmol/l). El tratamiento con evolocumab redujo significativamente el riesgo de punto de análisis final compuesto primario (9,8 frente al 11,3%; HR, 0,85; IC al 95%, 0,79-0,92; $P < 0,001$) y el punto de análisis secundario de muerte CV, IM no mortal y accidente cerebrovascular (5,9 frente al 7,4%; HR, 0,8; IC al 95%, 0,73-0,88; $P < 0,001$)[63] (**fig. 4-9**). El estudio de resultados ODYSSEY analizará los resultados CV de 18.000 pacientes con un síndrome coronario postagudo tratados con alirocumab.[64] Los estudios SPIRE-1 y SPIRE-2 compararon bococizumab (un Acm humanizado frente a PCSK9, 150 mg s.c. cada 2 semanas) con controles de placebo en 28.000 pacientes de alto riesgo CV. El ensayo se interrumpió, pero se encontró un ligero beneficio clínico para los participantes con un C-LDL mayor de 100 mg/dl (2,6 mmol/l) con una mediana de seguimiento de 10 meses.[65]

booksmedicos.org

booksmedicos.org



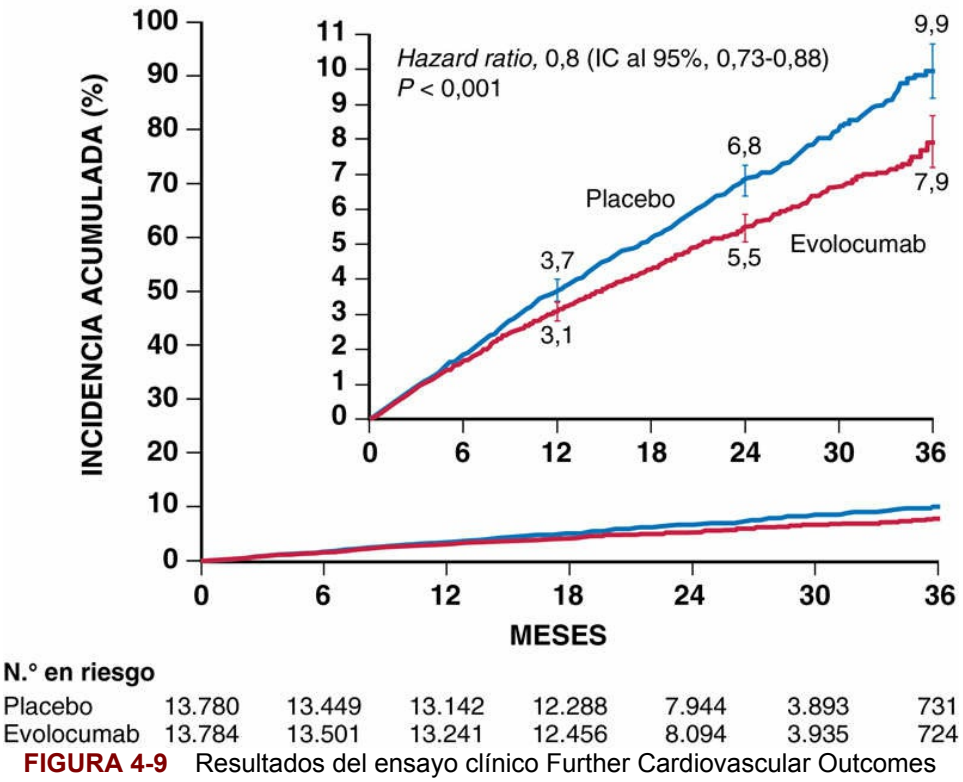


FIGURA 4-9 Resultados del ensayo clínico Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER). Evolocumab redujo el riesgo del punto de análisis final compuesto primario de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable y revascularización coronaria en 1.344 pacientes (9,8%) del grupo de evolocumab y en 1.563 pacientes (11,3%) del grupo placebo (*hazard ratio,* 0,85; IC al 95%, 0,79-0,92; *P* < 0,001). Evolocumab redujo significativamente el riesgo del punto de análisis compuesto secundario

booksmedicos.org

booksmedicos.org

clave de muerte CV, IM y accidente cerebrovascular en 816 pacientes (5,9%) del grupo con evolocumab y en 1.013 pacientes (7,4%) del grupo con placebo (*hazard ratio,* 0,8; IC al 95%, 0,73-0,88; *P* < 0,001). (Tomado de Sabatine MS et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376(18):1713-22.)

Globalmente, más de 46.000 individuos con riesgo alto o muy alto de ECVA serán tratados con inhibidores de PCSK9 para determinar el efecto de esta nueva clase de fármacos sobre los pronósticos CV.

Se han aprobado hasta la fecha evolocumab, 140 mg s.c. cada 2 semanas o 420 mg al mes, y alirocumab, 75 mg o titulación al alza hasta 150 mg s.c. cada 2 semanas, para los pacientes con enfermedad vascular ateroesclerótica clínicamente establecida o con HF, y para aquellos en quienes el C-LDL se mantiene por encima del objetivo a pesar de una dosis de estatinas máxima tolerable con o sin ezetimiba. En pacientes intolerantes a estatinas, el evolocumab se mostró superior a la ezetimiba en el cuidadosamente diseñado estudio GAUSS-3; solo los pacientes con intolerancia a estatinas que no toleraron atorvastatina, 20 mg, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ezetimiba o evolocumab. El porcentaje medio de cambio del C-LDL fue del −16,7% (IC al 95%,−20,5 a −12,9%) para aquellos que tomaron ezetimiba y del −54,5% (IC al 95%, −57,2 a −51,8%) para quienes tomaron evolocumab (*P* = 0,001).[66] En el ensayo clínico aleatorizado sobre alirocumab ODYSSEY ALTERNATIVE se describieron hallazgos similares.[67]

El uso de ARN antisentido frente a PCSK9 dirigido al hígado ha demostrado reducir marcadamente PCSK9 y el C-LDL en un estudio en fase 2, con un intervalo entre dosis de 3 a 6 meses, lo que hace clínicamente atractivo este abordaje.[68] Aún no está claro si hay riesgos de seguridad a causa del bloqueo de la ruta intracelular de la PCSK9.

Nuevos agentes

En la hipercolesterolemia grave, especialmente en la hipercolesterolemia autosómica dominante, se han aprobado varios abordajes para reducir el C-LDL. La inhibición de MTTP con la pequeña molécula *lomitapida* reduce el C-LDL en aproximadamente del 30 al 50%.[69] Otro abordaje es inhibir el ARNm de apo B con oligonucleótidos en antisentido ligados a fosforotioato. El *mipomersén* es el primero de tales compuestos aprobado para su uso limitado en pacientes con HF homocigótica.[70] El mipomersén reduce el C-LDL un 20-30%. Aunque se señalaron preocupaciones de seguridad con estos compuestos, se estimó que la gravedad de la HF homocigótica justificaba nuevos accesos terapéuticos.[71] La inhibición de la síntesis y secreción de apo B se asocia a acumulación de grasa en el hígado. Debido al pequeño número de pacientes incluidos en estos ensayos clínicos, no resulta probable que haya datos disponibles sobre resultados.

Los pacientes con Lp(a) elevada representan un reto terapéutico. Las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estatinas tienen poco efecto sobre los niveles de Lp(a); la niacina puede reducir la Lp(a) entre un 20 y un 30%, pero su utilización se asocia a episodios adversos.[62] Los inhibidores de la PCSK9 evolocumab[72] y alirocumab[73] reducen significativamente la Lp(a) entre un 20 y un 25%. El ARN antisentido dirigido contra apo(a) redujo marcadamente los niveles de Lp(a) en humanos en un estudio de prueba del concepto, allanando el camino para ensayos clínicos.[74]

Un compuesto nuevo, el ácido bempedoico, inhibe la ATP-citrato liasa (ACL), una enzima clave en la «ruta de biosíntesis del colesterol». Estudios en fase 1 y 2 demuestran una reducción del 20 al 39% en el C-LDL en una variedad de individuos.[75]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Abordaje clínico del tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas

Los pacientes con trastornos de las lipoproteínas deben ser sometidos a una evaluación y tratamiento exhaustivos en el contexto de un programa de reducción global del riesgo. La mayoría de los pacientes con dislipoproteinemias no tiene síntomas, excepto aquellos con una hipertrigliceridemia grave, que pueden sufrir una pancreatitis aguda, y aquellos con trastornos familiares de las lipoproteínas, que presentan manifestaciones cutáneas (xantomas, xantelasmas). La evaluación de pacientes con dislipidemia debe incluir la búsqueda y el tratamiento de causas secundarias. La valoración clínica debe abarcar una historia clínica completa, en la que se consideren los antecedentes familiares completos que puedan revelar pistas sobre una causa genética, así como pistas sobre susceptibilidad genética a la ECV. El médico debe buscar y tratar otros factores de riesgo (tabaquismo, obesidad, diabetes, hipertensión, sedentarismo) e instaurar un plan de tratamiento para mejorar los hábitos de vida, como la dieta, la actividad física y la ingesta de alcohol. Tales intervenciones deben implicar a profesionales sanitarios no médicos (p. ej., aquellos con formación en dietética y nutrición, fisioterapeutas y para dejar de fumar).

En la exploración física debe figurar la búsqueda de xantomas (en tendones extensores en manos, codos, rodillas y tendones de Aquiles, así como xantomas plantares) y de la presencia de xantelasmas, anillos corneales y opacidades corneales. Se deben registrar la presión sanguínea, el perímetro abdominal, el peso y la altura y buscar signos de compromiso arterial, y hay que realizar una exploración CV completa. La evaluación de los pulsos periféricos y la determinación del índice tobillo-braquial pueden revelar datos importantes sobre la presencia de enfermedad vascular periférica.

El diagnóstico de los trastornos de las lipoproteínas depende de pruebas de laboratorio. Un perfil lipídico en situación de no ayuno suele resultar suficiente para la mayoría de trastornos lipoproteínicos, mientras que laboratorios especializados pueden refinar el diagnóstico y aportar su experiencia en los casos extremos. Está indicado un perfil lipídico en ayunas en los pacientes con hipertrigliceridemia moderadamente grave (> 400 mg/dl o > 4,5 mmol/l), porque el C-LDL calculado no resulta fiable. Las pruebas adicionales implican a menudo un gasto considerable y pueden no aumentar el valor predictivo por encima del perfil lipídico, aunque pueden ayudar a refinar el diagnóstico. Para establecer el riesgo de base en individuos que están recibiendo tratamiento reductor de lípidos, hay que interrumpir la medicación durante 1 mes antes de medir el perfil lipídico, a no ser que las circunstancias clínicas contraindiquen tal intervalo terapéutico. Las pruebas lipídicas avanzadas raramente añaden datos a la evaluación clínica

booksmedicos.org

booksmedicos.org

anteriormente especificada.

Tras el diagnóstico de un trastorno lipídico (a partir de al menos dos perfiles lipídicos), la medición la TSH y de la glucosa ayuda en la valoración de causas secundarias. La medición de HbA_{1c} y del índice albúmina/creatinina en orina puede aportar información adicional en pacientes diabéticos e hipertensos. Los pacientes a quienes se va a administrar medicamentos deben ser sometidos a una evaluación de la función hepática de base (alanina transaminasa) y de la CK. El tratamiento farmacológico de los pacientes de alto riesgo (p. ej., con síndrome coronario agudo o tras un IM o revascularización coronaria) debe instaurarse de inmediato, junto con los cambios en los hábitos de vida concomitantes.

Cambios en los hábitos de vida: dieta

Las personas con dislipoproteinemias deben adoptar siempre un tratamiento dietético. Los pacientes de alto riesgo deben recibir medicación instaurada de forma concomitante con una dieta, porque en muchos casos la dieta puede no resultar suficiente para alcanzar los niveles objetivo. La dieta debe cumplir tres objetivos: 1) permitir al paciente alcanzar y mantener un peso corporal ideal; 2) aportar una dieta bien equilibrada con frutas, verduras y cereales, y 3) tener restricciones de sodio, grasas saturadas e hidratos de carbono refinados. El asesoramiento dietético debe contar con un nutricionista. Con frecuencia la ayuda de los nutricionistas, los programas de pérdida de peso o los centros ambulatorios para diabéticos pueden ayudar a conseguir una pérdida mantenida de peso. (**Véanse también los capítulos 1 y 5.**)

Tratamiento de los trastornos combinados de las lipoproteínas

Los trastornos combinados de las lipoproteínas, caracterizados por un aumento del colesterol y los TG plasmáticos totales, aparecen frecuentemente en la práctica clínica y suponen retos difíciles. Los pacientes con trastornos combinados de las lipoproteínas tienen aumento del C-LDL y del número de partículas de LDL (como refleja el aumento total o de LDL apo B o de no C-HDL), de partículas de LDL pequeñas densas, aumento del C-VLDL y de los TG en VLDL, y una reducción del nivel de C-HDL. Los pacientes con este patrón de dislipidemia con frecuencia presentan obesidad y síndrome metabólico. El tratamiento debe comenzar con modificaciones en los hábitos de vida consistentes en reducción de las calorías y grasas saturadas totales en la dieta, pérdida de peso y aumento de la actividad física. El tratamiento farmacológico, cuando es necesario, se dirige a corregir la alteración lipoproteínica predominante. Las estatinas pueden reducir los niveles plasmáticos de TG, particularmente en individuos con niveles de base elevados. Los fibratos reducen los TG y pueden cambiar la composición de las LDL a partículas mayores y menos densas. La combinación de una

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estatina con fibrato o niacina, sin embargo, se ha mostrado eficaz para la corrección de las alteraciones analíticas que caracterizan a las dislipoproteinemias combinadas, pero como se señaló anteriormente, los ensayos clínicos actualmente disponibles no han determinado que este abordaje prevenga los episodios CV. Debido a los efectos del gemfibrocilo sobre la glucuronidación de las estatinas, nosotros no recomendamos el uso combinado de gemfibrocilo con estatinas. Los pacientes que toman fibrato y una estatina requieren un seguimiento médico estrecho en busca de evidencias de hepatotoxicidad o de miositis durante las 6 primeras semanas del tratamiento y posteriormente cada 6 meses. Los resultados de IMPROVE-IT apoyan el uso combinado de estatinas y ezetimiba.[57]

El uso de otras combinaciones, incluidos los derivados del ácido fíbrico con resinas ligadoras de ácidos biliares y niacina con estas resinas, carece del apoyo de resultados de ensayos clínicos y de agencias reguladoras y requiere precaución debido al riesgo de efectos adversos, como hepatotoxicidad y miositis. Nuevamente hay que realizar hincapié en la búsqueda de causas corregibles (p. ej., diabetes incontrolada, obesidad, hipotiroidismo, uso de alcohol) de dislipidemia combinada y del beneficio de las modificaciones de los hábitos de vida. Una vez más, el apoyo de nutricionistas, programas de pérdida de peso o centros ambulatorios para diabéticos a menudo ayuda considerablemente en el tratamiento. (**Véanse también los capítulos 1 y 6.**)

Filtración extracorpórea de las lipoproteínas de baja densidad

Los pacientes con hipercolesterolemia grave, especialmente aquellos con HF homocigótica o HF heterocigótica grave pueden necesitar tratamiento mediante eliminación extracorpórea de LDL. Estas técnicas utilizan filtración selectiva, absorción o precipitación de las LDL (o de partículas que contengan apo B) tras su separación del plasma. En centros especializados se dispone de aféresis para LDL. Este abordaje puede reducir espectacularmente el riesgo de desarrollo de ECV y mejorar la supervivencia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Perspectivas futuras

El desarrollo de nuevos agentes farmacológicos para el tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas probablemente continuará, porque la ECV secundaria a ateroesclerosis representa la mayor carga de patología a nivel mundial en un futuro previsible. Los nuevos tratamientos, especialmente los inhibidores de la PCKS9, se muestran considerablemente prometedores para el tratamiento de la hipercolesterolemia grave. Estos nuevos agentes ofrecerán una medicina personalizada según el genotipo y el fenotipo. Una mejor discriminación de los individuos de alto riesgo permitirá optimizar los costosos tratamientos.

Los tratamientos dirigidos a elevar el C-HDL no han resultado alentadores. Otras técnicas terapéuticas en evaluación pretenden aumentar la biogenia de HDL especialmente a partir de macrófagos cargados de lípidos.

Tratamiento genético

Los trastornos monogénicos homocigóticos graves pueden ser tratados eventualmente mediante terapia genética. Los ensayos clínicos iniciales de tratamiento genético en pacientes con HF homocigótica resultaron desalentadores. El refinamiento de los vectores virales de depósito ha reabierto el interés en los tratamientos genéticos específicos de la enfermedad. Especialmente para la HF homocigótica, este abordaje podría salvar vidas por una enfermedad asociada a considerable morbilidad y mortalidad prematura. Otras enfermedades, como la abetalipoproteinemia, la deficiencia de LPL, la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, la sitosterolemia y la enfermedad de Tangier pueden ser objetivos de los tratamientos genéticos. Si el abordaje para la corrección de estos trastornos tiene éxito, una aplicación más generalizada de los tratamientos de base genética para reducir el riesgo CV potencial se convertirá en un reto médico, social y ético.

Cambios sociales

Resulta extremadamente improbable que los fármacos por sí solos prevengan y curen la ateroesclerosis. Los cambios sociales que animen a estilos de vida saludables, así como las medidas de salud pública y las infraestructuras, pueden lograr beneficios para la salud global, y no solo CV. Las medidas de salud pública para reducir el tabaquismo ya han reducido las tasas de IM. A medida que la humanidad continúe acomodándose con más de la mitad de la población en ciudades, se hará necesaria una organización de los vecindarios en redes locales que permitan gasto energético (más que su conservación a través de un transporte motorizado fácil), especialmente en los países más ricos. Los cambios personales respecto al consumo de alimentos y la ingesta

booksmedicos.org

booksmedicos.org

calórica seguirán siendo un reto fundamental. De hecho, los cambios en la dieta y en la actividad física que se han producido durante los últimos 50 años (ahora con extensión global) probablemente contribuyeron a la epidemia de obesidad y al aumento de la prevalencia de los trastornos de las lipoproteínas, la hipertensión y la diabetes, con la consecuente ECVA. (**Véanse también los capítulos 1, 5 y 6.**)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Sistema de transporte de lipoproteínas

1. Global Burden of Disease 2013Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–171.
2. Moran AE, Tzong KY, Forouzanfar MH, et al. Variations in ischemic heart disease burden by age, country, and income: the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart*. 2014;9:91–99.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.
4. Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med*. 2011;365:1812.
5. Global Lipids Genetics Consortium Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013;45:1274–1283.
6. CARDIoGRAMplusC4D Consortium Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45:25–33.
7. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631–2639.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–1278.
9. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised

booksmedicos.org

booksmedicos.org

trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
10. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.
11. LIPID Metabolites and Pathways Strategy Consortium. http://www.lipidmaps.org/. Accessed April 3, 2017.
12. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161–172.
13. May P, Woldt E, Matz RL, Boucher P. The LDL receptor-related protein (LRP) family: an old family of proteins with new physiological functions. *Ann Med*. 2007;39(3):219–228.
14. Yao S, Zong C, Zhang Y, et al. Activating transcription factor 6 mediates oxidized LDL-induced cholesterol accumulation and apoptosis in macrophages by up-regulating CHOP expression. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:94.
15. Gordts PL, Nock R, Son NH, et al. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest*. 2016;126(8):2855–2866.
16. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2014;371(1):32–41.
17. Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung and Blood Institute. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014;371(1):22–31.
18. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014;114(6):1022–1036.
19. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264–1272.
20. Landmesser U. Coronary artery disease: HDL and coronary heart disease—novel insights. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(10):559–560.
21. Lüscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, Fogelman AM. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ Res*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2014;114(1):171–182.
22. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015;36(9):539–550.

Trastornos de las lipoproteínas

23. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993.
24. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–3490.
25. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133:1067–1072.
26. Benn M, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98,098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016;37:1384–1394.
27. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–2589.
28. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500–1509.
29. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489–1499.
30. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013;381(9874):1293–1301.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

31. Fellin R, Arca M, Zuliani G, et al. The history of autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH): from clinical observations to gene identification. *Gene*. 2015;555(1):23–32.
32. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. *Hum Mutat*. 2013;34(1):83–87.
33. Awan Z, Choi HY, Stitziel N, et al. APOE p.Leu167del mutation in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):218–222.
34. Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, et al. Mutations in *STAP1* are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;115(6):552–555.
35. Stitziel NO, Fouchier SW, Sjouke B, et al. National Heart, Lung and Blood Institute GO Exome Sequencing Project. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2909–2914.
36. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):7–14.
37. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844–2853.
38. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368(6):503–512.
39. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626–635.
40. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev*. 2015;36(1):131–147.
41. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015;373(5):438–447.
42. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Health Dis. 2015;14:8.
43. Tikka A, Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine*. 2016;52(2):187–193.
44. Weissglas-Volkov D, Pajukanta P. Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. *J Lipid Res*. 2010;51(8):2032–2057.
45. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:259–305.

Tratamiento farmacológico del riesgo lipídico

46. Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations: comparative efficacy and safety. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(1):79–97.
47. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–1022.
48. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016;32(7 suppl):S35–S65.
49. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1386–1395.
50. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–2384.
51. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–125.
52. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results

booksmedicos.org

booksmedicos.org

from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010;121:1069.
53. Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(10):1131–1149.
54. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021–2031.
55. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in *PCSK9* and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet*. 2006;79(3):514–523.
56. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397.
57. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUS Investigators. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy. A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol*. 2017;40(2):59–65.
58. IMPROVE-IT trial. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm Accessed July 25, 2016.
59. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371(3):203–212.
60. Nicholls SJ, Lincoff AM, Barter PJ, et al. Assessment of the clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with evacetrapib in patients at high-risk for vascular outcomes: rationale and design of the ACCELERATE trial. *Am Heart J*. 2015;170(6):1061–1069.
61. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517–1526.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

62. Kastelein JJ, Nissen SE, Rader DJ, et al. Safety and efficacy of LY3015014, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a randomized, placebo-controlled Phase 2 study. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1360–1369.
63. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722.
64. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014;168(5):682–689.
65. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527–1539.
66. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580–1590.
67. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758–769.
68. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430–1440.
69. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40–46.
70. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Thromb Vasc Biol. 2015;35(3):689–699.
71. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146–2157.
72. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57(6):1086–1096.
73. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906–915.
74. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet*. 2015;386(10002):1472–1483.
75. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):556–567.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Nutrición y enfermedades cardiovasculares y metabólicas

Dariush Mozaffarian

- Alimentos
  - Frutas y verduras
  - Frutos secos y legumbres
  - Granos integrales, granos refinados, féculas y dulces
  - Pescados
  - Carnes rojas
  - Carnes de aves y huevos
  - Productos lácteos
- Bebidas
  - Bebidas endulzadas con azúcar
  - Leche
  - Café y té
  - Alcohol
- Macronutrientes
  - Hidratos de carbono
  - Grasas
  - Proteínas
- Micronutrientes
  - Sodio
  - Potasio, calcio y magnesio
  - Vitaminas antioxidantes
  - Vitamina D
  - Compuestos fenólicos
- Equilibrio energético
- Patrones dietéticos
- Cambios de comportamiento
  - Estrategias clínicas (de base individual)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Nuevas tecnologías
Sistemas sanitarios
Estrategias políticas
Bibliografía

Conjuntamente con el tabaquismo y la actividad física, los hábitos dietéticos constituyen la base para la producción, la prevención y el tratamiento de la mayoría de las enfermedades cardiometabólicas, incluidos la cardiopatía isquémica (CI), el accidente cerebrovascular (ACV), la diabetes mellitus (DM) de tipo 2 y entidades relacionadas. En 2010, 8 de las primeras 25 causas modificables de enfermedad global eran dietéticas, en gran medida por sus contribuciones a estas enfermedades. Los principales problemas se deben a insuficiente ingesta de frutas, frutos secos, cereales integrales, verduras, grasas ω-3 de origen marino y fibra dietética y a un exceso de la ingesta de sal y carnes procesadas.[1] En EE. UU., la dieta subóptima es actualmente la principal causa de mala salud, estimándose que ocasiona 1 de cada 4 muertes y el 14% de pérdida de años de vida ajustados según discapacidades (AVAD).[2]

Estos riesgos han aumentado en décadas recientes como resultado de las rápidas transiciones sociales, culturales y medioambientales, transmitidas principalmente a través de cambios de la dieta y de otros hábitos de vida.[1] La familiarización con la evidencia de los efectos de diferentes factores dietéticos resulta esencial para priorizar intervenciones sobre pacientes individuales y en poblaciones y para reducir la considerable patología causada por dietas subóptimas.

La ciencia de la nutrición y las enfermedades crónicas ha progresado rápidamente durante el siglo XXI. Mientras que las guías dietéticas previas derivaban en gran medida de estudios ecológicos (de poblaciones cruzadas), experimentos a corto plazo y estudios en animales, la ciencia de la nutrición ha seguido una profunda transformación hacia una evidencia más robusta a través de ensayos clínicos de cohorte prospectivos y aleatorizados con puntos de análisis en la enfermedad cardiovascular (ECV) y ensayos clínicos metabólicos bien planteados sobre múltiples marcadores y rutas de riesgo. Han emergido varias lecciones claves.[3] En primer lugar, los hábitos dietéticos influyen sobre un amplio rango de factores de riesgo establecidos y emergentes, entre los que se encuentran la presión arterial (PA), la homeostasis de glucosa-insulina, la concentración y la composición de las lipoproteínas, la ganancia de peso, la inflamación, la función endotelial y la función cardíaca y las arritmias (**fig. 5-1**). En consecuencia, los efectos completos de cualquier factor dietético no deben ser deducidos únicamente por su repercusión sobre cualquier biomarcador aislado, como podría ser la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

concentración de colesterol. En vez de ello, las conclusiones válidas deben derivarse de una evidencia concordante obtenida a través de diferentes avenidas de investigación. Una segunda lesión clave es la importancia de los alimentos y de los patrones dietéticos globales, más que de nutrientes únicos aislados, para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiometabólicas. Una tercera lección son los beneficios consistentemente observados de que hay «alimentos que dan vida», entre los que se incluyen frutas, semillas, frutos secos, legumbres y cereales integrales. Tales alimentos son ricos naturalmente en fitoquímicos y nutrientes que funcionan para preservar y nutrir nueva vida, lo cual parece cada vez más relevante para la promoción de un envejecimiento saludable.

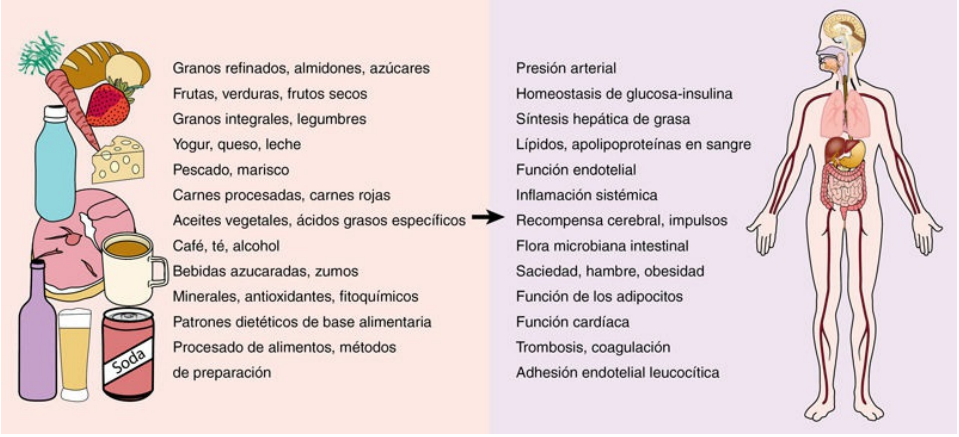


FIGURA 5-1 Dieta y riesgo cardiovascular y metabólico: rutas y mecanismos. Múltiples factores dietéticos influyen en diversas rutas de riesgo, y dichos efectos se ven adicionalmente modificados por características individuales subyacentes. Los efectos principales seleccionados se detallan en los apartados del texto sobre cada factor dietético. (Tomado de Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation 2016;133:187-225.)

En este capítulo se revisan los factores dietéticos con la evidencia más potente de efectos cardiometabólicos y se resaltan las principales lagunas de conocimientos. Como es esencial la traducción de los conocimientos en acciones, en este capítulo también se revisan las estrategias individuales y de base poblacional para lograr cambios de comportamientos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Alimentos

A principios y mediados del siglo XX, la ciencia de la nutrición y las guías dietéticas se centraban en las enfermedades por deficiencia de nutrientes (p. ej., escorbuto, raquitismo), lo que condujo a unos abordajes reduccionistas que hacían énfasis en nutrientes individuales aislados.[4] A medida que las enfermedades crónicas emergieron como problemas principales de salud pública a finales del siglo XX, este énfasis científico sobre nutrientes individuales se suavizó. Por ejemplo, las grasas dietéticas fueron consideradas la principal causa de la obesidad, y las grasas saturadas y el colesterol las principales causas de cardiopatía. Sin embargo, con la excepción de aditivos como el sodio o las grasas *trans*, un nutriente único aislado tiene efectos mínimos sobre las enfermedades cardiometabólicas. La ciencia moderna de la nutrición reconoce la relevancia de los alimentos y los *patrones* dietéticos, entre los que se cuentan una compleja matriz de ácidos grasos, proteínas, hidratos de carbono de calidad, micronutrientes y fitoquímicos que conjuntamente modifican el riesgo cardiometabólico. Con tal focalización en los alimentos, más que en nutrientes aislados, también se facilitan el asesoramiento dietético y los cambios de comportamiento.

Frutas y verduras

La ingesta más elevada de frutas y verduras se asocia a una menor incidencia de CI y de ACV, y la de frutas, con una tendencia no significativa hacia menos diabetes[5,6] (**fig. 5-2**). La ingesta total de verduras no se asocia con DM, quizá por la mayor importancia de ciertos subtipos, como las verduras de hojas verdes.[7] En ensayos clínicos controlados de hasta 2 años de duración, las dietas con énfasis en el consumo de frutas y verduras mejoraron varios factores de riesgo cardiometabólico, incluidos la PA, los niveles de lípidos, la resistencia a la insulina, la inflamación, la adiposidad y la función endotelial.[3] Tales beneficios probablemente derivan de los conjuntos de micronutrientes, fitoquímicos y de la fibra en frutas y verduras, así como por su papel en la sustitución de alimentos menos saludables. En su conjunto, estos estudios aportaron una fuerte evidencia de que el consumo de frutas y verduras reduce el riesgo de ECV. Aunque estudios individuales sugieren que las frutas ricas en fitoquímicos, como las bayas, pueden tener beneficios particulares,[8-11] los efectos de subtipos específicos, así como de los zumos 100% puros,[12-14] requieren mayor investigación.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

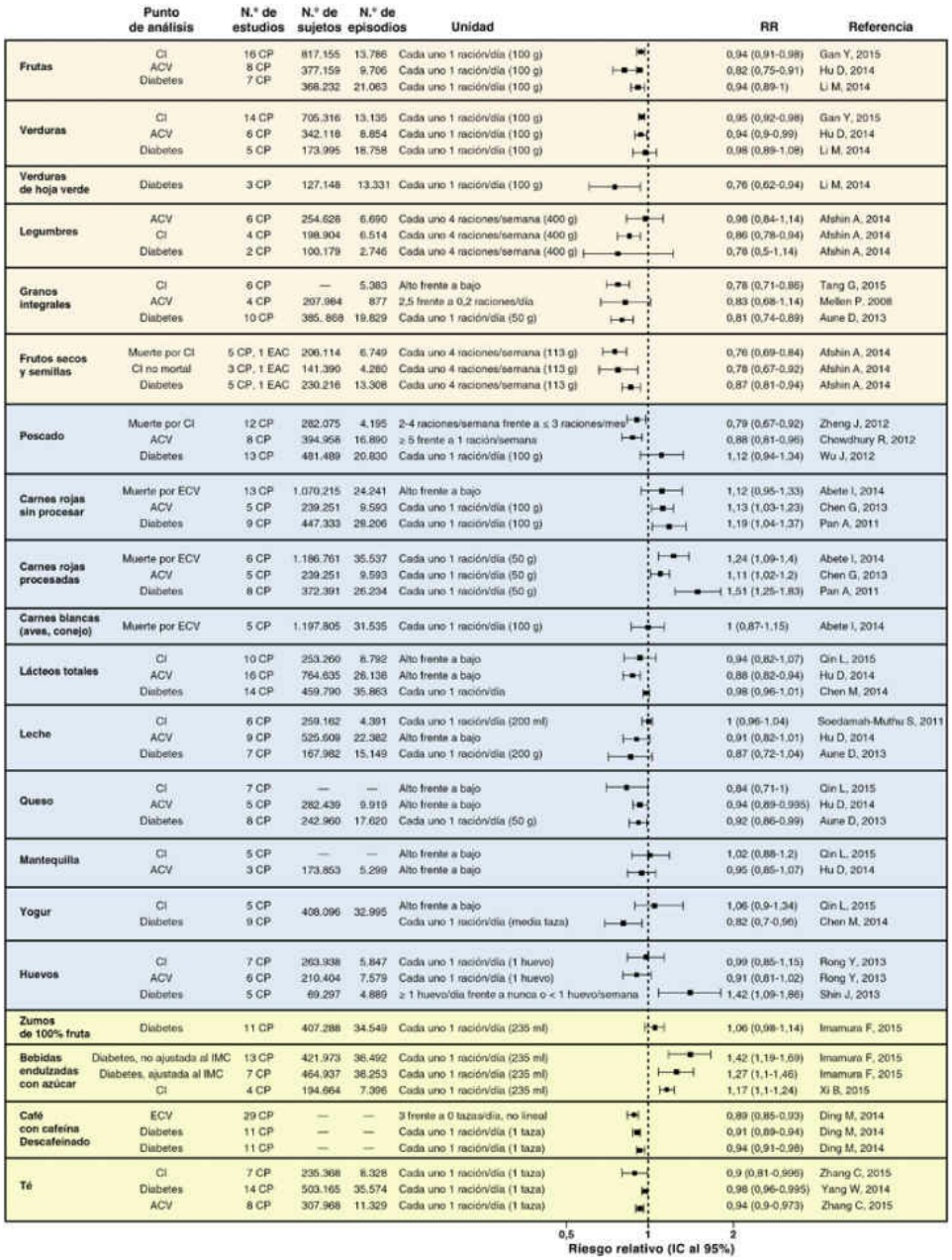


FIGURA 5-2 Metaanálisis de los alimentos y su incidencia en la cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y diabetes. *ACV,* accidente cerebrovascular; *CI,* cardiopatía isquémica; *CP,* cohortes prospectivas; *EAC,* ensayo aleatorizado clínico; *ECV,* enfermedad cardiovascular; *IC,* intervalo de confianza; *IMC,* índice de masa corporal; *RR,* riesgo relativo. (Tomado de Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation 2016;133:187-225.)

Frutos secos y legumbres

Los frutos secos son ricos en grasas insaturadas, proteínas vegetales, fibra, folatos, minerales, tocoferoles y compuestos fenólicos. El consumo de frutos secos reduce el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y la apolipoproteína (apo) B en ensayos clínicos aleatorizados;[15] se asoció a una menor incidencia de CI y de DM en estudios prospectivos (**v. fig. 5-2**);[16] y en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el extenso ensayo clínico aleatorizado PREDIMED, resultó un componente clave de la intervención dietética mediterránea que redujo el riesgo de puntos de análisis rigurosos de ECV en un 30%.[17] Aunque la densidad energética de los frutos secos ha despertado preocupaciones teóricas sobre ganancia ponderal, tanto los estudios observacionales a largo plazo como los ensayos clínicos controlados demuestran que los frutos secos y las semillas no promueven, sino que realmente pueden reducir la ganancia ponderal y la adiposidad visceral.[18-20]

Los efectos cardiovasculares de las legumbres (judías) están peor establecidos. Como los frutos secos, las legumbres contienen compuestos bioactivos, entre los que figuran fenólicos, minerales y fibra, aunque también más almidón que los frutos secos ricos en grasas insaturadas. En un número limitado de cohortes, la ingesta de legumbres se asoció inversamente a CI, pero no a diabetes o ACV[16] (**v. fig. 5-2**). Un metaanálisis de pequeños ensayos clínicos sobre alimentos con soja sugiere modestas mejorías en los niveles de colesterol, especialmente en pacientes diabéticos, y poco o ningún efecto sobre otros factores de riesgo, como el control de la glucemia, la PA, la inflamación y el peso corporal, aunque con hallazgos ocasionalmente positivos en subgrupos de pacientes *post hoc*.[21-25] De acuerdo con la evidencia disponible, un aumento de la ingesta de frutos secos es una clara prioridad para la salud cardiovascular; las legumbres requieren investigación adicional.

Granos integrales, granos refinados, féculas y dulces

De manera similar a la grasa de la dieta, el contenido total de hidratos de carbono de la dieta es menos relevante que la *calidad* global de los hidratos de carbono y las elecciones alimentarias específicas (**v. fig. 5-2**). Puesto que tanto los azúcares simples como los hidratos de carbono refinados pueden resultar rápidamente digeridos tras su ingestión, la separación convencional en hidratos de carbono simples (p. ej., azúcares) frente a complejos (p. ej., los almidones en los granos y en las patatas) tiene escasa relevancia. En su lugar, la calidad de los hidratos de carbono se caracteriza mejor por el contenido en fibra dietética, la carga glucémica (CG) y el contenido en granos integrales,[3] cada uno de los cuales está relacionado con el riesgo cardiometabólico (**fig. 5-3;** v. más adelante «Hidratos de carbono»).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

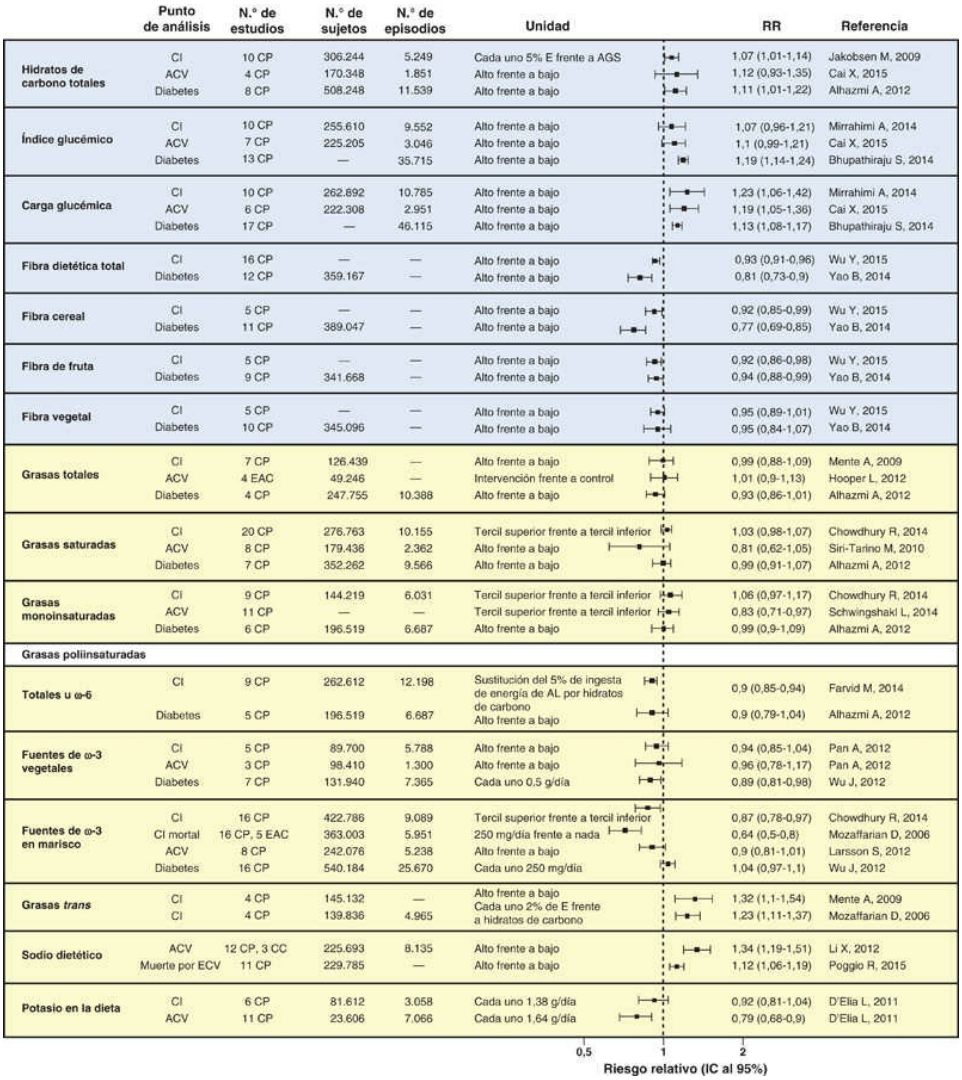


FIGURA 5-3 Metaanálisis de nutrientes y cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y diabetes. *AGS,* ácido graso saturado; *AL,* ácido linoleico; *CC,* estudios de casos y controles; *CI,* cardiopatía isquémica; *CP,* cohortes prospectivas; *E,* energía; *EAC,* ensayos aleatorizados clínicos; *IC,* intervalo de confianza; *RR,* riesgo relativo (Tomado de Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation 2016;133:187-225.)

Los granos integrales son semillas constituidas por el salvado (la cubierta externa), el endospermo (el interior almidonado) y el germen (embrión de la planta). El salvado aporta fibra, vitaminas B, minerales, flavonoides y tocoferoles, mientras que el germen proporciona ácidos grasos, antioxidantes y fitoquímicos. En los granos refinados (p. ej., harina blanca, arroz blanco) se ha eliminado el salvado y el germen, dejando el endospermo almidonados (cadenas de glucosa). La ingesta de granos integrales se asocia a un menor riesgo de CI y DM[26,27] (**v. fig. 5-2**), así como a menor ganancia de peso.[18] En ensayos clínicos, los granos integrales mejoran la homeostasis de glucosa-insulina, el C-LDL y posiblemente la función vasodilatadora endotelial y la inflamación.[28] Como con las frutas y verduras, a ningún nutriente aislado parece corresponderle tales beneficios, que pueden ser debidos a múltiples efectos sinérgicos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Muchos productos integrales disponibles comercialmente (p. ej., panes, cereales, galletas) contienen el salvado y el germen, pero estos han sido finamente molidos durante su preparación. Por tanto, mientras se conservan los beneficios de fibra y nutrientes, la pérdida de la estructura intacta del alimento expone al endospermo a una rápida digestión por las enzimas salivares y pancreáticas, lo que aumenta el índice glucémico (IG) en comparación con los granos integrales menos finamente molidos (p. ej., avena cortada, pan de grano molido). La relevancia de esta distinción para la salud no ha sido adecuadamente analizada, pero parece razonable seleccionar productos de grano completo menos finamente molido cuando sea posible. Los hidratos de carbono en forma líquida, como las bebidas endulzadas con azúcar, parecen especialmente dañinas (v. más adelante), quizá en relación con sus altas dosis y escasa producción de saciedad en comparación con los alimentos sólidos.

Los granos refinados (p. ej., pan blanco, arroz, la mayoría de los cereales del desayuno), los almidones (p. ej., patatas blancas) y los dulces se asocian a una mayor ganancia de peso[29] y conllevan CG alimentaria, un factor de riesgo de CI, ACV y DM (v. más adelante «Hidratos de carbono»). Estos efectos pueden deberse a daños metabólicos directos (p. ej., sobre las respuestas de glucosa-insulina, endotelial e inflamatoria posprandiales) y al desplazamiento de elecciones más saludables (p. ej., granos integrales, frutas, verduras). Los efectos pueden ser máximos en personas que son sensibles a resistencia a la insulina y a dislipidemia aterógena, como las mujeres y las personas con DM, y aquellos con menor actividad física y mayor adiposidad. Dada su prevalencia en la mayoría de las dietas, la reducción de los granos refinados, los almidones y los azúcares, y su sustitución por granos integrales, frutas, verduras, frutos secos y otros alimentos más saludables, es una prioridad dietética esencial.

El contenido en fibra dietética, el contenido en grano integral, el IG/CG, y la extensión del procesamiento pueden ser alterados de forma separada en los productos ricos en hidratos de carbono, con lo que se crea una jerarquía compleja de elecciones (**fig. 5-4**). Como regla genérica sencilla, la elección de alimentos ricos en grano con al menos 1 g de fibra por cada 10 g de hidratos de carbono (índice hidratos de carbono/fibra < 10:1) parece identificar las elecciones de granos más saludables, en comparación con otros abordajes recomendados.[30]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tipo	Procesado y estructura	Ejemplos
Granos integrales intactos	Grano completo con salvado, germen y endospermo a partir del cereal natural intacto	Arroz integral, trigo bulgur, amaranto, granos de trigo
Granos integrales mínimamente procesados	Se realiza algún procesamiento para mejorar su gusto al paladar o digestibilidad, manteniendo parcialmente intactos el salvado y el germen	Pan de trigo completo molido a la piedra, trigo partido, avena cortada
Granos integrales molidos	Todo el grano, incluidos el salvado, el germen y el endospermo, es molido como harina fina	La mayoría de los panes integrales disponibles comercialmente, cereales de desayuno de grano integral, pasta integral
Granos refinados*	El salvado y el germen son eliminados durante el procesamiento, y el endospermo queda constituido, en gran medida, por almidón refinado	Pan blanco, arroz blanco, la mayoría de los cereales de desayuno listos para comer, avena instantánea, pasta normal
Verduras con almidón*	Plantas que han sido cultivadas o concebidas para contener altos niveles de almidón con relativamente escasa fibra dietética y micronutrientes	Patatas, maíz†
Azúcares refinados*	Mono-, di- y oligosacáridos naturales y producidos industrialmente, incluidos la sacarosa, la glucosa, la fructosa, el jarabe de maíz rico en fructosa, la maltosa, la dextrosa y la maltodextrina	Caramelos, otros azúcares añadidos a los alimentos
Granos refinados edulcorados*	Granos refinados con azúcares refinados añadidos	Cereales de desayuno edulcorados, postres basados en grano (tartas, galletas, pasteles, donuts, bollería, magdalenas)
Azúcares refinados de forma líquida	Mono- y disacáridos naturales y producidos industrialmente en forma líquida	Bebidas endulzadas con azúcar, incluidos los refrescos, el té helado, las bebidas energéticas y los zumos de frutas

FIGURA 5-4 Jerarquía de la calidad de los hidratos de carbono. Entre las características que se superponen parcialmente e influyen en los efectos cardiometabólicos de los alimentos ricos en hidratos de carbono están el contenido en fibra de la dieta, el contenido en grano integral (salvado, germen), la respuesta glucémica a la ingesta y la estructura alimentaria (p. ej., sólido, líquido). Tales efectos pueden resultar especialmente relevantes en situación posprandial y entre individuos predispuestos a la resistencia a la insulina. A partir de estas características, se pueden clasificar los alimentos ricos en hidratos de carbono de más saludables *(verde oscuro)* a más dañinos *(rojo oscuro).* Por ejemplo, los granos integrales mínimamente procesados pueden tener mayores beneficios que los granos integrales molidos debido a la estructura intacta del alimento y a un menor índice glucémico; a su vez los azúcares refinados en forma líquida pueden tener mayores efectos adversos que otros hidratos de carbono refinados debido a los efectos desfavorables adicionales sobre la saciedad y la ganancia de peso. *Los hidratos de carbono refinados simples y complejos inducen respuestas glucémicas elevadas similares tras su ingesta y, en las cantidades consumidas típicamente en las dietas occidentales, inducen lipogenia hepática *de novo,* como, por ejemplo, conversión de hidratos de carbono en grasas. †El maíz aporta una cantidad razonable de fibra y reduce moderadamente las respuestas glucémicas más que muchos tipos de patatas. No se han incluido aquí boniatos y batatas debido a su mayor contenido de nutrientes y menores respuestas glucémicas.

Pescados

El consumo de pescado se asocia con CI menos mortal (**v. fig. 5-2**), pero no con la CI total o con los infartos de miocardio (IM) no mortales, lo que sugiere potencial especificidad para vías de arritmia ventricular mortal.[31,32] Como los pescados son una fuente rica en grasas ω-3 (v. más adelante «Macronutrientes»), se han llevado a cabo varios ensayos clínicos sobre

booksmedicos.org

booksmedicos.org

suplementos de aceites de pescado. Aunque los metaanálisis acumulados son compatibles con un menor riesgo de CI mortal y no de CI total,[33] los resultados de ensayos clínicos individuales han resultado contradictorios, con hallazgos en gran medida nulos en múltiples estudios recientes. Las razones de estas discrepancias aún no están claras; una posibilidad es un beneficio no lineal, con las ingestas modestas de pescado (dos veces por semana) aportando beneficios significativos en comparación con su ausencia de consumo, pero sin que los consumos más elevados (como los que se consiguen con suplementos) consigan efectos adicionales apreciables.[31]

En estudios observacionales, el consumo de pescado se asocia a menos ACV isquémicos, pero los suplementos de aceite de pescado no han tenido influencia en los análisis *post hoc* de los ensayos clínicos sobre CI.[33,34] Algunos estudios observacionales han evaluado otras consecuencias de la ECV, como fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca, pero con resultados mixtos.[31] Los metaanálisis no sugieren asociaciones significativas con la incidencia de DM, aunque se han apreciado asociaciones inversas en poblaciones asiáticas.[35,36]

Los tipos de pescado consumidos y los métodos de preparación pueden influir en los efectos de ECV. Los mayores beneficios se pueden conseguir con pescados grasos no fritos (carne oscura), los cuales contienen hasta 10 veces más grasas ω-3 que otros tipos.[31] El pescado también contiene otras grasas insaturadas, selenio y vitamina D, que podrían resultar beneficiosos. El metilmercurio del pescado no tiene una influencia detectable sobre los episodios de ECV o en la incidencia de hipertensión.[37,38] La presencia persistente de contaminantes orgánicos (p. ej., dioxinas, bifenilos policlorados) puede reducir parcialmente los beneficios cardiometabólicos de la ingesta de pescado, pero no parece eliminarlos por completo.[39,40]

Carnes rojas

Aunque guías prevalentes recomiendan las carnes magras para reducir el colesterol y las grasas saturadas de la dieta, los efectos de la ingesta de carne sobre el riesgo cardiometabólico parecen más complejos, siendo otros factores (p. ej., conservantes, el hierro del heme) potencialmente más relevantes.[41] La evidencia disponible sugiere que las carnes procesadas (conservadas con sodio u otros aditivos; p. ej., carnes *delicatessen*, salchichas, perritos calientes) aumentan el riesgo de CI, ACV y DM, mientras que las carnes rojas no procesadas tienen generalmente menos efectos[42-44] (**v. fig. 5-2**). Como las carnes sin procesar y procesadas contienen cantidades similares de grasas, grasas saturadas y colesterol totales,[45] las asociaciones más fuertes para las carnes procesadas sugieren la importancia de otros ingredientes. Por ejemplo, el *contenido en sodio* es aproximadamente un 400% mayor en las carnes procesadas, una diferencia que podría explicar aproximadamente dos tercios del mayor riesgo de CI observado.[41] De manera similar, el *hierro del heme*, más

booksmedicos.org

booksmedicos.org

que el contenido en grasas, podría explicar la asociación tanto de las carnes no procesadas como de las procesadas, con la incidencia de DM.[41]

Estos hallazgos, conjuntamente con la evidencia de efectos relativamente neutros de las grasas saturadas totales sobre la CI y la diabetes (v. «Macronutrientes»), sugieren que las carnes magras no son necesariamente opciones más sanas que las de mayor contenido graso; y que el grado de procesamiento puede resultar más relevante. A la luz de ello, las carnes finas de menor grasa procesadas no resultan mejores y pueden ser peores elecciones que las carnes rojas no procesadas. Según la evidencia disponible, se pueden consumir ocasionalmente carnes no procesadas (p. ej., una o dos veces por semana), mientras que deben evitarse las carnes procesadas.

Carnes de aves y huevos

En estudios observacionales a largo plazo, la ingesta de carne de aves aparece generalmente como neutra respecto al riesgo de ECV[44] y tienen asociaciones mixtas con la incidencia de diabetes e hipertensión.[46,47] Cuando se combinan con los niveles relativamente bajos de nutrientes bioactivos, estos hallazgos sugieren que el consumo de carne de aves tiene efectos cardiometabólicos mínimos. Los hallazgos son similares para los huevos y la ECV, al menos en poblaciones generales[48,49] (**v. fig. 5-2**). Los huevos pueden influir e interactuar con la diabetes. En algunos estudios,[49] los consumidores frecuentes (siete huevos o más a la semana) presentan una mayor tasa de diabetes de nueva aparición; sin embargo, estos hallazgos pueden no generalizarse fuera de EE. UU.,[50] lo que sugiere un potencial sesgo debido a otros factores dietéticos y de hábitos de vida asociados con la ingesta frecuente de huevos en algunos países. Entre los pacientes con diabetes prevalente, los consumidores frecuentes sufren más episodios de ECV clínica.[49] Aun así, el mayor consumo de huevos también se asocia a un menor riesgo de ACV hemorrágico,[48] quizá relacionado con los efectos protectores del colesterol de la dieta sobre la fragilidad vascular.[51,52] La relevancia de estos hallazgos contrapuestos sigue siendo incierta. La evidencia global sugiere escaso efecto cardiometabólico de la ingesta ocasional de huevos (p. ej., hasta dos o tres a la semana); congruente con recientes conclusiones similares sobre el colesterol de la dieta[53] (v. más adelante «Colesterol de la dieta»). Basándose en los conocimientos actuales, parece prudente considerar las carnes de aves y los huevos como alternativas saludables a determinados alimentos (p. ej., carnes procesadas, almidón, azúcares), pero menos beneficiosas que otras (p. ej., frutas, frutos secos, alubias, pescado).

Productos lácteos

Las guías convencionales sobre productos lácteos están basadas en los efectos predichos de nutrientes aislados (p. ej., comer tres raciones al día como aporte

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de calcio y vitamina D), a la vez que se seleccionan opciones desnatadas para minimizar las grasas, las grasas saturadas y las calorías. Una evidencia creciente sugiere que los efectos son mucho más complejos, en función de otros factores, como fermentación, ácidos grasos de cadena ramificada y de la cadena media, probióticos y contenido en membranas de glóbulos grasos en la leche, lo que puede alterar las lipoproteínas y los efectos genéticos.[54,55] En cohortes a largo plazo, la ingesta láctea total se asoció a un menor riesgo de ACV, mientras que yogur, queso y posiblemente mantequilla, pero no la leche, se asociaron a un menor riesgo de diabetes[56-61] (**v. fig. 5-2**). Por el contario, el contenido en grasa (normal frente a desnatado) no se asocia consistentemente a riesgo cardiometabólico. De hecho, está surgiendo evidencia de que la grasa láctea puede tener beneficios metabólicos: en siete cohortes, las personas con biomarcadores sanguíneos más altos de ingesta de grasa láctea presentaron una incidencia aproximadamente un 50% menor de diabetes.[62]

La toma de lácteos también puede beneficiar la adiposidad. En ensayos clínicos aleatorizados, el consumo de leche o de productos lácteos redujo la grasa corporal y aumentó la masa magra en el contexto de dietas con restricción energética, con escaso efecto en dietas a demanda *(ad libitum).*[63,64] En estudios observacionales a largo plazo, el yogur se asoció con una pérdida relativa de peso,[29] potencialmente relacionada con interacciones probióticos-flora microbiana.[65] En resumen, la evidencia actual apoya las recomendaciones de una modesta ingesta de lácteos (dos o tres raciones al día), especialmente de yogur y queso, con datos insuficientes para definir los ingredientes activos de mayor relevancia o diferencias en cuanto a salud entre los productos lácteos completos y desnatados.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bebidas

Bebidas endulzadas con azúcar

Datos ecológicos, cohortes prospectivas y ensayos clínicos en conjunto aportan evidencia convincente de que las bebidas endulzadas con azúcar (BEA) aumentan la adiposidad. En EE. UU., las calorías de las bebidas casi se doblaron, de un 11,8% a un 21% del total de calorías consumidas, entre 1965 y 2002, un aumento de 222 kcal por persona y día, en gran medida a partir de BEA (refrescos, bebidas energéticas, tés helados azucarados, zumos de frutas)[66] (**v. fig. 5-2**). El adolescente norteamericano promedio consume 18 (chicos) y 14 (chicas) envases de 250 ml de BEA cada semana,[67] en su mayoría en casa.[68] Por envase, las BEA están más fuertemente asociadas a ganancia ponderal a largo plazo que casi cualquier otro factor dietético.[29] Ensayos clínicos aleatorizados confirman que la disminución de las BEA reduce la ganancia de peso y la acumulación de grasa.[69,70] Las calorías en forma líquida, en comparación con las de alimentos sólidos, parecen producir menos saciedad y aumentar las calorías totales consumidas.[71] La ingesta de BEA también se asocia a una incidencia significativamente mayor de DM y síndrome metabólico,[72] probablemente en relación tanto con la ganancia de peso como con daños independientes de su alta carga de azúcar y glucémica. Dada la clara evidencia de daños y las múltiples alternativas (p. ej., agua, gaseosas, tés no azucarados, refrescos dietéticos, leche), deberían eliminarse en gran medida las BEA de la dieta.

Los edulcorantes alternativos pueden ser artificiales (p. ej., sacarina, sucralosa, aspartamo) o naturales hipocalóricos (p. ej., estevia).[73] De acuerdo con los estudios observacionales y los ensayos clínicos,[18,74] las bebidas con edulcorantes alternativos son mejores opciones que las BEA. Aun así, los edulcorantes alternativos pueden no resultar completamente benignos: experimentos en animales y datos limitados en el ser humano sugieren influencia sobre la recompensa cerebral, la percepción del gusto, los receptores del gusto bucales-gastrointestinales, la homeostasis de glucosa-insulina y de energía, las hormonas metabólicas y la flora microbiana intestinal.[75-78] Por ejemplo, si el gusto de un niño se acostumbra a un dulzor intenso, ¿reducirá este hecho su atracción por los alimentos naturalmente dulces como manzanas o zanahorias? En resumen, los edulcorantes alternativos pueden ser un puente útil para eliminar las BEA, pero no deben ser considerados inocuos y debe animarse el cambio posterior hacia bebidas no azucaradas (p. ej., gaseosa, té).

Leche

Véase anteriormente «Productos lácteos».

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Café y té

Aunque el café y el té evocan pensamientos sobre la cafeína, estos extractos de plantas derivados de granos y hojas contienen otros compuestos bioactivos. Sin relación con el contenido en cafeína, la ingesta frecuente de café (p. ej., tres o cuatro tazas al día) se asocia a menos resistencia a la insulina, DM, ECV y, en unos pocos estudios, insuficiencia cardíaca[79,80] (**v. fig. 5-2**). Sin embargo, no se han documentado los beneficios fisiológicos en ensayos clínicos que apoyen estas observaciones. De forma aguda, el café con cafeína empeora la PA, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa[81,82] a largo plazo, pero la ingesta habitual de café no afecta a la PA o la resistencia a la insulina, lo que sugiere taquifilaxia o presencia de otros factores parcialmente compensadores.[83-85] En un análisis mendeliano aleatorizado, variantes genéticas ligadas a la ingesta de café no se asociaron a factores de riesgo cardiovasculares o metabólicos.[86]

Como con el café, la ingesta frecuente de té (p. ej., tres tazas o más al día) se asocia a menor ECV y DM, aunque con una significación estadística en el límite[87,88] (**v. fig. 5-2**). En ensayos clínicos, ciertos tipos de té reducen modestamente la PA[89-91] (verde, negro, herbal de rosa de Jamaica) y el C-LDL (verde, negro),[92-94] pero no se han identificado claros efectos sobre la homeostasis de glucosa-insulina.[95,96] Globalmente, la evidencia observacional apoya posibles beneficios cardiometabólicos de una frecuente bebida de café o té, pero para obtener conclusiones potentes se requiere una mejor demostración de estas asociaciones, así como de su verosimilitud biológica con ensayos clínicos fisiológicos a largo plazo.

Alcohol

La ingesta habitual intensa de alcohol puede producir una miocardiopatía dilatada no isquémica a menudo irreversible.[97] El uso de alcohol también se asocia a un mayor riesgo de fibrilación auricular de una forma dosis-respuesta[98] y a mayor ganancia de peso a largo plazo.[29] En comparación con los no bebedores, los bebedores moderados (≤ 2 bebidas/día en hombres, de 1 a 1,5 bebidas/día en mujeres) experimentan una menor incidencia de ECV y de DM; las ingestas elevadas están asociadas con frecuencia a lesiones.[97,99,100] Aunque el análisis de algunas cohortes sugiere que con el vino tinto pueden ser superiores, otros muestran asociaciones similares para el vino blanco, la cerveza o los licores. Los patrones de consumo parecen más relevantes que el tipo: el menor riesgo se aprecia en los bebedores moderados regulares, no con la bebida irregular o compulsiva.[101]

En ensayos clínicos a corto y medio plazo, el uso de alcohol no altera significativamente las medidas de glucemia en pacientes con DM,[102] pero afecta favorablemente al colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y a la inflamación.[103] La consistencia del menor riesgo de ECV

booksmedicos.org

booksmedicos.org

observado con el consumo moderado en muchas poblaciones, conjuntamente con estos últimos beneficios fisiológicos, apoya un potencial efecto casual. Sin embargo, estudios de aleatorización mendelianos no han confirmado este menor riesgo visto en cohortes observacionales,[97,104] lo que provoca la preocupación de sesgos producidos por una mala salud no cuantificada en subgrupos de personas que eligen no beber, incluso en no bebedores de toda la vida.[105] Además, en la población, los cánceres ligados al alcohol, la hepatopatía, la miocardiopatía, los accidentes, los homicidios y los suicidios ocasionan mayores daños que los potenciales beneficios en la ECV.[1,106] No se debe recomendar, por tanto, el uso de alcohol como forma de reducción del riesgo de ECV; para los adultos que ya son bebedores, el asesoramiento debe subrayar una ingesta que no supere la moderada.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Macronutrientes

Hidratos de carbono

Durante décadas, se consideró que los hidratos de carbono eran la base de una dieta saludable; por ejemplo, los productos de granos constituyeron la base de la Food Guide Pyramid de 1992. Resulta evidente en la actualidad que los tipos, más que la cantidad total, de alimentos ricos en hidratos de carbono son lo más relevante para la salud cardiometabólica.[3] Ciertos alimentos que contienen hidratos de carbono son protectores (p. ej., frutas, legumbres, verduras, alimentos de grano completo mínimamente procesados), mientras que otros resultan perjudiciales (p. ej., pan blanco, arroz blanco, galletas saladas, cereales, postres de panadería, dulces) (v. anteriormente «Granos integrales, granos refinados, féculas y dulces»). Como la mayoría de los hidratos de carbono en las dietas modernas proceden de este último grupo, una dieta «baja en hidratos de carbono» a menudo producirá beneficios metabólicos. Aun así, no deben evitarse los alimentos que contienen hidratos de carbono saludables. Para la mayoría de los pacientes, el enfoque debe ser la reducción de los granos refinados, el almidón y los azúcares añadidos (carga glucémica) y el aumento de la fibra dietética, no la reducción del consumo de «hidratos de carbono» *per se*[107-113] (**v. fig. 5-3**).

Los granos refinados y los almidones (en esencia cadenas largas de glucosa) se digieren con rapidez, produciendo respuestas glucémicas similares a las del azúcar de mesa. Mientras comercialmente se publicitan a menudo diferentes formas de azúcar, todos los tipos (de caña o de remolacha, miel, jarabe de maíz rico en fructosa) son molecularmente similares: aproximadamente la mitad de glucosa y la mitad de fructosa. Por tanto, son de esperar o se observan pocas diferencias de salud entre ellos.[114-116] Por el contrario, la glucosa y la fructosa, cada una de ellas presentes tanto en azúcares naturales como en el jarabe de maíz rico en fructosa, tienen algunos efectos fisiológicos diferentes. Cuando se consumen en dosis elevadas rápidamente digeridas, ambas causan daños metabólicos. La glucosa induce hiperglucemia posprandial, hiperinsulinemia y sus alteraciones asociadas, así como lipogenia hepática *de novo*, mientras que la fructosa tiene una mínima influencia sobre la glucemia o la insulina, pero estimula más directamente la lipogenia hepática *de novo*, la adiposidad hepática y visceral y la producción de ácido úrico.[115-117] En comparación, tales alteraciones se evitan con dosis moderadas de digestión más lenta de glucosa o de fructosa (p. ej., como las que se encuentran en frutas o legumbres). Por tanto, la dosis, la rapidez de digestión y los nutrientes acompañantes en los alimentos que contienen azúcar modifican los efectos saludables de los azúcares.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Grasas

Grasas totales

Mientras que los primeros estudios ecológicos (en toda la nación) sugerían que la ingesta de grasas aumentaba el riesgo cardiometabólico, hay evidencia robusta a partir de cohortes prospectivas y ensayos clínicos aleatorizados que demuestra que el porcentaje de grasa total en los alimentos o en las dietas tiene efectos insignificantes sobre la ECV, la DM (**v. fig. 5-3**) o la pérdida de peso, la ganancia ponderal o el sobrepeso/obesidad[108,118-120] (v. más adelante «Equilibrio energético»). Por el contrario, los tipos de grasas y de ácidos grasos consumidos son muy relevantes. Convencionalmente, las grasas de la dieta se categorizan en función de su composición química –el número y la posición de los dobles enlaces– más que según sus efectos fisiológicos. Esta clasificación oscurece diferencias en fuentes dietéticas y efectos biológicos de ácidos grasas individuales, los cuales influyen en la transcripción genética, la fluidez de las membranas celulares, la función de receptores y los metabolitos lipídicos. En este capítulo se siguen las categorías convencionales, pero se exponen los efectos de ácidos grasos individuales cuando existen datos suficientes.

Ácidos grasos saturados

Sus principales fuentes incluyen carnes, productos lácteos y aceites tropicales (p. ej., de palma, coco). A partir de comparaciones ecológicas, los efectos sobre el C-LDL y experimentos en animales, sería de esperar que la ingesta de ácidos grasos saturados (AGS) aumentara el riesgo de CI. Sin embargo, los efectos reales sobre la salud parecen más complejos. En comparación con los hidratos de carbono totales, los AGS aumentan el C-LDL, pero tienen pocos efectos sobre apo B (es decir, las concentraciones aumentadas de C-LDL reflejan en parte partículas mayores), a la vez que también reducen las partículas ricas en triglicéridos y la lipoproteína (a) y elevan el C-HDL y la apo A1.[121,122] En comparación con los hidratos de carbono totales, los AGS no afectan significativamente a la glucosa en ayunas, la hemoglobina (Hb) A_{1c} o la resistencia a la insulina.[123] En conjunto, estos efectos fisiológicos sugieren unos efectos netos relativamente neutros sobre el riesgo clínico de ECV, en comparación con los hidratos de carbono o la dieta de fondo promedio. Estudios de cohortes prospectivos confirman esta predicción[108,124,125] (**v. fig. 5-3**). De manera similar, en un ensayo clínico aleatorizado extenso dirigido a la reducción total de grasas, la ingesta de AGS se redujo aproximadamente un 27%, sustituidos en gran medida por hidratos de carbono, sin efectos sobre la incidencia de CI (riesgo relativo [RR], 0,98), ACV (RR, 1,02) o diabetes (RR, 0,96).[119,120]

El efecto relativamente neutro de los AGS totales se debe al menos en parte a los efectos cardiometabólicos divergentes de sus diferentes fuentes alimenticias principales (v. «Alimentos», anteriormente). Los AGS

booksmedicos.org

booksmedicos.org

individuales también pueden tener efectos heterogéneos, por ejemplo, al comparar AGS de cadena media; ácidos láurico (12:0), mirístico (14:0), palmítico (16:0) y esteárico (18:0); y AGS de cadena muy larga. Se sabe que estos ácidos grasos tienen efectos diferentes sobre los lípidos sanguíneos; aun así, más allá de tales resultados alternativos individuales, los efectos sobre la salud a largo plazo de los diferentes AGS siguen siendo inciertos.[121] La sustitución de AGS por ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) reduce el riesgo de CI (v. «Ácidos grasos poliinsaturados», más adelante), pero esto parece atribuible en gran medida a los beneficios de los AGPI, más que a daños producidos por los AGS.

Ácidos grasos monoinsaturados

Los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) afectan favorablemente a la PA y a los niveles de colesterol,[121,126] pero no se asocian consistentemente a la incidencia de CI, ACV o DM[108,125,127] (**v. fig. 5-3**). En primates no humanos, el ácido oleico (18:1 ω-9), de lejos el AGMI más frecuente, reduce los niveles de C-LDL y aun así aumenta la ateroesclerosis, posiblemente por enriquecimiento de las partículas de C-LDL con oleato de colesterol potencialmente proaterogénico.[128] Por el contrario, en ensayos clínicos sobre alimentación controlados, la sustitución de hidratos de carbono por AGMI reduce HbA_{1c}, la insulina tras sobrecarga y la resistencia a la insulina, lo que indica beneficios metabólicos.

Como tanto las grasas animales como los aceites vegetales (p. ej., oliva, colza) aportan AGMI, la fuente alimenticia puede modificar los efectos globales sobre la salud. Por ejemplo, el aceite de oliva, pero no las fuentes mixtas animales y vegetales de AGMI, se asocia a menor CI;[127] mientras que los aceites vegetales fuente de AGMI reducen la unión de LDL y proteoglicanos, lo que sugiere efectos antiaterógenos.[129] Puede resultar más prudente, por tanto, centrarse en alimentos y aceites específicos, más que en el contenido de AGMI *per se.* El aceite de oliva virgen extra y de mezcla de frutos secos, y quizá el aceite de colza alto oleico, son buenas elecciones dietéticas para mejorar la salud cardiometabólica.[16,17,130-133]

Ácidos grasos poliinsaturados

Los AGPI se clasifican como ω-6 o ω-3, en función de la localización del carbono en el primer doble enlace. El AGPI predominante es el ácido linoleico ω-6 (AL, 18 : 2 ω-6), que proviene fundamentalmente de aceites vegetales. Linaza, colza, nueces y soja aportan ácido α-linoleico (AAL, 18 : 3 ω-3); y el marisco, ácido eicosapentaenoico (EPA, 20 : 5 ω-3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22 : 6 ω-3).

AGPI ω-6

Aunque se ha popularizado la especulación con daños de los AGPI ω-6, las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

intervenciones metabólicas, los estudios de cohortes y los ensayos clínicos demuestran claros beneficios. El AL reduce el C-LDL y las lipoproteínas ricas en triglicéridos y aumentan el C-HDL.[134] El AL también reduce la HbA_{1c}, disminuye la insulina en ayunas y aumenta la capacidad de secreción de insulina.[123] Se ha teorizado sobre efectos proinflamatorios,[135] pero no se han visto tales efectos en la práctica.[136] De hecho, parece que el AL reduce la esteatosis hepática y la inflamación sistémica.[137,138] El ácido araquidónico (AA), el metabolito prototípico del AL, también es considerado generalmente proinflamatorio, pero también da origen a *mediadores especializados prorresolución* (MEP) de la inflamación,[139] y en estudios prospectivos ha sido asociado a menor CI.[125] El AL también se asocia a menor CI (**v. fig. 5-3**), ya sea sustituyendo a hidratos de carbono o a grasas saturadas.[140] En un metaanálisis de ensayos clínicos, la ingesta de aceites vegetales ricos en ω-6, en vez de grasas animales, reduce los episodios de CI.[134]

AGPI ω-3

Los efectos sobre la ECV del AAL, el AGPI ω-3 derivado de plantas, siguen siendo no concluyentes[141-143] (**v. fig. 5-3**). En un ensayo clínico holandés, una margarina rica en AAL no redujo significativamente los episodios de ECV (RR, 0,91; intervalo de confianza [IC] al 95%, 0,78-1,05).[144] Los EPA y DHA derivados de marisco producen muchos beneficios fisiológicos, incluidos sobre la frecuencia cardíaca, la PA, las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL), la función endotelial, la adiponectina, la función cardíaca y las respuestas inflamatorias.[31,145] En estudios observacionales con diferentes puntos de análisis clínico, el EPA de la dieta más DHA se asoció más consistentemente con CI mortal,[125,143,146,147] lo que es compatible con experimentos en perros y primates donde se demuestran beneficios para la fibrilación ventricular inducida por isquemia.[31]

En múltiples ensayos clínicos se han evaluado los suplementos de AGPI ω-3 en forma de aceite de pescado, con resultados mixtos.[31] Un metaanálisis sugiere reducciones en muerte cardíaca, pero no en ECV, CI o ACV totales.[33] Tales resultados acumulados oscurecen diferencias temporales; cuatro de cinco de los ensayos clínicos más antiguos, pero no los más recientes, demuestran beneficios.[148] Estos hallazgos discrepantes podrían estar relacionados con un tratamiento farmacológico para reducción de lípidos y de la PA más agresivos o con una ingesta de fondo de pescado mayor en los ensayos clínicos recientes, lo cual disminuiría la capacidad para detectar beneficios adicionales del aceite de pescado.[148] Están en curso otros ensayos clínicos sobre suplementos de aceites de pescado, también en pacientes con hipertrigliceridemia.

Los efectos del consumo de pescado sobre otras condiciones vasculares, como ACV, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y deterioro cognitivo siguen siendo inciertos, con hallazgos contradictorios.[31,34,147,149] La ingesta de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pescado y de ω-3 tiene poca asociación con la diabetes, aunque se han encontrado asociaciones protectoras en poblaciones asiáticas,[143,150] y los suplementos de aceite de pescado elevan modestamente la adiponectina.[145] Los tipos de pescado consumidos y sus métodos de preparación pueden resultar relevantes con mayores beneficios potenciales para el pescado azul (graso) no frito, que contiene niveles de ω-3 hasta 10 veces mayores que el pescado blanco.[31]

Globalmente hay una fuerte evidencia que apoya los beneficios cardiovasculares de los alimentos ricos en AL, incluidos los aceites vegetales (p. ej., soja, colza) y los frutos secos. Aunque los ensayos clínicos recientes sobre aceite de pescado son controvertidos, los claros efectos fisiológicos, las consistentes asociaciones protectoras en cohortes y un excelente perfil de seguridad apoyan las recomendaciones de comer pescado una o dos veces a la semana, siendo el aceite de pescado un complemento seguro con el que se pueden conseguir beneficios adicionales.

Ácidos grasos *trans*

Los ácidos grasos *trans* (AGT) son grasas insaturadas que los mamíferos no pueden sintetizar, con uno o más dobles enlaces en una posición *trans*, en vez de una *cis*. Las pequeñas cantidades presentes naturalmente en la carne y leche de rumiantes (p. ej., de vaca, oveja, cabra; formada por los microorganismos intestinales) contribuye mínimamente a la dieta (< 0,5% energía [E]) y no se asocia a riesgo de ECV.[151] De hecho, los niveles elevados de *trans*-16 : 1 ω-7, un AGT natural presente en la grasa de productos lácteos, se asocian fuertemente a un menor riesgo de diabetes.[62]

Por el contrario, los AGT industriales, formados por hidrogenación parcial de aceites vegetales, pueden consumirse en altos niveles y se asocian consistentemente a mayor CI (**v. fig. 5-3**), así como a muerte repentina.[118,152] Los AGT industriales presentan ventajas para la fritura, el horneado y la conservación de los aperitivos y mantecas envasados. Sin embargo, los AGT también presentan efectos adversos únicos sobre los lípidos y lipoproteínas en sangre, con elevación del C-LDL, la apo B, los triglicéridos y la lipoproteína(a) y reducción del C-HDL y la apo A1.[153] Los AGT también presentan efectos adversos no lipídicos; provocan inflamación, disfunción endotelial, resistencia a la insulina, adiposidad visceral y arritmias, aunque la fuerza de la evidencia para estos efectos no lipídicos es variable.[154] En resumen, las vías metabólicas implicadas sugieren efectos sobre disfunción de adipocitos y resistencia a insulina. La evidencia emergente sugiere que los AGT 18 : 2 isómeros pueden ser los más adversos, los cuales pueden formarse no solo por hidrogenación parcial, sino también por otros procesos industriales, como desodorización del aceite y cocinado a alta temperatura.[155,156] Como los aceites parcialmente hidrogenados son aditivos de los alimentos con efectos adversos claros, su eliminación es una prioridad de salud pública.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Colesterol de la dieta

El colesterol de la dieta eleva tanto el C-LDL como el C-HDL, de lo que resulta un cambio neto pequeño en el índice de colesterol total/C-HDL. En ciertos animales el colesterol de la dieta es proaterógeno. En estudios prospectivos a largo plazo, sin embargo, ni el colesterol de la dieta ni sus fuentes principales (p. ej., huevos, marisco) se asociaron a incidencia de CI o total de ACV, y pueden resultar protectores frente al ACV hemorrágico.[48,118,157] Entre los pacientes con DM prevalente, sin embargo, el colesterol de la dieta se asoció a mayor riesgo de CI;[48] las asociaciones con incidencia de DM parecen mixtas.[49,50] En resumen, el colesterol de la dieta parece tener efectos sobre la ECV menores en la población general, pero puede aumentar la ECV en pacientes diabéticos; las razones de esta potencial diferencia requieren mayor investigación.

Proteínas

Los efectos cardiometabólicos de las proteínas de la dieta no están bien establecidos. En ensayos clínicos aleatorizados, la ingesta de proteínas tiene escaso efecto sobre la adiposidad, los lípidos, la PA, la inflamación o la glucosa.[158] Pocos estudios longitudinales han evaluado las proteínas totales y los episodios de CI, generalmente con resultados nulos.[159,160] Estas observaciones concuerdan con los hallazgos para las grasas totales y los hidratos de carbono totales: la ingesta total de proteínas proviene de diversos alimentos (p. ej., carnes rojas, carnes procesadas, leche, queso, yogur, pescados, frutos secos, legumbres) con efectos sobre la salud ampliamente variables. Globalmente, un enfoque centrado en las proteínas de la dieta *per se* parece menos relevante para la ECV que la consideración de los tipos de alimentos específicos consumidos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Micronutrientes

Sodio

En los países occidentales, la mayor parte del sodio (aproximadamente el 75%) proviene de alimentos envasados y restaurantes, y poco procede de comida casera o de sal de mesa, mientras que, en los países asiáticos, la mayor parte del sodio proviene de la salsa de soja y de la sal añadidas durante el cocinado o en la mesa.[161] Casi cada país del mundo supera la ingesta recomendada media de sodio de 2.000 mg/día.[162] (**Véanse también los capítulos 2 y 3.**)

El sodio eleva la PA de una forma dependiente de la dosis, con efectos más potentes entre las personas de mayor edad, los hipertensos y los individuos de raza negra.[163] En un metaanálisis, las ingestas elevadas de sodio se asociaron con la incidencia total de ACV, la mortalidad por ACV y la mortalidad por CI[164-166] (**v. fig. 5-3**). La fuerza de la PA como punto de análisis alternativo, así como estudios ecológicos y experimentales sobre sodio y ECV, apoyan dichos efectos dañinos.[163,167] De hecho, los estudios en animales sugieren que un sodio habitualmente elevado induce daños adicionales independientes de la PA, sobre los tejidos renales, miocárdicos y vasculares.[168]

La mayoría de los estudios observacionales demuestran una asociación positiva entre ingestas elevadas de sodio (p. ej., ≥ 4.000 mg/día) y ECV, en particular con ACV.[164-166] Algunos estudios también han apreciado una potencial relación en forma de J con mayor riesgo de ECV para ingestas bajas (p. ej., < 3.000 g/día).[169-171] Estos hallazgos han generado controversia reciente sobre los niveles óptimos mínimos de ingesta de sodio.[172]

Sigue siendo incierto qué efectos fisiológicos podrían contrarrestar, y aún más revertir, los beneficios sobre reducción de la PA de la disminución del sodio para explicar un verdadero efecto en forma de J sobre la ECV. Por ejemplo, aunque las reducciones intensas y rápidas de sodio pueden aumentar los niveles de renina-aldosterona y de triglicéridos séricos,[173] reducciones más moderadas y graduales pueden tener efectos pequeños. Por ejemplo, un metaanálisis de 74 ensayos clínicos sobre reducción del sodio encontró que las elevaciones de renina declinan significativamente con el tiempo.[174]

Más aún, la evaluación del sodio en estudios observacionales, sea por tiras de orina, orina de 24 h o cuestionarios dietéticos, tiene potenciales sesgos únicos que podrían producir una forma de J espuria.[175] Entre ellos se incluyen la recogida incompleta de 24 h (lo que llevaría a la subestimación de la ingesta de sodio en los individuos menos cumplidores y más enfermos), la causalidad invertida (individuos en riesgo, como aquellos con PA elevada o diabetes, que activamente están reduciendo las ingestas de sodio), la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

confusión por la actividad física (que incrementa la ingesta energética total, la cual está muy correlacionada con la ingesta total de sodio[176]), y la confusión por debilidad (que reduce la ingesta energética total, nuevamente correlacionada con el sodio total). Estas limitaciones podrían explicar en conjunto las formas de J que se ven en ciertos estudios observacionales.

En comparación, durante evaluaciones prolongadas y en un gran estudio sobre el sodio que descartó a los individuos enfermos de base y utilizó la recolección seriada de orina de 24 h, los participantes con ingestas más bajas (< 2.300 mg/día) mostraron un riesgo de ECV un 32% menor que aquellos que tuvieron una ingesta alta, con evidencia de un riesgo linealmente decreciente.[177,178] En estudios ecológicos, el nivel de ingesta media más bajo que se asoció tanto a una PA sistólica más baja como a una pendiente de edad-PA menor fue de 614 mg/día.[179] En ensayos clínicos aleatorizados, se han documentado reducciones de la PA por debajo de ingestas de 1.500 mg/día.[180] En metaanálisis de estudios observacionales prospectivos, las ingestas medias asociadas con un menor riesgo de episodios por ECV se situaron en un rango entre 1.787 y 2.391 mg/día.[163,165] Analizados en conjunto, estos hallazgos apoyan las ingestas objetivo en las guías oficiales actuales, que se sitúan entre 1.200 y 2.400 mg/día.[163]

Potasio, calcio y magnesio

Verduras, frutas, granos integrales, legumbres, frutos secos y productos lácteos son las fuentes principales de minerales. En ensayos clínicos, el potasio reduce la PA, con efectos más intensos en los individuos hipertensos y cuando la ingesta dietética de sodio es alta.[181] De manera consecuente con este hecho, las dietas ricas en potasio se asocian a menor riesgo de ACV[182] (**v. fig. 5-3**). El potasio también atenúa, mientras que una dieta insuficiente en potasio exacerba los efectos elevadores de la PA del sodio.[180,182] Globalmente, la evidencia apoya con fuerza la importancia de los alimentos ricos en potasio para reducir la PA y la ECV.

En ensayos clínicos a corto plazo, los suplementos de calcio y magnesio también reducen modestamente la PA, aunque con heterogeneidad sustancial entre los estudios. Sin embargo, los suplementos de calcio con o sin vitamina D pueden aumentar el riesgo de IM en ensayos clínicos a largo plazo.[183,184] En análisis observacionales, los niveles en dieta y sangre de magnesio se asociaron inversamente con ECV, especialmente con CI mortal;[185] no se han llevado a cabo ensayos clínicos de larga duración. Los suplementos de calcio y magnesio aún no pueden ser recomendados para la prevención general de la ECV.

Vitaminas antioxidantes

Varias vitaminas y nutrientes de la dieta, entre los que se encuentran el folato, las vitaminas B, los β-carotenos, la vitamina C, la vitamina E y el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

selenio, se asocian a menos ECV en estudios observacionales, pero fallan en la reducción del riesgo en ensayos clínicos sobre suplementos.[118,186,187] La mayoría de estos ensayos clínicos, por razones de potencia, evaluaron unos pocos años de tratamiento en pacientes de alto riesgo o en aquellos con ECV establecida. Por el contrario, la mayoría de los estudios observacionales evaluaron la ingesta a largo plazo o habitual entre personas generalmente sanas. Por tanto, las discrepancias en los hallazgos podrían estar en parte relacionadas con los diferentes períodos de tiempo de sensibilidad biológica (p. ej., algunas vitaminas y nutrientes podrían resultar importantes solo precozmente en el curso de la enfermedad). Tales explicaciones requieren confirmación en estudios prospectivos y ensayos clínicos. Las discrepancias entre estudios observacionales y ensayos clínicos sobre suplementos también podrían estar relacionadas con sesgos residuales en los estudios observacionales debidos a otros hábitos de vida (es decir, los beneficios observados no se deberían a la dieta) o por otros factores nutricionales de los alimentos ricos en vitaminas (es decir, los beneficios observados se deben a la dieta, pero no a las vitaminas o nutrientes específicos identificados). Por ejemplo, las dietas más ricas en vitaminas antioxidantes tienden a ser ricas en frutas, verduras, frutos secos y granos integrales, alimentos que contienen múltiples otros factores beneficiosos, entre los que se incluyen otras vitaminas, minerales, fitoquímicos y fibra, además de ser alimentos que pueden aportar beneficios al sustituir a alimentos poco saludables. Por tanto, el aislamiento de uno o incluso de varios componentes de estos alimentos puede no tener efectos similares a los que se originan por el consumo de estos alimentos completos.[4,188]

Vitamina D

La vitamina D elevada en plasma se asocia a menos ECV, y aun así sus niveles son debidos en gran medida a la exposición al sol, no a la dieta; y los ensayos clínicos extensos sobre suplementos no han encontrado beneficios.[189] Si un nivel de vitamina D en plasma más elevado demuestra reducir el riesgo de ECV, una corta exposición al sol puede proporcionar eficientemente tal nivel. Los ensayos clínicos en curso están analizando si las dosis mayores de vitamina D influyen en la ECV; por el momento tal suplementación no está indicada para mejorar la salud cardiometabólica.

Compuestos fenólicos

Los polifenoles bioactivos incluyen flavanoles (en cebolla, brócoli, té, varias frutas), flavones (en perejil, apio, té de manzanilla), flavanonas (en frutos cítricos), flavanoles (flaván-3-oles), como catequinas y procianidinas (en cacao, manzanas, uvas, vino tinto, té), antocianidinas (en las bayas de colores) e isoflavonas (en la soja). En estudios de laboratorio y ensayos clínicos aleatorizados, el cacao rico en flavonoides presenta beneficios pequeños pero medibles sobre la PA, la función endotelial, la resistencia a la insulina y los lípidos sanguíneos.[190-192] La reducción de la PA se produce con tan solo 6,3 g/día (30 kcal/día) de chocolate negro y está relacionada con un

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aumento de la producción endotelial de óxido nítrico.[193] Este último mecanismo sugiere beneficios potenciales más allá de la reducción de la PA. En unos pocos ensayos clínicos a corto plazo sobre otras fuentes dietéticas (p. ej., té, vino tinto, uvas) o extractos de flavonoides específicos no se ha apreciado mejoría consistente de la PA, los niveles de lípidos o la función endotelial.[190-192] Algunos estudios observacionales que evaluaron los flavonoides totales o seleccionados de la dieta apreciaron un menor riesgo de episodios cardiometabólicos;[194,195] hay en marcha un primer ensayo clínico a gran escala. La heterogeneidad de los diferentes flavonoides y de sus fuentes dietéticas limita la inferencia por efectos de clase, y los beneficios clínicos y efectos dosis-respuesta siguen siendo inciertos. Sin embargo, muchos alimentos con evidencia de beneficios cardiometabólicos, entre los que figuran bayas, frutos secos y aceite de oliva virgen extra, son ricos en compuestos fenólicos y sus efectos fisiológicos y moleculares son altamente prometedores para estudios adicionales.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Equilibrio energético

En la mayoría de los países, la actual epidemia de obesidad es un cambio sorprendente tras décadas de relativa estabilidad; en EE. UU., la obesidad comenzó un aumento vertiginoso hace solo alrededor de 35 años.[196] La adiposidad abdominal, que produce los mayores daños metabólicos, también ha aumentado más que el peso global en muchas naciones, especialmente entre las mujeres más jóvenes.[197] La anchura, profundidad y curso de esta epidemia, incluidos los niños pequeños,[198] sugiere condicionantes medioambientales importantes más que cambios generales de la población en genética o voluntad. (**Véase también el capítulo 6**.)

Los conceptos actuales sobre el tratamiento de la obesidad priorizan el equilibrio energético: contar las calorías, reducir el tamaño de las porciones, comer menos y moverse más. Como se vio con la salud cardiometabólica, sin embargo, los efectos complejos de diferentes alimentos y patrones dietéticos pueden ser más relevantes para la homeostasis del peso a largo plazo que los abordajes reduccionistas centrados en las calorías totales. Para pérdidas de peso a corto plazo las calorías totales son lo más relevante, motivo por el que casi cualquier tipo de dieta puede funcionar inicialmente. Sin embargo, para el mantenimiento a largo plazo del peso, y de forma más importante para la salud cardiometabólica, los patrones basados en alimentos saludables parecen especialmente importantes.[53]

El ser humano tiene múltiples mecanismos biológicos redundantes para mantener la homeostasis del peso. Los conceptos actuales postulan que diferentes alimentos pueden, a lo largo de los años, ayudar o dificultar estos mecanismos intrínsecos.[3] Por ejemplo, los alimentos ricos en granos refinados, almidones y azúcar parecen especialmente dañinos,[18,199] y conducen a rutas obesogénicas.[200-204] Otros alimentos, como la leche, aparecen como relativamente neutros, sin ayudar ni perturbar los mecanismos homeostáticos para el control del peso a largo plazo.[199,205] Los efectos de las carnes, el queso y los huevos pueden variar si son ingeridos junto con hidratos de carbono refinados (en ese caso parecen empeorar la ganancia de peso) o en sustitución de hidratos de carbono refinados (con lo que se asociarían a menos ganancia de peso o incluso a una pérdida relativa del mismo).[199] Además, frutas, verduras sin almidón, legumbres, frutos secos, yogur, pescados y granos integrales parecen proteger frente a la ganancia crónica de peso.[9,18,199,205] Los mecanismos subyacentes a estas observaciones están siendo analizados, pero pueden estar relacionados con saciedad, aprendizajes cerebrales y recompensas,[203] respuestas glucosa-insulina,[200] síntesis hepática de grasa,[201] la función de los adipocitos,[206] adiposidad visceral,[202] gastos metabólicos[204] y la flora microbiana intestinal.[18,199,205,207-209] Como ingestas excesivas de energía habituales de tan solo 50 a 100 kcal/día

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pueden explicar gran parte de la epidemia de obesidad,[67] efectos muy sutiles sobre estas rutas pueden resultar suficientes, cuando se mantienen, para explicar las variaciones del peso en la población.

Otros factores parecen interactuar con la dieta para influir en la adiposidad, incluidos ver la televisión, la duración del sueño, el alineamiento circadiano y posiblemente factores materno-fetales (p. ej., placentarias).[18,196,210-213] Por ejemplo, una duración más corta del sueño y la alteración de los ritmos circadianos predicen ganancia de peso y obesidad, alteración del hambre y de las preferencias alimentarias y cambios en las concentraciones de leptina, grelina, insulina y péptido intestinal.[18,210] Ver la TV aumenta la obesidad y la ganancia de peso,[18,211] al menos de forma parcialmente mediada por cambios en la dieta más que por la actividad física, debido al aumento de la ingesta mientras se está viendo la televisión y a la alteración de selecciones debida a la publicidad.[214,215] El aumento de la actividad física tiene beneficios complementarios sobre el mantenimiento del peso y la salud metabólica. Las calorías más líquidas, las cantidades de comida mayores y el mayor número de comidas lejos de casa también están asociadas a riesgo de adiposidad. Los cambios en las normas y las redes sociales, la industria de la publicidad y la disponibilidad local de alimentos también parecen importantes.[216-218]

En resumen, estas influencias complejas y a menudo insidiosas pueden hacer que resulte fácil la ganancia no intencionada de peso. Por el contrario, estos motivos también pueden servir como herramientas positivas para atenuar o revertir las brechas energéticas crónicas, la ganancia de peso y la adiposidad. Independientemente del peso corporal, la calidad dietética global influye fuertemente en la salud cardiometabólica,[3,53] de forma análoga a los beneficios de salud de la actividad física independientes del peso. Por el contrario, otras medidas dietéticas convencionales, como el recuento de calorías, de grasa total y la densidad energética, pueden no identificar fiablemente cómo alimentos específicos influyen en la ganancia de peso a largo plazo.[18,199,205] Según la evidencia actual, las prioridades clave relacionadas con la dieta para reducir la adiposidad comprenden menos granos refinados, almidones, azúcares y carnes rojas; más frutas, verduras, legumbres, frutos secos, yogur, pescado, aceites vegetales y granos integrales; ver menos la televisión; dormir al menos 7 u 8 h por la noche, y mayor evaluación de las influencias materno-fetales, de la flora microbiana y del sueño/ritmo circadiano.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Patrones dietéticos

Los patrones dietéticos representan combinaciones globales de los alimentos consumidos, los cuales en conjunto pueden producir efectos de salud sinérgicos. Los patrones de dieta beneficiosos basados en la evidencia comparten varias características clave: más alimentos mínimamente procesados bioactivamente ricos, como frutas, frutos secos/semillas, verduras sin almidón, legumbres, granos integrales, marisco, yogur y aceites vegetales y menos carnes rojas, carnes procesadas (conservadas con sodio) y alimentos procesados y envasados ricos en granos refinados, almidones, azúcares añadidos, sal y grasas *trans* (**tabla 5-1**). Dos de los mejor estudiados, cada uno congruente con su descripción, son los patrones de dieta mediterránea tradicional y de las Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH).[53,186]

Tabla 5-1

Componentes basados en los alimentos de los patrones dietéticos que mejoran la salud cardiometabólica*

	OBJETIVO†	TAMAÑO DE LAS RACIONES
Consúmanse más:		
Frutas	3 raciones al día	Aproximadamente 100 g, por ejemplo, 1 fruta de tamaño medio; ½ taza de fruta fresca, congelada o de lata; ¼ taza de fruta desecada; ½ taza de zumo 100%. Los objetivos no se deben alcanzar solo con zumo
Verduras y legumbres	3-4 raciones/día	Aproximadamente 100 g, por ejemplo, 1 taza de verduras de hoja cruda; ½ taza de verduras crudas cortadas, verduras cocinadas o puré 100%. Limítense las patatas a ½ taza o menos al día
Granos completos‡	3 raciones/día, en lugar de granos refinados	Aproximadamente 50 g, por ejemplo, 1 rebanada de pan integral; 1 taza de cereales integrales ricos en fibra; ½ taza de arroz integral cocinado, pasta o cereales
Frutos secos	4-5 raciones/semana	Aproximadamente 28 g
Pescado y marisco	≥ 2 raciones/semana, preferiblemente pescado azul	Aproximadamente 100 g. Los objetivos no se deben alcanzar con pescado preparado comercialmente muy frito o empanado
Productos lácteos§	2-3 raciones/día	1 taza de leche o yogur; 45 g de queso
Aceites vegetales	2-6 raciones/día	Aproximadamente 1 cucharadita de aceite, por ejemplo, al cocinar o en aliño de ensalada; o 1 cucharada de margarina vegetal
Consúmanse menos:		
Alimentos que contengan aceites vegetales parcialmente hidrogenados (grasas *trans*)	Evítese su ingesta	

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Granos refinados y almidones		
Carnes procesadas (p. ej., beicon, salchichas, perritos calientes, carnes *delicatessen* procesadas)	Evítese su ingesta o, como mucho, que sea modesta, por ejemplo, hasta 2 raciones/semana	Aproximadamente 100 g
Bebidas endulzadas con azúcar, dulces y productos de pastelería	Evítese su ingesta o, como mucho, que sea modesta, por ejemplo, hasta 5 raciones/semana	240 ml de refrescos; 1 galleta pequeña, *donut* o magdalena; 1 porción de tarta o pastel
Alcohol	Hasta 2 bebidas/día para hombres y 1 bebida/día para mujeres	150 ml de vino; 350 ml de cerveza; 45 ml de licores
Equilibrio energético:	Tómense alimentos saludables según lo anterior, reduzca las porciones, coma menos comida rápida y preparada, aumente la actividad física, limite ver la TV y asegure un sueño adecuado (7-8 h)	

* Adaptado de la evidencia descrita en este capítulo.

† Basada en una dieta de 2.000 kcal/día. Se deben ajustar las raciones según sea mayor o menor el consumo de energía.

‡ Una regla genérica práctica para la selección de granos más sanos o de productos ricos en hidratos de carbono es elegir aquellos alimentos que contengan al menos 1 g de fibra dietética por cada 10 g totales de hidratos de carbono por ración (índice de hidratos de carbono/fibra < 10:1), de acuerdo con el Nutrition Facts Panel.[30]

§ Según la evidencia disponible, el tipo de producto lácteo (yogur, queso, leche, mantequilla) parece más relevante que su contenido en grasa (entero o desnatado); véase el texto para más detalles.

Ensayos clínicos aleatorizados en poblaciones tanto para prevención primaria como secundaria confirman los beneficios cardiometabólicos de tales patrones dietéticos saludables de base alimentaria.[17,132,219,220] En comparación, estudios observacionales de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados confirman el escaso resultado clínico de las dietas centradas en nutrientes únicos como objetivo, como las dietas bajas en grasas o bajas en grasas saturadas.[119-121,125] Como el sodio y las grasas *trans* pueden ser añadidos o retirados de alimentos y patrones dietéticos por lo demás similares, se requiere un enfoque específico de nutrientes para estos aditivos industriales.[53] El enfoque sobre patrones dietéticos globales puede conseguir beneficios de salud a partir de modestos cambios en múltiples alimentos más que por grandes cambios de unos pocos factores, lo que aumenta potencialmente la efectividad y el cumplimiento. Esta flexibilidad también puede facilitar el asesoramiento conductual, que permite un enfoque más personalizado[53] (**tabla 5-2**).

Tabla 5-2

Efectos de los alimentos y nutrientes sobre factores de riesgo cardiometabólicos específicos y puntos de análisis de enfermedad

	FUERZA DE LA EVIDENCIA PARA LOS BENEFICIOS*			INSUFICIENTE EVIDENCIA

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	Convincente	Probable	Posible	SOBRE LOS EFECTOS
Hipertensión	Mayor ingesta de: Patrón de dieta mediterráneo o de tipo DASH Fibra dietética Frutas y verduras Pescado o aceite de pescado Cacao o chocolate negro Potasio Menor ingesta de: Sodio Alcohol	Mayor ingesta de: Té Menor ingesta de: Cafeína	Mayor ingesta de: Granos integrales Magnesio Calcio Vitamina D Alimentos con soja AGMI en vez de AGS	Isoflavonas Café o té AGPI o hidratos de carbono en vez de AGS
C-LDL elevado	Mayor ingesta de: AGMI o AGPI Fibra dietética Frutas y verduras Té verde Proteínas de soja Menor ingesta de: Grasas *trans* AGS (12:0-16:0) Colesterol de la dieta	Mayor ingesta de: Mantequilla Granos integrales Alimentos de soja Té Menor ingesta de: Café no filtrado	Mayor ingesta de: Queso Yogur Nata	
Dislipidemia aterógena (C-HDL bajo, triglicéridos elevados)	Mayor ingesta de: Patrón de dieta mediterráneo o de tipo DASH AGMI o AGPI Pescado o aceite de pescado Menor ingesta de: Hidratos de carbono refinados simples o complejos (alto IG o CG) Grasas *trans*	Menor ingesta de: BEA	Mayor ingesta de: Frutas y verduras Productos lácteos	
Resistencia a insulina, diabetes de tipo 2	Mayor ingesta de: Granos integrales Fibra dietética AGPI o aceites vegetales Menor ingesta de: Carnes procesadas BEA Hidratos de carbono refinados simples o complejos (alta CG)	Mayor ingesta de: AGMI Menor ingesta de: Carnes no procesadas	Mayor ingesta de: Frutas Legumbres Café Queso Yogur Productos lácteos Menor ingesta de: Huevos Colesterol de la dieta Grasas *trans*	Hidratos de carbono en lugar de AGS Verduras Legumbres Carne de aves Pescado o aceite de pescado Leche Mantequilla Té
Obesidad	Mayor ingesta de: Alimentos completos no procesados (p. ej., granos integrales, frutos secos, frutas, verduras, legumbres) Menor ingesta de: BEA Hidratos de carbono refinados simples o complejos (alta CG)	Mayor ingesta de: Fibra dietética Yogur Menor ingesta de: Porciones grandes Carnes rojas Carnes procesadas Ver menos la TV	Mayor ingesta de: Té verde Proteínas Menor ingesta de: Alimentos fritos Comer en restaurantes de comida rápida Grasas *trans*	Grasas totales (% de E) AGS, AGMI o AGPI

booksmedicos.org

booksmedicos.org

		Mayor duración del sueño		
Inflamación sistémica	Mayor ingesta de: Frutas y verduras	Mayor ingesta de: Patrón de dieta mediterráneo o de tipo DASH Granos integrales Aceite de pescado (suplementos) Menor ingesta de: AGT	Mayor ingesta de: Pescado, aceite de pescado (dietético), AAL AGPI Frutos secos Menor ingesta de: Hidratos de carbono refinados simples o complejos (alto IG/CG)	AGS o AGMI
Cardiopatía isquémica	Mayor ingesta de: Patrón de dieta mediterráneo o de tipo DASH Frutas y verduras Granos integrales Frutos secos Fibra dietética AGPI en vez de AGS Pescado (mortalidad por CI) Menor ingesta de: Grasas *trans* Carnes procesadas	Mayor ingesta de: Legumbres Menor ingesta de: Hidratos de carbono refinados simples o complejos (alto IG o CG) Sodio Ingesta moderada de alcohol	Mayor ingesta de: Pescado o aceite de pescado (CI no mortal) Queso AAL AGMI en vez de AGS Vitamina D Menor ingesta de: Carnes no procesadas Colesterol de la dieta en pacientes con diabetes	Grasas totales (% de E) Hidratos de carbono en vez de AGS Suplementos de antioxidantes o vitaminas Carne de aves Huevos Yogur Leche Café o té Colesterol dietético en pacientes sin diabetes
Accidente cerebrovascular isquémico	Mayor ingesta de: Patrón de dieta mediterráneo o de tipo DASH Frutas Menor ingesta de: Sodio		Mayor ingesta de: Granos integrales Verduras AGS Pescado o aceite de pescado Té Queso Menor ingesta de: Carnes procesadas Carnes rojas	Carne de aves Huevos Leche AAL Suplementos antioxidantes o vitamínicos
Accidente cerebrovascular hemorrágico		Mayor ingesta de: Granos completos Patrón de dieta mediterráneo o de tipo DASH Menor ingesta de: Sodio	Mayor ingesta de: Grasas totales AGS Proteínas animales Té	Pescado o aceite de pescado
Insuficiencia cardíaca[†]	Menor ingesta de: Ingesta importante de alcohol		Mayor ingesta de: Patrón de dieta mediterráneo o	

booksmedicos.org

booksmedicos.org

			de tipo DASH Granos completos Pescado Uso moderado de alcohol	
Fibrilación auricular		Menor ingesta de: Ingesta importante de alcohol	Mayor ingesta de: Pescado o aceite de pescado	

AAL, ácido α-linoleico; *AGMI,* ácidos grasos monoinsaturados; *AGPI,* ácidos grasos poliinsaturados; *AGS,* ácidos grasos saturados; *AGT,* ácidos grasos *trans; BEA,* bebidas endulzadas con azúcar; *CG,* carga glucémica; *CI,* cardiopatía isquémica; *DASH,* Dietary Approaches to Stop Hypertension; *E,* energía; *IG,* índice glucémico.

* Fuerza de la evidencia basada en criterios de Bradford-Hill y de la Organización Mundial de la Salud: Micha R, Kalantarian S, Wirojratana P, et al. Estimating the global and regional burden of suboptimal nutrition on chronic disease: methods and inputs to the analysis. Eur J Clin Nutr 2012;66:119-29. Para la mayoría de los factores dietéticos, la evidencia deriva de ensayos clínicos controlados sobre factores de riesgo, además de cohortes prospectivas a largo plazo de puntos de análisis de enfermedad. Para pescado/EPA más DHA, AGPI ω-6, grasas totales y patrones dietéticos de tipo mediterráneo, la evidencia también se deriva de ensayos aleatorizados clínicos sobre puntos de análisis clínicos.

† Incidencia. Datos limitados sobre tratamiento dietético como prevención secundaria, exceptuando un gran ensayo aleatorizado clínico sobre suplementación con ácido eicosapentaenoico (EPA) más ácido docosahexaenoico (DHA), en el que se apreció una reducción de la mortalidad total y la experiencia clínica con la restricción de sodio para evitar la sobrecarga de líquidos.

Otros patrones dietéticos populares son la dieta vegetariana o la vegana, las dietas bajas en hidratos de carbono y la «paleodieta». Las personas que siguen estos patrones pueden ser conscientes de su salud y tender a realizar mejores selecciones. Aun así, estos patrones dietéticos pueden variar espectacularmente en su saludabilidad; cada una puede situarse en un rango de excelente a mala en función de los alimentos concretos elegidos. Un patrón de dieta cardioprotector se caracteriza mejor por ser rico en alimentos saludables específicos (**v. tabla 5-1**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cambios de comportamiento

Como los cambios dietéticos pueden ser de bajo riesgo, bajo coste y amplia disponibilidad, las estrategias para conseguir cambios efectivos de comportamiento resultan esenciales en cuanto a individuos, sistemas de salud y poblaciones.[216,217,221]

Estrategias clínicas (de base individual)

Numerosos ensayos clínicos controlados han identificado abordajes efectivos para conseguir cambios individuales del comportamiento: establecimiento de objetivos próximos, dirigidos; automonitorización; retroalimentación regular; apoyo por parejas; aumento de la autoeficacia; y entrevistas motivacionales.[221,222] Se deben incorporar estas estrategias a la práctica para mejorar las prioridades dietéticas específicas. Sus aplicadores deben recordar que el cumplimiento del paciente tanto con el asesoramiento sobre hábitos de vida como con las prescripciones médicas es de forma similar incompleto, pero aun así tales estrategias, incluso implementadas de forma imperfecta, mejoran los resultados clínicos.[223]

Nuevas tecnologías

Las nuevas tecnologías personales, como aplicaciones móviles (mHealth), programas en Internet y dispositivos personales (p. ej., FitBits) resultan prometedores debido a su posibilidad de escalonamiento, menor coste y oportunidades para modificaciones y mejoras continuas y personalizadas. De forma óptima, el desarrollo de estos abordajes debe incorporar las estrategias de cambio de comportamiento con carácter individualizado. Una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados y estudios cuasiexperimentales demostraron una gran efectividad de estos abordajes para los cambios dietéticos y/o la pérdida de peso.[224] Aunque prometedores, la mayoría de estos estudios tuvieron una duración de 6 semanas a 6 meses y requieren, por tanto, una evaluación a largo plazo de su efectividad y sostenibilidad.

Sistemas sanitarios

Para muchos clínicos, ciertas barreras pueden limitar su capacidad para implementar estrategias de cambio de comportamiento efectivas: tiempo limitado en la visita de los pacientes, incentivos financieros y de otro tipo insuficientes, conocimiento o experiencia subóptimos y herramientas electrónicas inadecuadas para la evaluación de las dietas y la monitorización de los cambios con el tiempo. Cambios específicos en el sistema sanitario,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

actualmente en introducción para el control del tabaquismo y la obesidad, pueden apoyar y facilitar los cambios de hábitos.[217,222,225,226] La expansión de estos abordajes hacia el objetivo de la calidad de la dieta es crucial. Los sistemas integrados pueden crear una atención coordinada por equipos multidisciplinares; junto con la adecuación de los ingresos, los objetivos prácticos y los estudios de referencia sobre calidad para recompensar los esfuerzos en los cambios dietéticos

Estrategias políticas

Dados los papeles fundamentales de las fuerzas sociales y medioambientales en la modelación de los hábitos dietéticos, los abordajes políticos (de base poblacional) son esenciales para conseguir un éxito amplio. Cuando se generalizan, incluso modestos cambios de comportamiento alteran con sentido el riesgo de la población. Se pueden implementar estrategias efectivas a nivel local (p. ej., escuelas, lugares de trabajo, comunidades), así como municipal, estatal, nacional e internacional. Entre estas se hallan una comunicación/educación dirigidas, la información sobre etiquetado de productos/puntos de compra, programas exhaustivos de bienestar escolares y laborales, cambios en el entorno edificado en los tipos y localizaciones de los puntos de venta de alimentos, incentivos económicos, como impuestos y subsidios, y estándares de calidad (p. ej., sobre la publicidad para niños, niveles de grasas *trans* o de sodio).[216] La evidencia disponible sugiere que la educación o la información por sí sola, sin cambios económicos o medioambientales adicionales, tiene menor eficacia.[216,227,228] Los abordajes integrados con múltiples componentes que incluyen medidas políticas previas, esfuerzos educativos reales y abordajes posteriores comunitarios y medioambientales resultan especialmente efectivos, como sucede con la reducción del tabaquismo y de las muertes por accidentes de tráfico. Las estrategias políticas pueden complementar los esfuerzos individuales y del sistema sanitario a la vez que también reducen las diferencias sociales y raciales producidas por la agrupación de hábitos dietéticos subóptimos, medioambientes locales y factores de riesgo de patología en los grupos más desfavorecidos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Alimentos y riesgo cardiovascular

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380:2224–2260.
2. US Burden of Disease Collaborators The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310:591–608.
3. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133:187–225.
4. Mozaffarian D, Ludwig DS. Dietary guidelines in the 21st century—a time for food. *JAMA*. 2010;304:681–682.
5. Gan Y, Tong X, Li L, et al. Consumption of fruit and vegetable and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2015;183:129–137.
6. Hu D, Huang J, Wang Y, et al. Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke*. 2014;45:1613–1619.
7. Li S, Miao S, Huang Y, et al. Fruit intake decreases risk of incident type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Endocrine*. 2015;48:454–460.
8. Wang X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G. Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2014;111:1–11.
9. Bertoia ML, Mukamal KJ, Cahill LE, et al. Changes in intake of fruits and vegetables and weight change in United States men and women followed for up to 24 years: analysis from three prospective cohort studies. *PLoS Med*. 2015;12:e1001878.
10. Guo X, Yang B, Tan J, et al. Associations of dietary intakes of anthocyanins and berry fruits with risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70:1360–1367.
11. Basu A, Lyons TJ, Strawberries. blueberries, and cranberries in the metabolic syndrome: clinical perspectives. *J Agric Food*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Chem. 2012;60:5687–5692.
12. Wang B, Liu K, Mi M, Wang J. Effect of fruit juice on glucose control and insulin sensitivity in adults: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e95323.
13. Xi B, Li S, Liu Z, et al. Intake of fruit juice and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e93471.
14. Crowe-White K, Parrott JS, Stote KS, et al. Metabolic impact of 100% fruit juice consumption on antioxidant/oxidant status and lipid profiles of adults: an evidence-based review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(1):152–162.
15. Del Gobbo LC, Falk MC, Feldman R, et al. Are phytosterols responsible for the low-density lipoprotein–lowering effects of tree nuts?: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2765–2767.
16. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:278–288.
17. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–1290.
18. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364:2392–2404.
19. Flores-Mateo G, Rojas-Rueda D, Basora J, et al. Nut intake and adiposity: meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:1346–1355.
20. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:666–676.
21. Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr*. 2011;30:79–91.
22. Yang B, Chen Y, Xu T, et al. Systematic review and meta-analysis of soy products consumption in patients with type 2 diabetes mellitus. *Asia Pacific J Clin Nutr*. 2011;20:593–602.
23. Liu ZM, Chen YM, Ho SC. Effects of soy intake on glycemic

booksmedicos.org

booksmedicos.org

control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:1092–1101.
24. Liu XX, Li SH, Chen JZ, et al. Effect of soy isoflavones on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:463–470.
25. Zhang YB, Chen WH, Guo JJ, et al. Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women: a meta-analysis. *Nutrition*. 2013;29:8–14.
26. Tang G, Wang D, Long J, et al. Meta-analysis of the association between whole grain intake and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol*. 2015;115:625–629.
27. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:845–858.
28. Ye EQ, Chacko SA, Chou EL, et al. Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. *J Nutr*. 2012;142:1304–1313.
29. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364:2392–2404.
30. Mozaffarian RS, Lee RM, Kennedy MA, et al. Identifying whole grain foods: a comparison of different approaches for selecting more healthful whole grain products. *Public Health Nutr*. 2013: 1–10.
31. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2047–2067.
32. Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr*. 2012;15:725–737.
33. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024–1033.
34. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6698.
35. Wu JHY, Micha R, Imamura F, et al. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2012;107(suppl 2):S214–S227.
36. Patel PS, Forouhi NG, Kuijsten A, et al. The prospective association between total and type of fish intake and type 2 diabetes in 8 European countries: EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1445–1453.

Efectos sobre la salud de los aditivos o contaminantes alimentarios

37. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, et al. Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two US cohorts. *N Engl J Med*. 2011;364:1116–1125.
38. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, et al. Mercury exposure and risk of hypertension in US men and women in two prospective cohorts. *Hypertension*. 2012;60:645–652.
39. Bergkvist C, Berglund M, Glynn A, et al. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and risk of myocardial infarction: a population-based prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2015;183:242–248.
40. Song Y, Chou EL, Baecker A, et al. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8:516–532.
41. Micha R, Michas G, Mozaffarian D. Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes: an updated review of the evidence. *Curr Athero Rep*. 2012;14:515–524.

Grupos de alimentos y riesgo cardiometabólico

42. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1088–1096.
43. Chen GC, Lv DB, Pang Z, Liu QF. Red and processed meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:91–95.
44. Abete I, Romaguera D, Vieira AR, et al. Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause CVD and IHD mortality: a meta-analysis of cohort

booksmedicos.org

booksmedicos.org

studies. *Br J Nutr*. 2014;112:762–775.
45. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010;121:2271–2283.
46. Bendinelli B, Palli D, Masala G, et al. Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013;56:47–59.
47. Borgi L, Curhan GC, Willett WC, et al. Long-term intake of animal flesh and risk of developing hypertension in three prospective cohort studies. *J Hypertens*. 2015;33:2231–2238.
48. Rong Y, Chen L, Zhu T, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:e8539.
49. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, He K. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:146–159.
50. Wallin A, Forouhi NG, Wolk A, Larsson SC. Egg consumption and risk of type 2 diabetes: a prospective study and dose-response meta-analysis. *Diabetologi*. 2016;59:1204–1213.
51. Ding EL, Mozaffarian D. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Semin Neurol*. 2006;26:11–23.
52. Iso H. Lifestyle and cardiovascular disease in Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:83–88.
53. Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee; 2015. http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/.
54. Mozaffarian D. Natural *trans* fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2016;37:1079–1081.
55. Rosqvist F, Smedman A, Lindmark-Mansson H, et al. Potential role of milk fat globule membrane in modulating plasma lipoproteins, gene expression, and cholesterol metabolism in humans: a randomized study. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:20–30.
56. Pimpin L, Wu JH, Haskelberg H, et al. Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mortality. *PLoS ONE*. 2016;11:e0158118.
57. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:158–171.
58. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:1066–1083.
59. Hu D, Huang J, Wang Y, et al. Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:460–469.
60. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:215.
61. Qin LQ, Xu JY, Han SF, et al. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24:90–100.
62. Yakoob MY, Shi P, Willett WC, et al. Circulating biomarkers of dairy fat and risk of incident diabetes mellitus among men and women in the United States in two large prospective cohorts. *Circulation*. 2016;133:1645–1654.
63. Chen M, Pan A, Malik VS, Hu FB. Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:735–747.
64. Abargouei AS, Janghorbani M, Salehi-Marzijarani M, Esmaillzadeh A. Effect of dairy consumption on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:1485–1493.
65. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;67:571–580.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

66. Duffey KJ, Popkin BM. Shifts in patterns and consumption of beverages between 1965 and 2002. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:2739–2747.
67. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6–e245.
68. Wang YC, Bleich SN, Gortmaker SL. Increasing caloric contribution from sugar-sweetened beverages and 100% fruit juices among US children and adolescents, 1988-2004. *Pediatrics*. 2008;121:e1604–e1614.
69. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med*. 2012;367:1407–1416.
70. De Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med*. 2012;367:1397–1406.
71. Pan A, Hu FB. Effects of carbohydrates on satiety: differences between liquid and solid food. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:385–390.
72. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:2477–2483.
73. Raben A, Richelsen B. Artificial sweeteners: a place in the field of functional foods? Focus on obesity and related metabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15:597–604.
74. Hu FB, Resolved:. there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev*. 2013;14:606–619.
75. Swithers SE, Martin AA, Davidson TL. High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiol Behav*. 2010;100:55–62.
76. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: review and update. *Nutrition*. 2013;29:1293–1299.
77. Burke MV, Small DM. Physiological mechanisms by which non-nutritive sweeteners may impact body weight and metabolism. *Physiol Behav*. 2015;152(Pt B):381–388.
78. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol Behav*. 2015;152:450–455.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

79. Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, et al. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014;37:569–586.
80. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014;129:643–659.
81. Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, et al. Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1254–1261.
82. Beaudoin MS, Robinson LE, Graham TE. An oral lipid challenge and acute intake of caffeinated coffee additively decrease glucose tolerance in healthy men. *J Nutr*. 2011;141:574–581.
83. Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, et al. Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2011;10:93.
84. Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, et al. Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. *J Nutr Metab*. 2012;2012:207426.
85. Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, et al. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30:2245–2254.
86. Nordestgaard AT, Thomsen M, Nordestgaard BG. Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2015;44:551–565.
87. Yang WS, Wang WY, Fan WY, et al. Tea consumption and risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr*. 2014;111:1329–1339.
88. Zhang C, Qin YY, Wei X, et al. Tea consumption and risk of cardiovascular outcomes and total mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2015;30:103–113.
89. Liu G, Mi XN, Zheng XX, et al. Effects of tea intake on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Nutr. 2014;112:1043–1054.
90. Yarmolinsky J, Gon G, Edwards P. Effect of tea on blood pressure for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2015;73:236–246.
91. Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, et al. Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L) on arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015;33:1119–1127.
92. Aziz Z, Wong SY, Chong NJ. Effects of *Hibiscus sabdariffa* L. on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol*. 2013;150:442–450.
93. Onakpoya I, Spencer E, Heneghan C, Thompson M. The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:823–836.
94. Wang D, Chen C, Wang Y, et al. Effect of black tea consumption on blood cholesterol: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e107711.
95. Zheng XX, Xu YL, Li SH, et al. Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:750–762.
96. Li Y, Wang C, Huai Q, et al. Effects of tea or tea extract on metabolic profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:2–10.
97. Fernandez-Sola J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:576–587.
98. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:427–436.
99. Zhang C, Qin YY, Chen Q, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014;174:669–677.
100. Li XH, Yu FF, Zhou YH, He J. Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:818–829.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

101. Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L, et al. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62:615–619.
102. Hirst JA, Aronson JK, Feakins BG, et al. Short- and medium-term effects of light to moderate alcohol intake on glycaemic control in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabet Med*. 2017;34:604–611.
103 B.rien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease systematic review meta-analysis of interventional studies. *B.M.J*. 2011;342:d636.
104. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol cardiovascular disease Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164.
105. Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol*. 2007;17:S16–S23.

Dieta y riesgo cardiometabólico

106. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med*. 2009;6:e1000058.
107. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1425–1432.
108. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Coll Nutr*. 2012;31:243–258.
109. Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e000752.
110. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large

booksmedicos.org

booksmedicos.org

US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:218–232.
111. Yao B, Fang H, Xu W, et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:79–88.
112. Wu Y, Qian Y, Pan Y, et al. Association between dietary fiber intake and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Clin Nutr*. 2015;34:603–611.
113. Cai X, Wang C, Wang S, et al. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Public Health*. 2015;27:486–496.
114. Ludwig DS. Examining the health effects of fructose. *JAMA*. 2013;310:33–34.
115. Stanhope KL, Sugar consumption. metabolic disease and obesity: the state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015: 1–16.
116. Malik VS, Hu FB. Fructose and cardiometabolic health: what the evidence from sugar-sweetened beverages tells us. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1615–1624.
117. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Senturk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1166–1172.
118. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:659–669.
119. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA*. 2006;295:655–666.
120. Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL, et al. Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Arch Intern Med*. 2008;168:1500–1511.
121. Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids*. 2010;45:893–905.
122. Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, et al. Comparison of

booksmedicos.org

booksmedicos.org

monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1611–1620.
123. Imamura F, Micha R, Wu JH, et al. Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *PLoS Med*. 2016;13:e1002087.
124. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:502–509.
125. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:398–406.
126. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2011;59:176–186.
127. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2014;13:154.
128. Degirolamo C, Shelness GS, Rudel LL. LDL cholesteryl oleate as a predictor for atherosclerosis: evidence from human and animal studies on dietary fat. *J Lipid Res*. 2009;50(suppl):S434–S439.
129. Jones PJ, MacKay DS, Senanayake VK, et al. High-oleic canola oil consumption enriches LDL particle cholesteryl oleate content and reduces LDL proteoglycan binding in humans. *Atherosclerosis*. 2015;238:231–238.
130. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455–2464.
131. Gadgil MD, Appel LJ, Yeung E, et al. The effects of carbohydrate, unsaturated fat, and protein intake on measures of insulin sensitivity: results from the OmniHeart Trial. *Diabetes Care*. 2013;36:1132–1137.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

132. Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:1–10.
133. Jones PJ, Senanayake VK, Pu S, et al. DHA-enriched high-oleic acid canola oil improves lipid profile and lowers predicted cardiovascular disease risk in the canola oil multicenter randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:88–97.
134. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010;7:e1000252.
135. Lands WE. Dietary fat and health: the evidence and the politics of prevention: careful use of dietary fats can improve life and prevent disease. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1055:179–192.
136. Johnson GH, Fritsche K. Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112:1029–1041: 1041 e1021-1015.
137. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1003–1012.
138. Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes*. 2014;63:2356–2368.
139. Spite M, Claria J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab*. 2014;19:21–36.
140. Farvid MS, Ding M, Pan A, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014;130:1568–1578.
141. Geleijnse JM, de Goede J, Brouwer IA. Curr Atheroscler Rep. *Alpha-linolenic acid: is it essential to cardiovascular health?*. 2010;12:359–367.
142. Pan A, Chen M, Chowdhury R, et al. Alpha-linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1262–1273.
143. Wu JH, Micha R, Imamura F, et al. Omega-3 fatty acids and

booksmedicos.org

booksmedicos.org

incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2012;107(suppl 2):S214–S227.
144. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. Alpha Omega Trial Group n-3 Fatty acids cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363:2015–2026.
145. Wu JH, Cahill LE, Mozaffarian D. Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2451–2459.
146. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296:1885–1899.
147. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:895–901.
148. Wu JH, Mozaffarian D. Omega-3 fatty acids, atherosclerosis progression and cardiovascular outcomes in recent trials: new pieces in a complex puzzle. *Heart*. 2014;100:530–533.
149. Mozaffarian D, Wu JH, de Oliveira Otto MC, et al. Fish oil and post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2194–2196.
150. Zheng JS, Huang T, Yang J, et al. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with risk of type 2 diabetes in Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:e44525.
151. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of *trans*-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(suppl 2):S5–S21.
152. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1601–1613.
153. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(suppl 2):S22–S33.
154. Wallace SK, Mozaffarian D. *Trans*-fatty acids and nonlipid risk factors. *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11:423–433.
155. Lambelet P, Grandgirard A, Gregoire S, et al. Formation of modified fatty acids and oxyphytosterols during refining of low erucic acid rapeseed oil. *J Agric Food Chem*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2003;51:4284–4290.
156. Velasco J, Marmesat S, Bordeaux O, et al. Formation and evolution of monoepoxy fatty acids in thermoxidized olive and sunflower oils and quantitation in used frying oils from restaurants and fried-food outlets. *J Agric Food Chem*. 2004;52:4438–4443.
157. Fernandez ML. Rethinking dietary cholesterol. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15:117–121.
158. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2013;12:48.
159. Nilsson LM, Winkvist A, Eliasson M, et al. Low-carbohydrate, high-protein score and mortality in a northern Swedish population-based cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:694–700.
160. Haring B, Gronroos N, Nettleton JA, et al. Dietary protein intake and coronary heart disease in a large community based cohort: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLoS ONE*. 2014;9:e109552.

Consumo de sodio y potasio, y enfermedad cardiovascular

161. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol*. 2009;38:791–813.
162. Powles J, Fahimi S, Micha R. on behalf of the Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE), et al. Global, regional, and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013;3:e003733.
163. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014;371:624–634.
164. Li XY, Cai XL, Bian PD, Hu LR. High salt intake and stroke: meta-analysis of the epidemiologic evidence. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:691–701.
165. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1326.
166. Poggio R, Gutierrez L, Matta MG, et al. Daily sodium

booksmedicos.org

booksmedicos.org

consumption and CVD mortality in the general population: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr*. 2015;18:695–704.
167. US Institute of Medicine Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease. Washington, DC: National Academies Press; 2010.
168. Susic D, Frohlich ED. Salt consumption and cardiovascular renal, and hypertensive diseases: clinical and mechanistic aspects. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23:11–16.
169. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371:612–623.
170. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Murphy RA, et al. Dietary sodium content, mortality, and risk for cardiovascular events in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *JAMA Intern Med*. 2015;175:410–419.
171. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation*. 2012;126:2880–2889.
172. Strom BL, Anderson CA, Ix JH. Sodium reduction in populations: insights from the Institute of Medicine Committee. *JAMA*. 2013: 1–2.
173. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD004022.
174. Rhee OJ, Rhee MY, Oh SW, et al. Effect of sodium intake on renin level: analysis of general population and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;215:120–126.
175. Cobb LK, Anderson CA, Elliott P, et al. Methodological issues in cohort studies that relate sodium intake to cardiovascular disease outcomes: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1173–1186.
176. Guenther PM, Lyon JM, Appel LJ. Modeling dietary patterns to assess sodium recommendations for nutrient adequacy. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:842–847.
177. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium

booksmedicos.org

booksmedicos.org

intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation*. 2014;129:981–989.
178. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the trials of hypertension prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1609–1617.
179. INTERSALT Cooperative Research Group INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988;297:319–328.
180. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
181. Binia A, Jaeger J, Hu Y, et al. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015;33:1509–1520.
182. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1210–1219.

Vitaminas y minerales, y salud cardiovascular

183. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D risk of cardiovascular events reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040.
184. Mao PJ, Zhang C, Tang L, et al. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2013;169:106–111.
185. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:160–173.
186. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation*. 2011;123:2870–2891.
187. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2013;8:e56803.
188. Jacobs Jr DR, Tapsell LC. Food, not nutrients, is the fundamental unit in nutrition. *Nutr Rev*. 2007;65:439–450.
189. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:746–755.
190. Shrime MG, Bauer SR, McDonald AC, et al. Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. *J Nutr*. 2011;141:1982–1988.
191. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK, Luscher TF. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation*. 2009;119:1433–1441.
192. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, et al. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:740–751.
193. Taubert D, Roesen R, Lehmann C, et al. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:49–60.
194. Perez-Vizcaino F, Duarte J. Flavonols and cardiovascular disease. *Mol Aspects Med*. 2010;31:478–494.
195. Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L, et al. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:d4488.

Dieta y obesidad

196. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29–e322.
197. Albrecht SS, Gordon-Larsen P, Stern D, Popkin BM. Is waist circumference per body mass index rising differentially across the United States, England, China and Mexico? *Eur J Clin Nutr*. 2015;69:1306–1312.
198. De Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1257–1264.
199. Smith JD, Hou T, Ludwig DS, et al. Changes in intake of protein foods, carbohydrate amount and quality, and long-term weight change: results from 3 prospective cohorts. *Am J*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Clin Nutr. 2015;101:1216–1224.
200. Brand-Miller J, McMillan-Price J, Steinbeck K, Caterson I. Dietary glycemic index: health implications. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(suppl):446S–449S.
201. Volk BM, Kunces LJ, Freidenreich DJ, et al. Effects of step-wise increases in dietary carbohydrate on circulating saturated fatty acids and palmitoleic acid in adults with metabolic syndrome. *PLoS ONE*. 2014;9:e113605.
202. Browning JD, Baker JA, Rogers T, et al. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:1048–1052.
203. Lennerz BS, Alsop DC, Holsen LM, et al. Effects of dietary glycemic index on brain regions related to reward and craving in men. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:641–647.
204. Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA*. 2012;307:2627–2634.
205. Wang H, Troy LM, Rogers GT, et al. Longitudinal association between dairy consumption and changes of body weight and waist circumference: the Framingham Heart Study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38:299–305.
206. Ludwig DS, Friedman MI. Increasing adiposity: consequence or cause of overeating? *JAMA*. 2014;311:2167–2168.
207. Poutahidis T, Kleinewietfeld M, Smillie C, et al. Microbial reprogramming inhibits Western diet–associated obesity. *PLoS ONE*. 2013;8:e68596.
208. Park DY, Ahn YT, Park SH, et al. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS ONE*. 2013;8:e59470.
209. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, et al. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr*. 2014;111:387–402.
210. Gonnissen HK, Hulshof T, Westerterp-Plantenga MS. Chronobiology, endocrinology, and energy- and food-reward homeostasis. *Obes Rev*. 2013;14:405–416.
211. Haines J, McDonald J, O'Brien A, et al. Healthy Habits Happy Homes: randomized trial to improve household routines for obesity prevention among preschool-aged children. *JAMA*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Pediatr. 2013;167:1072–1079.
212. Corfe BM, Harden CJ, Bull M, Garaiova I. The multifactorial interplay of diet, the microbiome and appetite control: current knowledge and future challenges. *Proc Nutr Soc*. 2015: 1–10.
213. Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:642–649.
214. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:1561–1567.
215. Epstein LH, Roemmich JN, Robinson JL, et al. A randomized trial of the effects of reducing television viewing and computer use on body mass index in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:239–245.
216. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:1514–1563.
217. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, et al. Dietary Policies to reduce non-communicable diseases. In: Brown GW, Yamey G, Wamala S, eds. *The Handbook of Global Health Policy*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2014.
218. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med*. 2007;357:370–379.

Estrategias de intervención

219. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–785.
220. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11.
221. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:406–441.
222. Spring B, Ockene JK, Gidding SS, et al. Better population

booksmedicos.org

booksmedicos.org

health through behavior change in adults: a call to action. *Circulation*. 2013;128:2169–2176.
223. Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:3031–3038.
224. Afshin A, Babalola D, McLean M, et al. Information technology and lifestyle: a systematic evaluation of internet and mobile interventions for improving diet, physical activity, obesity, tobacco, and alcohol use. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9).
225. Bodenheimer T. Helping patients improve their health-related behaviors: what system changes do we need? *Dis Manag*. 2005;8:319–330.
226. Simpson LA, Cooper J. Paying for obesity: a changing landscape. *Pediatrics*. 2009;123(suppl 5):S301–S307.
227. Long MW, Tobias DK, Cradock AL, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of restaurant menu calorie labeling. *Am J Public Health*. 2015;105:e11–e24.
228. Shangguan S, Smith J, Ma W, et al. Effectiveness of point-of-purchase labeling on dietary behaviors and nutrient contents of foods: a systemic review and meta-analysis (abstract). *Circulation*. 2015;131:AP323.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Obesidad y enfermedad cardiometabólica

Jean-Pierre Després

Eric Larose

Paul Poirier

Epidemiología
- Definición tradicional de obesidad
- Relación desconcertante entre el exceso de peso corporal y de grasa con la enfermedad cardiovascular
- Valoración del riesgo en pacientes con sobrepeso/obesidad: perímetro de la cintura como indicador clave
- Enfoque en evolución desde la masa de tejido adiposo hasta la calidad y la funcionalidad

Obesidad visceral
- Marcador de depósito de grasa ectópica
- Factores clave asociados con la obesidad visceral
- Herramientas clínicas para la identificación de los pacientes

Tratamiento clínico
- Factores nutricionales clave (hacia un abordaje basado en los alimentos)
- Actividad física y ejercicio
- Tratamiento del sueño y del estrés
- Farmacoterapia

Obesidad mórbida y cirugía bariátrica

Resumen y perspectivas

Bibliografía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Desde una perspectiva médica, se define la obesidad como el exceso de grasa corporal asociado con enfermedades coexistentes y aumento del riesgo de mortalidad. Este capítulo analiza conceptos básicos sobre la etiología de la obesidad en relación con los desenlaces cardiovasculares, entre los que se encuentran: 1) la acumulación de grasa en depósitos de tejido adiposo y no adiposo selectivos relacionada con diversos desenlaces de salud; 2) las herramientas para evaluar el riesgo asociado con las diferentes formas de sobrepeso y obesidad, y 3) las opciones disponibles en la práctica clínica para la prevención o reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con sobrepeso y obesidad. (**Véase también el capítulo 5**.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Epidemiología

Definición tradicional de obesidad

La obesidad aumenta el riesgo de desarrollo de múltiples desenlaces de salud, como acontecimientos cardiovasculares[1-4] (**fig. 6-1**). En la práctica clínica, el índice utilizado con mayor frecuencia para calcular el grado de adiposidad ha sido el índice de masa corporal (IMC, expresado en kg/m^2), introducido por Quetelet hace más de un siglo y ampliamente popularizado por el fisiólogo estadounidense Ancel Keys.[3,4] Desde entonces, muchos estudios poblacionales, como un estudio internacional reciente de agregación de datos de aproximadamente 4 millones de personas de 189 estudios que tuvieron un seguimiento durante un promedio de 13 años, han demostrado que un valor de IMC mayor de aproximadamente 25 kg/m^2 se asocia con un aumento progresivo de la tasa de mortalidad y del riesgo de enfermedades crónicas.[1] Un IMC de 25 kg/m^2 o superior define el *sobrepeso,* un IMC de 30 kg/m^2 o superior define la *obesidad* y un IMC de 40 kg/m^2 o superior, o de 35 kg/m^2 o superior con enfermedades coexistentes, define la *obesidad grave.*[2-4] La prevalencia de la obesidad ha aumentado en todo el mundo, especialmente desde principios de los años ochenta, con pocas pruebas de su estancamiento.[5,6] La prevalencia de la obesidad grave ha alcanzado proporciones epidémicas en EE. UU. y en otros lugares.[5-8]

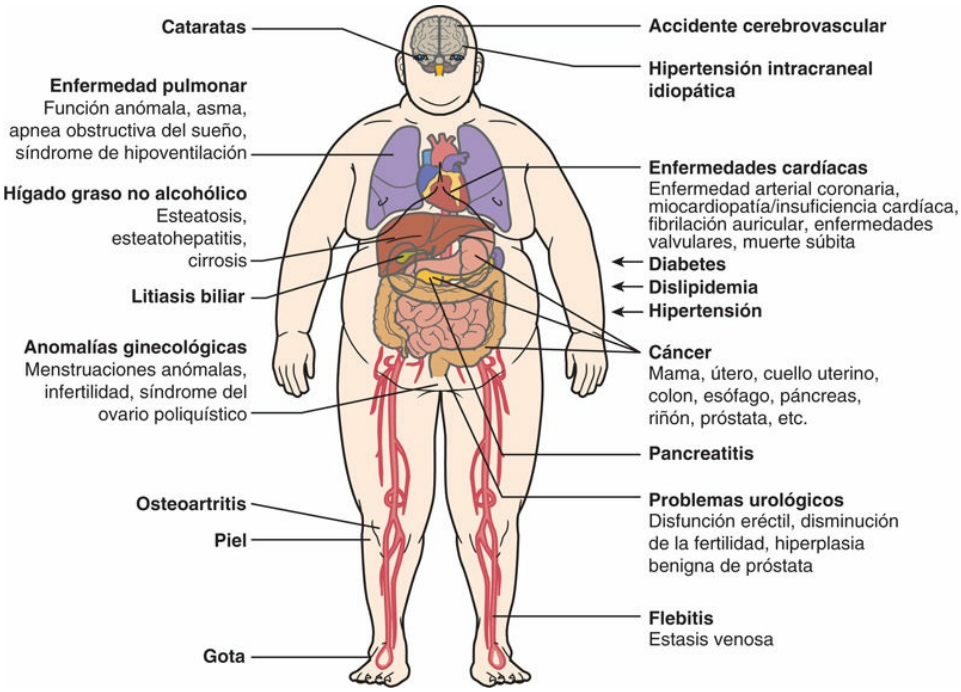


FIGURA 6-1 Algunas de las complicaciones médicas clave asociadas con la obesidad.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Relación desconcertante entre el exceso de peso corporal y de grasa con la enfermedad cardiovascular

Aunque el exceso de peso corporal o la obesidad están relacionados con un mayor riesgo de muchas complicaciones sanitarias (**v. fig. 6-1**), los pacientes con sobrepeso u obesidad también muestran una notable heterogeneidad en el riesgo de ECV[9,10] (**fig. 6-2**). Por tanto, aunque un IMC elevado aumenta el riesgo de encontrar factores de riesgo de ECV o complicaciones de la salud, no todos los pacientes con sobrepeso/obesidad desarrollan factores de riesgo o problemas de salud. Algunos investigadores utilizan el término obesidad «metabólicamente sana» o «grasa sana» para referirse a estas personas.[9-12] La existencia de estos individuos obesos metabólicamente sanos ha generado debate. De hecho, no hay ningún patrón saludable del aumento de peso.[13] Sin embargo, las razones de estas importantes diferencias entre individuos en el perfil de riesgo cardiometabólico de pacientes con una obesidad similar han permanecido desconocidas hasta que los estudios de imágenes (tomografía computarizada [TC] y después resonancia magnética [RM]) revelaron diferencias marcadas individuales en la forma en que las personas almacenan el tejido adiposo en el depósito visceral. Para cualquier valor dado de grasa corporal total, los individuos caracterizados por una baja acumulación de tejido adiposo visceral abdominal generalmente tienen un perfil de menor riesgo de ECV que los individuos estrechamente emparejados por el IMC o por la grasa corporal total, pero con altos valores de tejido adiposo visceral. Los que tienen excesiva grasa visceral manifiestan una constelación de anomalías metabólicas, como resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa que conduce a diabetes de tipo 2, dislipidemia aterógena (que involucra el aumento de las concentraciones de triglicéridos, aumento de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas diferentes a las de alta densidad [HDL] y de apolipoproteína B, disminución de la concentración de colesterol HDL, lipoproteínas de pequeña o baja densidad [LDL] y partículas de HDL), elevación de la presión arterial (PA), inflamación crónica ligera y un perfil protrombótico[9,10,14] (**v. fig. 6-2**). Este grupo de riesgo caracteriza al denominado síndrome metabólico.[10,14]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

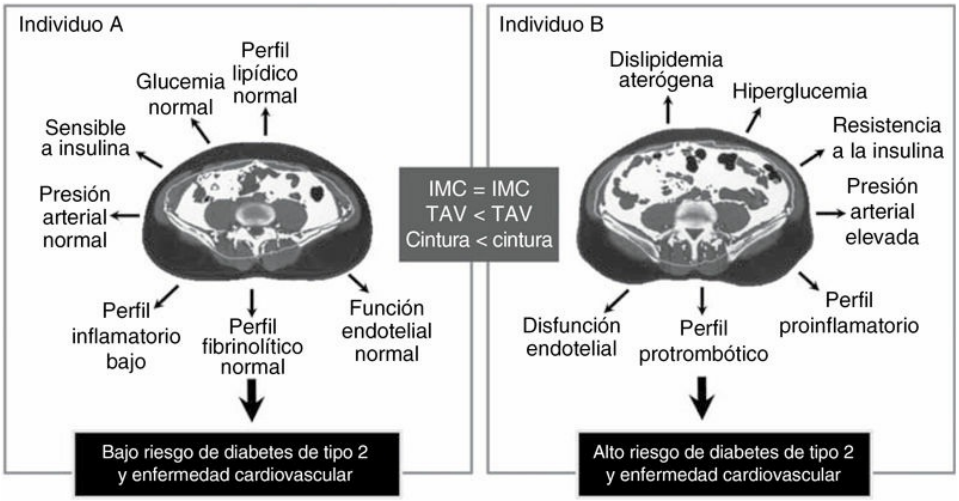


FIGURA 6-2 Diferencias marcadas en la acumulación de tejido adiposo visceral *(TAV)* medida por tomografía computarizada en dos individuos que tienen el mismo índice de masa corporal *(IMC)*. Sin embargo, el individuo B tiene mayor acumulación transversal de TAV que el A. Esta mayor acumulación de TAV en el individuo B se relaciona con un perfil de riesgo cardiometabólico alterado que aumenta el riesgo de diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular en comparación con el individuo A.

En la práctica clínica, la valoración del riesgo de ECV relacionadas específicamente con la obesidad o con el exceso de adiposidad sigue siendo un desafío. Un estudio amplio concluyó que, después del control de los factores de riesgo de ECV intermedios (PA, lípidos, diabetes), los índices de adiposidad antropométricos, como el IMC o el perímetro de la cintura, no están relacionados de forma independiente con la mortalidad por ECV.[15] El estudio informó de relaciones muy sólidas entre los índices de adiposidad y los factores de riesgo intermedios de ECV, lo que indica, sin embargo, que el aumento de la adiposidad cambió el riesgo de ECV.[16] Por tanto, el facultativo debe decidir la disminución del riesgo de ECV mediante la reducción de la PA, los lípidos (colesterol LDL) y la glucemia con fármacos, o apuntar hacia la pérdida de peso. Mientras los ensayos clínicos con asignación al azar han demostrado los beneficios clínicos de la orientación hacia el control de la PA, los lípidos y la glucosa (dentro de ciertos límites), no se ha demostrado de manera inequívoca que ningún fármaco para la pérdida de peso orientado hacia la obesidad reduzca los acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad, con la excepción de nuevos medicamentos antidiabéticos, que son neutrales en términos de pérdida de peso.[17,18] Un ensayo clínico extenso y bien realizado sobre la dieta y la pérdida de peso en pacientes obesos con diabetes de tipo 2 (Look AHEAD) no demostró una reducción de acontecimientos cardiovasculares como resultado de la intervención intensiva sobre el estilo de vida que produjo la pérdida de peso, a pesar de efectos beneficiosos sobre ciertos factores de riesgo de ECV y sobre la calidad de vida.[19] Varias explicaciones pueden justificar este resultado.[20]

Valoración del riesgo en pacientes con

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sobrepeso/obesidad: perímetro de la cintura como indicador clave

Debido a que el exceso de adiposidad visceral exacerba el riesgo de ECV en pacientes con sobrepeso y obesidad, sigue siendo esencial la medición del perímetro de la cintura del paciente además del IMC.[21] Esta variable debe ser evaluada con el paciente en pie, colocando la cinta justo por encima de la cresta ilíaca. Si un paciente determinado tiene un perímetro de la cintura amplio para un IMC dado, con factores de riesgo alterados, el perfil de los factores de riesgo de ECV probablemente refleje el exceso de grasa visceral abdominal.[9,10,22] Las alteraciones clínicas simples (p. ej., dislipidemia con triglicéridos elevados y colesterol HDL bajo, PA elevada, aumento de la glucemia en ayunas) confirman un estado dismetabólico. Entre las pruebas adicionales para confirmar la resistencia a la insulina se encuentran la insulina en ayunas, la tolerancia a la glucosa de 2 h, la concentración de hemoglobina (Hb) A_{1c} y la concentración de proteína C reactiva (CRP). En los pacientes con sobrepeso u obesidad, la presencia de estas anomalías junto con un perímetro de la cintura elevado indica un exceso de grasa visceral abdominal.[9,10,14]

Debido a que el perímetro de la cintura y el IMC están fuertemente correlacionados, el perímetro de la cintura por sí solo refleja en gran medida la adiposidad total. Para cualquier valor dado de IMC, sin embargo, el perímetro de la cintura puede variar considerablemente y refleja el riesgo de ECV[23] (**fig. 6-3**). Por tanto, aunque las directrices clínicas han propuesto valores de puntos de corte de la cintura para definir la obesidad abdominal, se debe tener precaución en la interpretación de estos puntos de corte. Por ejemplo, un perímetro de la cintura de 105 cm indica obesidad *abdominal* en un hombre con un IMC de 26 kg/m^2. Sin embargo, el mismo valor de perímetro de la cintura simplemente refleja la obesidad *general* en otra persona con un IMC de 31 kg/m^2. Son necesarios más trabajos para clarificar los valores de corte de la cintura específicos del IMC clínicamente relevantes, además de los especificados en las directrices actuales[2,24] (**tabla 6-1**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

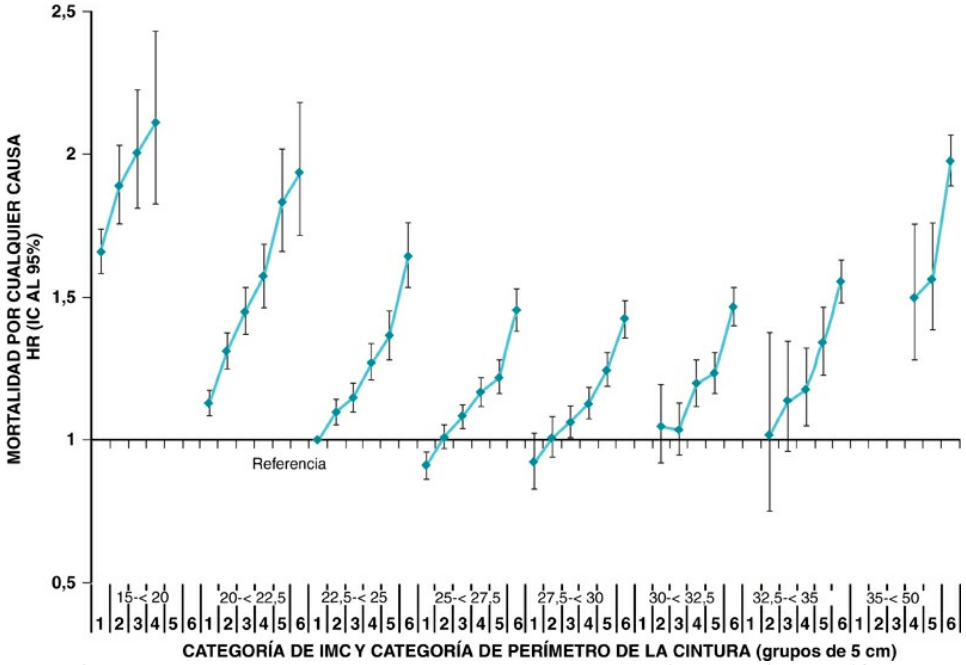


FIGURA 6-3 *Hazard ratios (HR)* e intervalos de confianza *(IC)* al 95% del perímetro de la cintura en incrementos de 5 cm* y mortalidad por cualquier causa en función del índice de masa corporal (*IMC;* hombres y mujeres combinados), ajustado por educación, estado civil, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física e IMC. *Puntos de corte del perímetro de la cintura (cm) para hombres, < 90; 90-94,9; 95-99,9; 100-104,9; 105-109,9 y +110, y para mujeres, < 70; 70-74,9; 75-79,9; 80-84,9; 85-89,9 y +90. (Tomado de Cerhan JR et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. Mayo Clin Proc 2014;89:335-45.)

Tabla 6-1

Clasificación del riesgo para la salud en función del índice de masa corporal (IMC) y del perímetro de la cintura

			RIESGO DE ENFERMEDAD* EN RELACIÓN CON EL PESO Y EL PERÍMETRO DE LA CINTURA NORMAL	
			Perímetro de la cintura (cm)	
	CLASE DE OBESIDAD	IMC (kg/m²)	Hombres ≤ 102 Mujeres ≤ 88	Hombres > 102 Mujeres > 88
Bajo peso		< 18,5	Aumentado	Aumentado
Normal		18,5-24,9	Menor	Aumentado
Sobrepeso		25-29,9	Aumentado	Alto
Obesidad	I	30-34,9	Alto	Muy alto
	II	35-39,9	Muy alto	Muy alto
Obesidad mórbida	III	≥ 40	Extremadamente alto	Extremadamente alto

Los valores de puntos de corte del perímetro de la cintura y el IMC presentados en la tabla se deben utilizar solamente en europeos/caucásicos.

Se considera que los individuos con IMC < 18,5 kg/m^2 y ≥ 40 kg/m^2 presentan riesgo aumentado y riesgo extremadamente alto, respectivamente, independientemente del valor de su perímetro de la cintura.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La International Chair on Cardiometabolic Risk ha propuesto que los valores deseables del perímetro de la cintura sean < 90 cm en hombres y < 85 cm en mujeres.

Modificado de US National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, in cooperation with National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. 1998. NIH Pub No 98-4083.

* Riesgo de diabetes de tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño y ciertos tipos de cáncer en relación con el IMC normal y un perímetro de la cintura normal.

Enfoque en evolución desde la masa de tejido adiposo hasta la calidad y la funcionalidad

Como se ha mencionado, la distribución regional de grasa corporal es mucho más importante que la masa de tejido adiposo.[9,10,14,25] Por ejemplo, la acumulación excesiva de grasa corporal en la parte inferior del cuerpo (caderas y muslos) no está relacionada con el mayor riesgo de ECV o de diabetes de tipo 2. De hecho, una gran acumulación de grasa corporal inferior se asocia con un riesgo reducido de desarrollo de estos desenlaces,[26] lo que es coherente con los hallazgos previos de que la grasa en las caderas y los muslos se relaciona con un perfil de riesgo de ECV favorable.[10] Por el contrario, la grasa abdominal excesiva, especialmente de *tejido adiposo visceral,* confiere riesgo según lo detallado previamente.[9,10,14] Las técnicas de imagen también demostraron diferencias individuales sustanciales en el tamaño de estos depósitos de grasa internos, particularmente la cantidad de grasa en la cavidad abdominal, que involucra a la grasa epiploica, la grasa mesentérica y el tejido adiposo retroperitoneal.[9,10,14,27]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Obesidad visceral

Marcador de depósito de grasa ectópica

Los mecanismos que subyacen a la asociación independiente entre la grasa visceral excesiva y las alteraciones cardiometabólicas siguen siendo un tema pendiente. Tres escenarios que no se excluyen mutuamente pueden ser propios de: 1) la hipótesis de ácidos grasos libres (AGL) portales; 2) las funciones endocrinas del tejido adiposo visceral, y 3) el tejido adiposo visceral excesivo como marcador del tejido adiposo subcutáneo disfuncional.[9,10,14]

Hipótesis de ácidos grasos libres portales

Los estudios *in vitro* de las propiedades metabólicas del tejido adiposo visceral –principalmente el depósito de grasa del epiplón drenado por la vena porta– demostraron que estos adipocitos del epiplón muestran un estado hiperlipolítico poco inhibido por la insulina en comparación con el tejido adiposo subcutáneo.[10] Por tanto, los adipocitos omentales hipertróficos del tejido adiposo visceral liberan AGL directamente a través de la vena porta, lo que lleva a una producción excesiva de lipoproteínas ricas en triglicéridos, a la reducción de la extracción de insulina y al aumento de la producción de glucosa hepática, señas de identidad de la obesidad y la diabetes de tipo 2. A pesar de ser atractiva, el hallazgo de que la mayoría de los AGL circulantes se origina en el tejido adiposo subcutáneo ha desafiado esta hipótesis. Investigaciones en perros indicaron que la adiposidad visceral excesiva no eleva las concentraciones nocturnas de AGL.[28]

Tejido adiposo visceral como órgano endocrino

El depósito adiposo visceral se expande preferentemente mediante la hipertrofia de las células adiposas, que genera células grasas muy voluminosas que son propensas a la rotura y tienen una composición diferente a la del tejido adiposo subcutáneo.[10] Los macrófagos se acumulan especialmente en el tejido adiposo visceral, lo que contribuye a la inflamación local y a una lista en expansión de «adipocinas» que podrían incrementar el perfil de riesgo metabólico del paciente con una adiposidad visceral excesiva.[29,30] Además, puede ocurrir una activación del sistema nervioso simpático, especialmente en el tejido adiposo visceral.[31]

Tejido adiposo visceral: ¿marcador de tejido adiposo subcutáneo disfuncional?

El exceso de tejido adiposo visceral también puede acumularse cuando falla la expansión del tejido adiposo subcutáneo durante un superávit de energía[32] (**fig. 6-4**). El tejido adiposo subcutáneo normalmente se expande primero

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mediante la hipertrofia de los adipocitos, seguida por la proliferación de preadipocitos circundantes (hiperplasia).[10,32] Si la respuesta hiperplásica es adecuada, el tejido adiposo subcutáneo se expandirá y actuará como un «sumidero» del exceso de calorías,[10] y se mantendrá el equilibrio autónomo.[33]

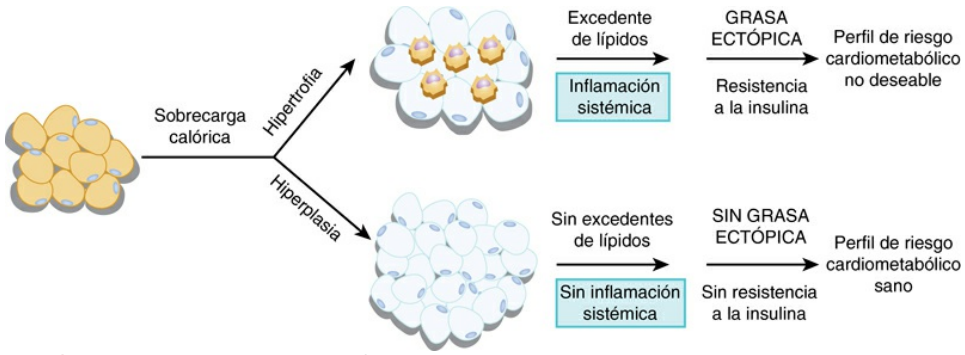


FIGURA 6-4 Modelo simplificado para ilustrar el concepto de que, cuando se aborda un exceso de energía crónico, la incapacidad del tejido adiposo subcutáneo para expandirse mediante la hiperplasia puede conducir a tejido adiposo hipertrófico e «inflamado». La inflamación sistémica resultante y el excedente de lípidos darán lugar a depósitos de grasa ectópica, resistencia a la insulina y un perfil de riesgo cardiometabólico deteriorado. (Tomado de Després JP. Abdominal obesity and cardiovascular disease: is inflammation the missing link? Can J Cardiol 2012;28:642-52.)

Las formas genéticas de lipodistrofia ilustran la importancia de que funcione y se expanda correctamente (cuando es necesario) el tejido adiposo.[10] Las personas que carecen de grasa subcutánea desarrollan un exceso de tejido adiposo visceral, así como una acumulación de grasa en tejidos que normalmente tienen un escaso contenido graso. Amplios estudios de cohortes con técnicas de imagen han revelado que las personas con obesidad visceral tienen un aumento de la acumulación de grasa en tejidos bajos en grasa, como el hígado, el corazón, el músculo esquelético y el riñón, un fenómeno descrito como «depósito de grasa ectópica».[9,10,14,34,35] Por tanto, el exceso de tejido adiposo visceral puede ser una consecuencia o un marcador de la incapacidad relativa del tejido adiposo subcutáneo para actuar como un «sumidero metabólico» protector y, por tanto, refleja el depósito de grasa ectópica (**fig. 6-5**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

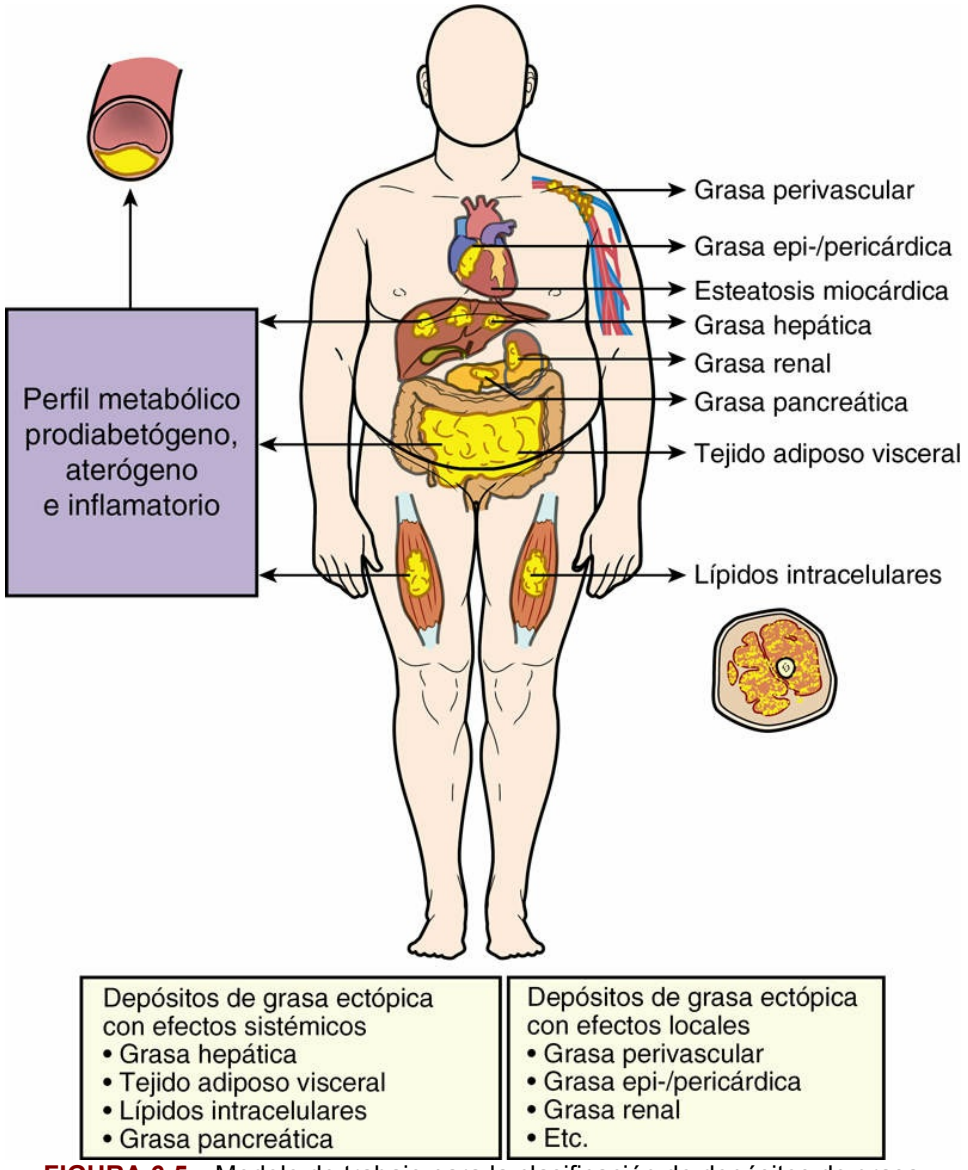


FIGURA 6-5 Modelo de trabajo para la clasificación de depósitos de grasa ectópica en función de sus supuestos efectos sistémicos y locales. (Tomado de Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. Circulation 2012;126:1301-13.)

La medida en la cual cada uno de estos depósitos de grasa ectópica contribuye a varios desenlaces cardiovasculares está siendo investigada actualmente por varios laboratorios.[22,36-39] Una serie considerable de pruebas indica que el exceso de grasa en el hígado es una anomalía clave responsable de varias complicaciones cardiometabólicas que se encuentran en personas con obesidad visceral.[40,41] Se han publicado también datos similares que relacionan el exceso de grasa epi-/pericárdica con diversos desenlaces clínicos.[36-38,42] Por otro lado, el perfil de riesgo cardiometabólico saludable y grados bajos de grasa visceral/ectópica observados en mujeres obesas premenopáusicas sanas con caderas grandes y acumulación selectiva de grasa en la parte inferior del organismo sigue siendo compatible con el efecto protector del tejido adiposo subcutáneo saludable en la porción inferior del cuerpo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Factores clave asociados con la obesidad visceral

El estudio de los factores asociados con el depósito selectivo de grasa visceral/ectópica ha generado un gran interés.[10]

Edad y sexo

La edad y el sexo muestran una marcada relación con la adiposidad visceral. Con la edad, el tejido adiposo visceral puede acumularse y contribuir al riesgo cardiometabólico progresivo. Antes de la menopausia, las mujeres tienen en promedio un 50% menos de tejido adiposo visceral que los hombres.[10] Durante la menopausia, la disminución relativa de algunos esteroides sexuales clave contribuye a un depósito progresivo y selectivo de tejido adiposo visceral.[10] Esta diferencia entre sexos en el tejido adiposo visceral contribuye al riesgo cardiometabólico dependiente del sexo. Después de la menopausia, debido al aumento de los depósitos de tejido adiposo visceral, las mujeres alcanzan progresivamente a los hombres (pasados 10-15 años), al igual que su perfil de riesgo cardiometabólico.

Hormonas sexuales

La gran diferencia en la adiposidad visceral y el perfil de riesgo cardiometabólico según el sexo ha estimulado la exploración de la relación entre la distribución regional de la grasa corporal y las hormonas sexuales. El estudio de intervención más ilustrativo que apoya una función primordial de los esteroides sexuales involucró a pacientes transexuales. Los transexuales de hombre a mujer que reciben tratamiento con hormonas sexuales muestran cambios notables de la acumulación regional de grasa corporal, con pérdida de grasa visceral/ectópica y aumento del tamaño de la grasa en la porción inferior del cuerpo.[10] Los transexuales de mujer a hombre desarrollan el patrón inverso, con deterioro relativo de su perfil de riesgo cardiometabólico.[10,43]

Genética

Los genes pueden regular la susceptibilidad a la obesidad visceral.[10] Los descendientes de padres con obesidad visceral a menudo desarrollan el mismo patrón cuando llegan a la cuarta y quinta décadas de la vida, un hallazgo que puede reflejar tanto heredabilidad como factores ambientales compartidos. Cuando son expuestos al mismo exceso de energía estandarizado durante 100 días, las parejas de gemelos monocigóticos tienden a mostrar el mismo patrón de acumulación de grasa visceral y de tejido adiposo subcutáneo.[44] No se ha identificado todavía ningún gen destacado asociado con este proceso, aunque numerosas investigaciones en todo el mundo continúan estudiando este tema.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Origen étnico

El origen étnico también se asocia con variaciones de la adiposidad visceral y de la grasa ectópica.[45] Amplios estudios cardiometabólicos de técnicas de imagen han demostrado la mayor susceptibilidad a la adiposidad visceral/grasa ectópica en los asiáticos, seguidos por los caucásicos y posteriormente por los afroamericanos.[10,46,47] De hecho, los asiáticos desarrollan diabetes debido al exceso de grasa visceral/ectópica con valores de IMC menores que las personas de raza blanca o negra.[48,49]

Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y sistema endocannabinoide

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) y el sistema endocannabinoide (EC) también pueden modular la adiposidad visceral/grasa ectópica. Las respuestas de inadaptación al estrés están relacionadas con la exposición crónica de varios tejidos, como el tejido adiposo, a los glucocorticoides, lo que puede contribuir a la acumulación de grasa visceral y hepática.[10] El tejido adiposo contiene receptores EC, y puede ocurrir una activación excesiva del sistema EC en la obesidad visceral, lo que conduce a la alteración del metabolismo de los adipocitos viscerales.[50] Los cambios del estilo de vida que inducen la pérdida de peso pueden mitigar la hiperactividad del sistema EC.[51] Se ha demostrado que los fármacos desarrollados para reducir la actividad del sistema EC han dado lugar a resultados prometedores en la inducción de pérdidas selectivas de tejido adiposo visceral y grasa hepática, pero sus efectos no deseados pusieron en riesgo su uso clínico.[52]

Fármacos

Los facultativos deben plantearse si los medicamentos pueden contribuir al exceso de peso y de grasa corporal del paciente.[53] En la **tabla 6-2** se enumeran algunos fármacos que inducen el aumento de peso.[54]

Tabla 6-2

Fármacos que pueden conducir a ganancia de peso

CATEGORÍA	FÁRMACOS
Antidiabéticos	Insulina, sulfonilureas (muchas), meglitinidas (nateglinida, repaglinida), glitazonas (pioglitazona, rosiglitazona)
Antidepresivos o estabilizadores del ánimo	Inhibidores de la monoaminooxidasa (muchos), tricíclicos (algunos; p. ej., doxepina), inhibidores de la recaptación de serotonina (algunos; p. ej., paroxetina), mirtazapina, litio
Antipsicóticos	Clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, haloperidol, perfenacina
Antiepilépticos	Carbamacepina, gabapentina, valproato
Antihistamínicos	Ciproheptadina, difenhidramina, doxepina
Bloqueantes adrenérgicos	Propranolol, doxazosina
Esteroides	Corticoesteroides

booksmedicos.org

booksmedicos.org

suprarrenales	

Tomado de Bray GA et al. Management of obesity. Lancet 2016;387:1947-56.

Estilo de vida: factor que contribuye de forma clave a la obesidad visceral

Una vez identificado, el paciente con sobrepeso u obeso con el exceso de grasa visceral/ectópica y aumento del riesgo de ECV se puede beneficiar de la farmacoterapia, que incluye medicamentos antihipertensivos y reductores de lípidos para mejorar los factores de riesgo, de acuerdo con las directrices y los resultados de los ensayos clínicos.[55-58] Debido a que el exceso de peso corporal y la obesidad son en gran parte el resultado del estilo de vida, sin embargo, incluso en quienes tienen una susceptibilidad genética, el facultativo debe evaluar también factores como la calidad nutricional y el grado de actividad física.[59] Las herramientas disponibles para su uso en la práctica clínica han ayudado a la identificación de personas sedentarias y a las que tienen malos hábitos alimenticios, y que podrían beneficiarse de una mejora sustancial de sus hábitos de vida.[59,60] Estudios de intervención sobre nuestro propio estilo de vida demuestran el valor de la orientación hacia la calidad nutricional y los comportamientos sedentarios para la reducción del perímetro de la cintura y mejorar el estado cardiorrespiratorio, así como los factores de riesgo de ECV, independientemente de la farmacoterapia simultánea dirigida a los factores de riesgo de ECV intermedios.[59,61] Los pacientes de la sala de espera pueden rellenar cuestionarios simples estandarizados con respecto a la dieta y la inactividad/actividad física. Las recomendaciones basadas en los alimentos (menos alimentos de algunas categorías específicas y más de otras, alimentos menos procesados de alto valor nutricional y baja densidad energética) combinadas con una «prescripción de estilo de vida» escrita para reducir el sedentarismo/tiempo de estar sentado y para introducir actividad física regular pueden contribuir a la mejora sustancial del perfil de salud del paciente.[59,62]

Herramientas clínicas para la identificación de los pacientes

Las herramientas antropométricas simples pueden ayudar a la identificación de las personas con sobrepeso y obesidad con un exceso de tejido adiposo visceral/grasa ectópica en la práctica clínica. Como se comentó previamente, la presencia simultánea de un aumento de la cintura para un determinado IMC y la alteración de los factores de riesgo de ECV deben advertir al facultativo de la presencia de exceso de adiposidad visceral/grasa ectópica. Sin embargo, un perímetro de la cintura amplio por sí solo no puede diferenciar el exceso de adiposidad visceral frente al exceso de adiposidad

booksmedicos.org

booksmedicos.org

subcutánea. Otro marcador clínico sencillo, la concentración de triglicéridos en plasma, indica la presencia de exceso de tejido adiposo visceral, un fenotipo que definimos como «cintura de hipertrigliceridemia».[63] Por ejemplo, la presencia simultánea de un aumento del perímetro de la cintura (≥ 90 cm en hombres, ≥ 85 cm en mujeres) y concentraciones elevadas de triglicéridos (≥ 2 mmol/l en los hombres, ≥ 1,5 mmol/l en las mujeres) predijo un 75-80% de probabilidad de que una persona determinada tuviera un exceso de tejido adiposo visceral y un perfil de riesgo cardiometabólico alterado, un hallazgo que muestra la importancia de prestar atención a estos dos marcadores.[63-65]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tratamiento clínico

Factores nutricionales clave (hacia un abordaje basado en los alimentos)

Aunque el exceso de adiposidad visceral y grasa ectópica tiene una base genética, la dieta desempeña claramente una función fundamental. Una dieta rica en azúcares añadidos, hidratos de carbono refinados y grasas saturadas puede favorecer la acumulación selectiva de tejido adiposo visceral mediante mecanismos hasta ahora poco conocidos.[66-69] Algunas reglas sencillas pueden orientar las conversaciones de los facultativos con los pacientes sobre las opciones dietéticas (**tabla 6-3**). Las directrices recientes y las revisiones autorizadas han destacado la posibilidad de que este abordaje sea claramente más «fácil de utilizar» para los pacientes que las recomendaciones técnicas sobre los macronutrientes de la dieta y la composición de ácidos grasos.[62,70,71] Por ejemplo, la recomendación de salud pública para reducir la *grasa saturada* en nuestra dieta, aunque todavía es relevante, desgraciadamente ha derivado hacia la reducción del contenido de *grasa de la dieta*, lo que aumenta la ingesta de hidratos de carbono refinados y de productos refinados elaborados con una cantidad considerable de azúcares añadidos. Por tanto, el mensaje de una dieta baja en grasas probablemente contribuyó a la epidemia actual de obesidad y diabetes de tipo 2.[62,72] En consecuencia, los ensayos de intervención en el estilo de vida enfocados hacia la reducción del contenido de grasa de la dieta[73] y hacia la restricción calórica y la pérdida de peso[19] no ha mejorado los desenlaces cardiovasculares. Por otra parte, un ensayo clínico que utilizó un abordaje sencillo en pacientes con sobrepeso y obesidad (50% con diabetes), que suministró a los participantes aceite de oliva y mezclado, y nueces (PREDIMED), informó de una reducción importante de los desenlaces cardiovasculares, en particular de la incidencia de accidente cerebrovascular.[74] La intervención sobre la dieta no provocó la pérdida de peso.[75] Estos resultados ilustran cómo la calidad nutricional general, en lugar de la restricción calórica y del contenido de grasa de la dieta, puede mejorar los resultados cardiovasculares.[75] (**Véase también el capítulo 5**.)

Tabla 6-3

Recomendaciones para adultos «Coma bien, beba bien, muévase» de la International Chair on Cardiometabolic Risk

Coma bien*

- Aceites de oliva y vegetales, nueces, semillas, legumbres, cereales (en su mayoría enteros), frutas, verduras
  Base de todas las comidas en estos alimentos
- Huevos, aves, queso, yogur, otros productos lácteos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

A diario o cada semana
- Pescado, mariscos
  A menudo, al menos dos veces por semana
- Carne elaborada, carne roja, dulces
  Con moderación

Beba bien[†]

- Agua
  A diario en varias ocasiones
- Te o café
  A diario
- Leche desnatada y bebidas a base de soja
  A diario o cada semana
- Bebidas dietéticas y zumos de 100% fruta
  Ocasionalmente
- Bebidas endulzadas con azúcar
  Escasamente

Muévase

- Muévase tanto como pueda
- Realice al menos 150 min de actividad física aeróbica de intensidad moderada todas las semanas o 75 min de actividad física aeróbica de gran intensidad todas las semanas o una mezcla de ambas
- Realice actividades de fortalecimiento muscular 2 o más días por semana
- Limite el período de tiempo delante de la pantalla o sentado

---

[*] Beba agua para hidratarse. Beba vino con moderación. Este patrón de dieta saludable es bueno para el ser humano y para el planeta.

[†] La expresión bebidas edulcoradas con azúcar (BEA) se refiere a bebidas con azúcares añadidos y entre ellas están los refrescos normales, las bebidas de frutas edulcoradas con azúcar, como el ponche de frutas y la limonada, y las bebidas deportivas o energéticas. Los zumos de 100% fruta contienen azúcares de frutas naturales. El té y el café deben consumirse preferiblemente sin edulcorantes.

Actividad física y ejercicio

La inactividad física y las conductas sedentarias (de las cuales el tiempo sentado y viendo una pantalla son buenos marcadores) predicen el aumento de riesgo de desarrollo de enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares.[59,76] Esta asociación no depende únicamente de la adiposidad. La actividad física o el ejercicio de intensidad moderada a enérgica aumentan la capacidad cardiovascular, uno de los factores predictivos clave del riesgo de desarrollo de ECV, independientemente de la adiposidad.[77] Por tanto, los profesionales deben incluir una valoración de inactividad física/grado de actividad en las evaluaciones de sus pacientes. Los consejos sobre la actividad física, junto con el asesoramiento nutricional, pueden reducir la adiposidad visceral y mejorar todas las características del perfil de riesgo cardiometabólico.[59,78-80] Además, como la actividad física y el ejercicio pueden aumentar la masa corporal magra, el peso corporal no siempre puede reflejar los cambios beneficiosos en la composición corporal y, por tanto, un aumento de la masa magra corporal puede equilibrar la pérdida de peso de la grasa visceral/ectópica, un resultado particularmente beneficioso para el paciente frágil de edad avanzada. La pérdida de peso no debe ser el único objetivo de la reducción del riesgo de ECV en el tratamiento

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de pacientes con sobrepeso y obesidad.[60,81]

Tratamiento del sueño y del estrés

La duración y la calidad del sueño también pueden influir en el equilibrio calórico y el metabolismo.[82] El grupo con alteraciones del hábito del sueño más evidentes es el que sufre *apnea del sueño,* una afección observada con frecuencia en pacientes sedentarios con sobrepeso u obesidad, especialmente en quienes tienen un exceso de grasa visceral/ectópica.[83] El paciente con obesidad visceral y apnea del sueño o episodios de apnea/hipopnea puede entrar en un círculo vicioso en el cual la fatiga asociada a la mala calidad del sueño puede conducir a inactividad adicional, lo que agrava su perfil de riesgo cardiometabólico ya alterado. Varios mecanismos pueden relacionar la adiposidad visceral/grasa ectópica con la apnea del sueño, como la obstrucción física de las vías respiratorias superiores por tejidos blandos infiltrados por grasa.[84] El tratamiento de la apnea del sueño por medio de dispositivos de presión positiva puede ayudar a la mejora progresiva de la calidad del sueño del paciente con obesidad visceral y a romper este ciclo. Los estudios de intervención sobre el estilo de vida también han demostrado que la pérdida de peso en pacientes con apnea del sueño mejora su perfil de riesgo cardiometabólico.[82] Además, debido a que el estrés contribuye a la acumulación selectiva de grasa visceral/ectópica,[10] las estrategias para el tratamiento del estrés pueden representar otra medida para la mejora del estilo de vida de estos pacientes de alto riesgo.

Farmacoterapia

Las herramientas farmacológicas para el tratamiento de los pacientes de alto riesgo con sobrepeso y obesidad están limitadas por la ausencia de pruebas sobre la eficacia o el beneficio a largo plazo.[54] No se ha demostrado que los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento crónico de la obesidad mejoren los desenlaces cardiovasculares o que sean eficaces para la reducción del tejido adiposo visceral o la grasa ectópica[54] (**tabla 6-4**).

Tabla 6-4

Fármacos para la pérdida de peso disponibles en EE. UU.* y la Unión Europea†

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Fentermina* (15-30 mg oral)	Simpaticomimético
Orlistat*† (120 mg oral tres veces al día antes de las comidas)	Inhibidor de la lipasa pancreática
Lorcaserina* (10 mg oral dos veces al día)	Agonista del receptor de serotonina 5-HT_{2C} con escasa afinidad por otros receptores de la serotonina
Fentermina/topiramato LP* (7,5/46 mg o 15/92 mg oral, indicado como rescate; necesita ajuste de dosis)	Simpaticomimético antiepiléptico (modulación del receptor GABA, inhibición de la anhidrasa carbónica, antagonismo del glutamato)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Naltrexona LS/bupropión LS*† (32/360 mg oral; necesita ajuste de dosis)	Antagonista del receptor de opioides; inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina
Liraglutida*† (3 mg en inyección; necesita ajuste de dosis)	Agonista del receptor GLP-1

GLP, péptido similar al glucagón; *LP,* liberación prolongada; *LS,* liberación sostenida.

Tomado de Bray GA et al. Management of obesity. Lancet 2016;387:1947-56.

Recientemente, los ensayos clínicos con antidiabéticos con mecanismos que también actúan sobre el equilibrio calórico e inducen la pérdida de peso han demostrado que inicialmente poseen una influencia notable sobre la reducción de los desenlaces cardiovasculares adversos[17,18] (**v. capítulo 7**). Podrían realizarse estudios de imagen para ver en qué medida la pérdida de grasa visceral/ectópica relacionada con estos fármacos podría contribuir a la reducción observada del riesgo de ECV.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Obesidad mórbida y cirugía bariátrica

Entre los años 1986 y 2000, los pacientes con un IMC ≥ 30, ≥ 40 y ≥ 50 kg/m^2 se han duplicado, cuadruplicado y quintuplicado, respectivamente, en EE. UU.[85] En Canadá, la prevalencia de la obesidad mórbida, definida como como IMC ≥ 40 o ≥ 35 kg/m^2 con enfermedades coexistentes, aumentó un 533% entre los años 1985 y 2011.[86] La obesidad mórbida se asocia con mayor morbilidad y mortalidad por cualquier causa, y constituye un problema importante para la atención sanitaria.[87] Las mujeres caucásicas de entre 20 y 30 años de edad con IMC ≥ 45 kg/m^2 perderán 8 años de vida, y sus homólogos masculinos perderán 13 años.[8] Los tres principales tratamientos para la obesidad mórbida son cambios en el estilo de vida, farmacoterapia y cirugía bariátrica. La cirugía bariátrica puede ser *restrictiva* o *híbrida,* una combinación de restricción y malabsorción[88] (**fig. 6-6**). Desde una perspectiva basada en la evidencia de estas tres opciones, solamente la cirugía bariátrica da lugar a pérdida de peso sustancial a largo plazo y mejora de forma duradera el riesgo cardiometabólico en los pacientes con obesidad mórbida (**tabla 6-5**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

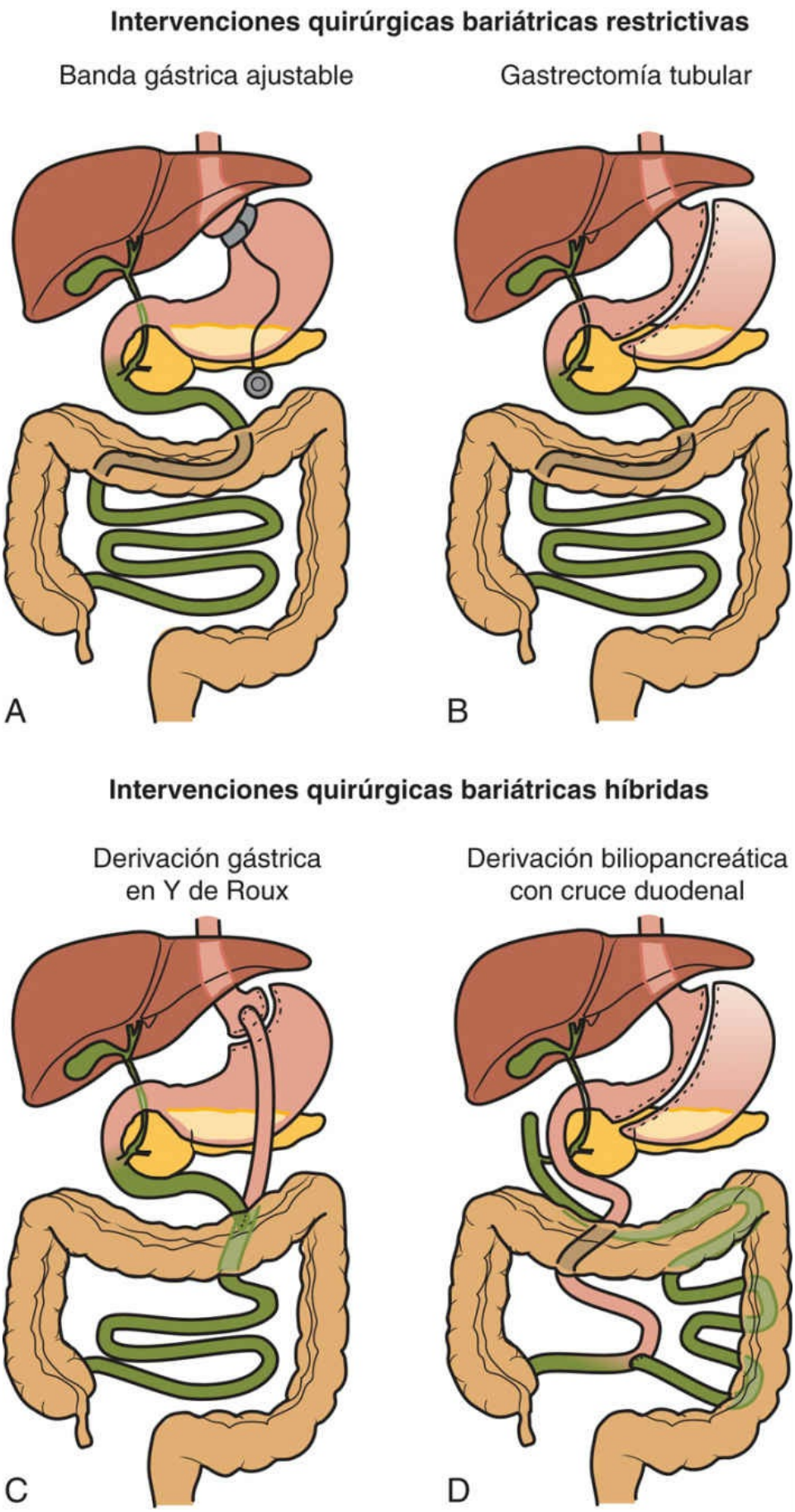


FIGURA 6-6 Intervenciones quirúrgicas bariátricas restrictivas (**A** y **B**) e híbridas (**C** y **D**). *Rosa oscuro.* Asa alimentaria, paso de alimentos. *Verde claro.* Asa biliopancreática, jugos digestivos gástricos, pancreáticos y biliares. *Verde oscuro.*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Asa común, alimentos mezclados con jugos digestivos gástricos, pancreáticos y biliares.

Tabla 6-5

Desenlaces de la cirugía bariátrica

	INTERVENCIONES RESTRICTIVAS		INTERVENCIONES HÍBRIDAS	
	Banda gástrica ajustable	Gastrectomía tubular	Derivación gástrica en Y de Roux	Derivación biliopancreática con cruce duodenal
Tasas de mortalidad				
< 30-día	0-0,1%	0,13-0,5%	0,15-1,15%	0,3-1,2%
Complicaciones	0,2-20% (todas las intervenciones)			
Pérdida de peso				
1 año	14-30%	20-28%	23-43%	38-52%
2-5 años	17-35%	21%	30-42%	34-53%
≥ 6 años	13-14%	22%	25-28%	36-55%
Resolución de enfermedades coexistentes				
Diabetes de tipo 2				
1 año	23-61%	37-81%	17-93%	59-95%
2-5 años	20-74%	14-86%	50-84%	90-100%
Dislipidemia				
1 año	17%	16-83%	33-47%	33-65%
2-5 años	23-61%	5-48%	52-97%	70-100%
Hipertensión				
1 año	19-55%	15-82%	20-45%	24-53%
2-5 años	17-64%	25-75%	29-80%	57-85%
Apnea del sueño				
1 año	78%	52-100%	33-100%	100%
2-5 años	33-96%	39-91%	67-80%	74-92%

Tomado de Piché MA et al. How to choose and use bariatric surgery in 2015. Can J Cardiol 2015;31:153-66.

La cirugía bariátrica mejora los factores de riesgo de ECV y reduce la incidencia de diabetes de tipo 2, tumores malignos y mortalidad global.[89,90] El estudio Swedish Obese Subjects demostró que la cirugía bariátrica redujo los acontecimientos cardiovasculares en un 30% y la mortalidad por causas cardiovasculares en casi un 50% durante casi 15 años de seguimiento en pacientes con obesidad mórbida, en comparación con los que recibieron la asistencia habitual.[90]

En pacientes obesos con diabetes de tipo 2, la cirugía bariátrica proporciona

booksmedicos.org

booksmedicos.org

beneficios clínicos, como mejoría del control de la glucemia y del perfil de riesgo cardiometabólico.[91,92] Existe controversia sobre si los pacientes con menor obesidad mórbida deben someterse a la intervención quirúrgica.[93]

Las técnicas quirúrgicas se diferencian en cuanto a la morbilidad y la mortalidad, la magnitud y el mantenimiento de la pérdida de peso, y la tasa de resolución de las enfermedades coexistentes a lo largo del tiempo.[7,88] Los procedimientos híbridos parecen ser más eficaces en términos de magnitud de pérdida de peso y mejoría de enfermedades coexistentes.[8,91,92] Las complicaciones precoces (< 30 días) después de la cirugía bariátrica son menores del 10% y tienden a ser menores en las cirugías restrictivas que en las híbridas, y las tasas de mortalidad quirúrgica a los 30 días varían desde el 0,1 al 1,2%.[88] La obesidad mórbida altera la estructura y la función cardíaca como resultado de la remodelación del ventrículo izquierdo (VI) y la disfunción sistólica y diastólica del VI.[88] El aumento de la resistencia vascular pulmonar y de la presión arterial pulmonar provoca un incremento de la poscarga del ventrículo derecho (VD) y puede ocurrir también en pacientes con obesidad mórbida, lo que produce hipertrofia, dilatación y disfunción del VD.[94,95] La cirugía bariátrica puede mejorar la geometría cardíaca, así como la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos.[89,96]

En el año 1991, el consenso de los National Institutes of Health estadounidenses publicó que el tratamiento quirúrgico bariátrico debería ser propuesto a los pacientes con un IMC > 40 o > 35 kg/m^2 con enfermedades coexistentes relacionadas con la obesidad mórbida, como hipertensión arterial sistémica, diabetes de tipo 2 y apnea obstructiva del sueño (AOS).[97] Actualmente, varias directrices proporcionan criterios de elección de la cirugía bariátrica. La American Diabetes Association,[98] la International Diabetes Federation[99] y otras organizaciones[2,93] tienen declaraciones de consenso sobre el tema que identifican a la cirugía bariátrica como la única opción eficaz para la pérdida de peso y el control del peso mantenidos que induce desenlaces clínicos beneficiosos en pacientes con obesidad mórbida. Han propuesto el tratamiento con cirugía bariátrica para pacientes adultos con IMC ≥ 40 kg/m^2 o IMC ≥ 35 kg/m^2 con enfermedades coexistentes relacionadas con la obesidad (p. ej., hipertensión, diabetes, AOS) que son difíciles de controlar con modificaciones del estilo de vida y farmacoterapia. Ninguna directriz señala que un procedimiento sea más adecuado que los otros para pacientes cardíacos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Resumen y perspectivas

Es importante la evaluación y tratamiento de los pacientes con sobrepeso y obesos de alto riesgo en el ejercicio de la práctica cardiovascular. Debido a la prevalencia en todo el mundo cada vez mayor de sobrepeso/obesidad, los especialistas cardiovasculares tratan a muchos pacientes con sobrepeso y obesidad, algunos de los cuales también tienen exceso de tejido adiposo visceral/grasa ectópica. Varias mediciones simples pueden poner alerta a los facultativos sobre esta enfermedad metabólica peligrosa, en concreto el perímetro de la cintura elevado (para un determinado IMC) y la hipertrigliceridemia. Además, la evaluación del facultativo debe involucrar marcadores individuales de estilo de vida sencillos, como la duración y calidad del sueño, la calidad nutricional general basada en los alimentos, el tiempo que permanece sentado/sedentarismo, el grado de actividad física moderada/intensa, la capacidad cardiorrespiratoria, así como los medicamentos que potencian la ganancia de peso.

Muchos planes de estudios actuales proporcionan solamente una exposición limitada de facultativos y entrenadores sobre la importancia y las herramientas para la evaluación y el objetivo de estilo de vida de los pacientes con sobrepeso y obesidad. Los facultativos nunca deben subestimar el posible impacto sobre el estilo de vida de sus pacientes como modelos que se deben seguir. Un paciente puede estar muy influenciado por un facultativo que presta la misma atención a su perímetro de la cintura, a su calidad nutricional, a su grado de actividad física y a su calidad del sueño que a su colesterol, a su PA y a su glucemia.[100] Por último, hay que reconocer que las proporciones epidémicas alcanzadas por la obesidad y la diabetes de tipo 2 reflejan condiciones sociales que van más allá del modelo médico tradicional. Como partes interesadas clave, los facultativos pueden defender los entornos que favorecen la salud más que la enfermedad de los hombres.[101]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Epidemiología

1. Global BMI Mortality Collaboration Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388:776–786.
2. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(suppl 2):S41–S410.
3. Bray GA, Bouchard C, eds. *Handbook of Obesity*. Boca Raton: CRC Press; 2014.
4. Cornier MA, Després JP, Davis N, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:1996–2019.
5. NCD Risk Factor Collaboration Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377–1396.
6. Flegal KM, Kruszon-Moran D, et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315:2284–2291.
7. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;120:86–95.
8. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1683–1701.
9. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301–1313.
10. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359–404.
11. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2482–2488.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

12. Bluher M. The distinction of metabolically "healthy" from "unhealthy" obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:38–43.
13. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:758–769.
14. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1039–1049.
15. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377:1085–1095.
16. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:369–381.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.
19. Look AHEAD, Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–154.
20. Després JP, Poirier P, Diabetes:. looking back at Look AHEAD—giving lifestyle a chance. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:184–186.
21. International Chair on Cardiometabolic Risk. Waist circumference measurement guidelines. http://www.myhealthywaist.org/evaluating-cmr/clinical-tools/waist-circumference-measurement-guidelines/index.html. Accessed November 2017.
22. Kim SH, Després JP, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J*. 2016;37(48):3560–3568.
23. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:335–345.
24. Douketis JD, Paradis G, Keller H, Martineau C. Canadian

booksmedicos.org

booksmedicos.org

guidelines for body weight classification in adults: application in clinical practice to screen for overweight and obesity and to assess disease risk. *CMAJ*. 2005;172:995–998.
25. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;124:e837–e841.
26. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Body fat distribution and incident cardiovascular disease in obese adults. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2150–2151.
27. Mathieu P, Boulanger MC, Després JP. Ectopic visceral fat: a clinical and molecular perspective on the cardiometabolic risk. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15:289–298.

Obesidad visceral

28. Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, et al. Nocturnal free fatty acids are uniquely elevated in the longitudinal development of diet-induced insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E1590–E1598.
29. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:85–97.
30. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediat Inflamm*. 2010;2010:802078.
31. Poliakova N, Després JP, Bergeron J, et al. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. *Metabolism*. 2012;61:1270–1279.
32. Després JP. Abdominal obesity and cardiovascular disease: is inflammation the missing link? *Can J Cardiol*. 2012;28:642–652.
33. Grenier A, Brassard P, Bertrand OF, et al. Rosiglitazone influences adipose tissue distribution without deleterious impact on heart rate variability in coronary heart disease patients with type 2 diabetes. *Clin Auton Res*. 2016;26:407–414.
34. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. 2015;125:1790–1792.
35. Després JP. Excess visceral adipose tissue/ectopic fat: the missing link in the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1887–1889.
36. Gaborit B, Venteclef N, Ancel P, et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature

booksmedicos.org

booksmedicos.org

depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location. *Cardiovasc Res*. 2015;108:62–73.
37. Lee JJ, Yin X, Hoffmann U, et al. Relation of pericardial fat, intrathoracic fat, and abdominal visceral fat with incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2016;118:1486–1492.
38. Lee HY, Després JP, Koh KK. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013;230:177–184.
39. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233:104–112.
40. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239:483–495.
41. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1131–1141.
42. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:363–371.
43. Gooren LJ, Giltay EJ. Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to females. *J Sex Med*. 2008;5:765–776.
44. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med*. 1990;322:1477–1482.
45. Valera B, Sohani Z, Rana A, et al. The ethnoepidemiology of obesity. *Can J Cardiol*. 2015;31:131–141.
46. Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I, et al. Identification of obesity and cardiovascular risk in ethnically and racially diverse populations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:457–472.
47. Lear SA, Chockalingam A, Kohli S, et al. Elevation in cardiovascular disease risk in South Asians is mediated by differences in visceral adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:1293–1300.
48. Nazare JA, Smith JD, Borel AL, et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral

booksmedicos.org

booksmedicos.org

adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the International Study of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relationship with Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:714–726.
49. Després JP, Couillard C, Gagnon J, et al. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscl Thromb*. 2000;20:1932–1938.
50. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab*. 2013;17:475–490.
51. Di Marzo V, Côté M, Matias I, et al. Changes in plasma endocannabinoid levels in viscerally obese men following a 1 year lifestyle modification programme and waist circumference reduction: associations with changes in metabolic risk factors. *Diabetologia*. 2009;52:213–217.
52. Di Marzo V, Després JP. CB1 antagonists for obesity—what lessons have we learned from rimonabant? *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:633–638.
53. Poirier P. Diabetes in cardiovascular disease: a Companion to Braunwald's Heart Disease. In: McGuire DK, Marx N, eds. *Pharmacologic and surgical interventions that prevent or worsen type 2 diabetes*. Philadelphia: Elsevier; 2015:57–71.
54. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387:1947–1956.
55. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159–2219.
56. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2014;63:878–885.
57. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
58. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.
59. Després JP, Physical activity. sedentary behaviours, and cardiovascular health: when will cardiorespiratory fitness become a vital sign? *Can J Cardiol*. 2016;32:505–513.
60. Després JP. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol*. 2015;31:216–222.
61. Lévesque V, Vallières M, Poirier P, et al. Targeting abdominal adiposity and cardiorespiratory fitness in the workplace. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47:1342–1350.
62. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133:187–225.
63. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol*. 2007;23:23B–31B.
64. Ren Y, Luo X, Wang C, et al. Prevalence of hypertriglyceridemic waist and association with risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:405–412.
65. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabet Care*. 2010;33:920–922.

Tratamiento clínico

66. Ma J, McKeown NM, Hwang SJ, et al. Sugar-sweetened beverage consumption is associated with change of visceral adipose tissue over 6 years of follow-up. *Circulation*. 2016;133:370–377.
67. Ma J, Fox CS, Jacques PF, et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Study cohorts. *J Hepatol*. 2015;63:462–469.
68. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119:1322–1334.
69. Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nut*. 2012;95:283–289.
70. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364:2392–2404.
71. Millen BE, Abrams S, Adams-Campbell L, et al. The 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee scientific report: development and major conclusions. *Adv Nutr*. 2016;7:438–444.
72. Ludwig DS. Lowering the bar on the low-fat diet. *JAMA*. 2016;316:2087–2088.
73. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:655–666.
74. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–1290.
75. International Chair on Cardiometabolic Risk. www.myhealthywaist.org. Accessed November 2017.
76. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, et al. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e262–e279.
77. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1345–1354.
78. Borel AL, Leblanc X, Alméras N, et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. *Thorax*. 2012;67:735–741.
79. Borel AL, Nazare JA, Smith J, et al. Improvement in insulin

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sensitivity following a 1-year lifestyle intervention program in viscerally obese men: contribution of abdominal adiposity. *Metabolism*. 2012;61:262–272.
80. Borel AL, Nazare JA, Smith J, et al. Visceral and not subcutaneous abdominal adiposity reduction drives the benefits of a 1-year lifestyle modification program. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:1223–1233.
81. Ross R, Bradshaw AJ. The future of obesity reduction: beyond weight loss. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:319–325.
82. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and health A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e367–e386.
83. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010;137:711–719.
84. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, et al. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37:1639–1648.

Obesidad mórbida y cirugía bariátrica

85. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med*. 2003;163:2146–2148.
86. Twells LK, Gregory DM, Reddigan J, Midodzi WK. Current and predicted prevalence of obesity in Canada: a trend analysis. *CMAJ Open*. 2014;2:E18–E26.
87. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71–82.
88. Piché ME, Auclair A, Harvey J, et al. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol*. 2015;31:153–166.
89. Piché ME, Martin J, Cianflone K, et al. Changes in predicted cardiovascular disease risk after biliopancreatic diversion surgery in severely obese patients. *Metabolism*. 2014;63:79–86.
90. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial: a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273:219–234.
91. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Engl J Med. 2012;366:1577–1585.
92. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002–2013.
93. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabet Care*. 2016;39:861–877.
94. Ashrafian H, le Roux CW, Darzi A, Athanasiou T. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation*. 2008;118:2091–2102.
95. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, et al. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014;164:345–356.
96. Aggarwal R, Harling L, Efthimiou E, et al. The effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review of cardiac imaging outcomes. *Obes Surg*. 2016;26:1030–1040.
97. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:615S–619S.
98. American Diabetes, Associaton. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabet Care*. 2016;39(suppl 1):S47–S51.
99. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28:628–642.

Resumen y perspectivas

100. Mozaffarian D. Achieving cardiovascular health: a bleak outlook or tremendous potential? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1697–1699.
101. Giles-Corti B, Vernez-Moudon A, Reis R, et al. City planning and population health: a global challenge. *Lancet*. 2016;388(10062):2912–2924.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Diabetes y sistema cardiovascular

Darren K. McGuire

Silvio E. Inzucchi

Nikolaus Marx

Dimensión del problema
- Diabetes mellitus
- Enfermedad vascular ateroesclerótica
- Insuficiencia cardíaca
- Fibrilación auricular

Cardiopatía isquémica en el paciente diabético
- Consideraciones del mecanismo de unión de la diabetes y la ateroesclerosis
- Prevención de la cardiopatía isquémica y de sus complicaciones en el paciente diabético
- Síndromes coronarios agudos
- Consideraciones sobre la revascularización coronaria

Insuficiencia cardíaca en el paciente diabético
- Alcance del problema
- Consideraciones mecanicistas
- Prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la diabetes
- Fibrilación auricular

Resumen y perspectivas futuras

Bibliografía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Dimensión del problema

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus conlleva la síntesis insuficiente de insulina, la ausencia de respuesta adecuada a la insulina o ambas, lo que provoca hiperglucemia. En la **tabla 7-1** se resumen los criterios de diagnóstico actuales.[1] La diabetes de tipo 2 (> 90% de todos los casos de diabetes) se caracteriza por resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina, mientras que la diabetes de tipo 1 se caracteriza por la deficiencia absoluta de insulina. A la vista de la prevalencia excesiva y en aumento de la diabetes de tipo 2 y de su riesgo cardiovascular (CV) incrementado en comparación con la diabetes de tipo 1, este capítulo se centra en la diabetes de tipo 2, excepto cuando específicamente se indique lo contrario.

Tabla 7-1

Criterios de diagnóstico de diabetes mellitus de la American Diabetes Association*

1. Glucemia en ayunas (GA) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Ayunas se refiere como ausencia de ingesta de calorías durante el menos 8 h
   o
2. Glucemia a las 2 h ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TOG). La prueba debe realizarse como la descrita por la Organización Mundial de la Salud, empleando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua
   o
3. Hemoglobina glucosilada (A_{1c}) ≥ 6,5% (48 mmol/l). La prueba debe realizarse en un laboratorio que emplee un método acreditado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado por el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)
   o
4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémicas, una glucemia al azar ≥ 220 mg/dl (11,1 mmol/l)

* Los criterios 1 a 3 necesitan prueba de confirmación; el criterio 4 no la necesita.

Modificado de American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2016;39(Suppl 1):S13-22.

La diabetes, una de las enfermedades crónicas más frecuentes del mundo, se calcula que afecta a unos 285 millones de adultos en el año 2010.[2] La incidencia creciente y la prevalencia de la diabetes de tipo 2, impulsadas por el aumento de la población de edad avanzada, la obesidad y la inactividad física componen esta elevada carga global (**v. capítulos 1 y 6**), al igual que la creciente longevidad de los pacientes con esta enfermedad. Se calcula que la diabetes afectará a más de 430 millones de personas, el 7,7% de la población adulta total, en el año 2030[2] (**fig. 7-1**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

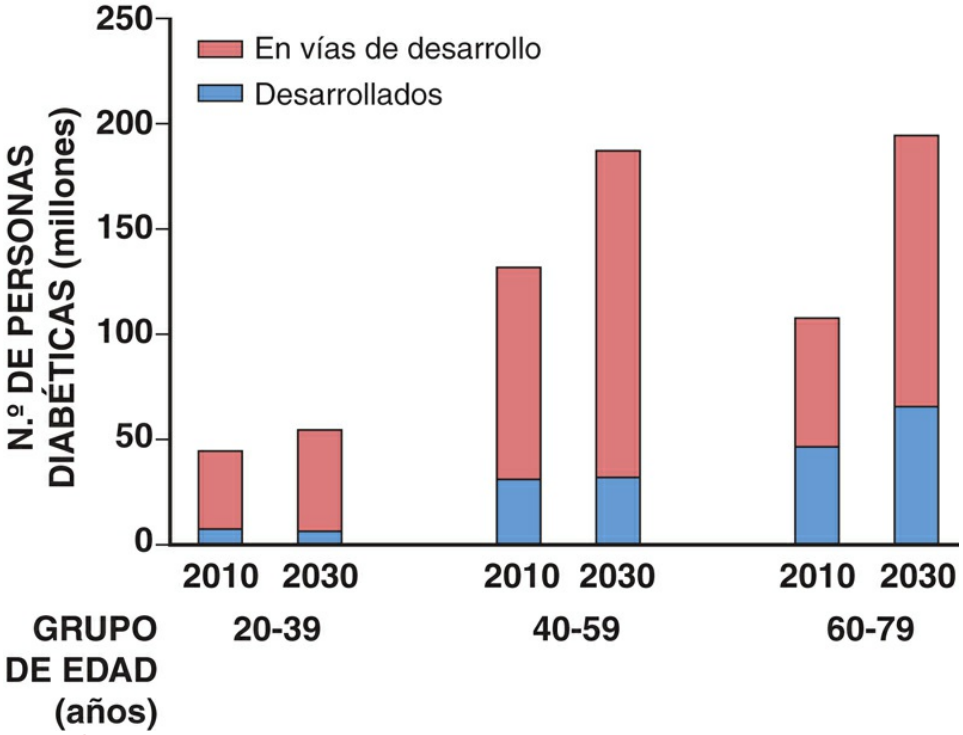


FIGURA 7-1 Número estimado de adultos con diabetes en el año 2010 y proyección para el año 2030 estratificada por grupo de edad, con proyecciones para la población mundial total y por categorías de países desarrollados y en vías de desarrollo. (Tomado Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010;87:4, 2010.)

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal afección coexistente y el factor contribuyente principal a la mortalidad en el paciente diabético, por lo general en forma de cardiopatía isquémica (CI), pero también en el riesgo en aumento asociado con la diabetes de enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca (IC) y fibrilación auricular (FA). Por estas razones, el esfuerzo continuo para mitigar el riesgo de ECV en la diabetes sigue siendo una obligación de salud pública global.

Enfermedad vascular ateroesclerótica

Los pacientes diabéticos tienen entre el doble y el cuádruple de riesgo de CI, mortalidad CV y mortalidad por todas las causas comparados con los pacientes no diabéticos[3] (**fig. 7-2**). Aunque los estudios más antiguos señalan un riesgo de ECV asociado a la diabetes similar al de los pacientes no diabéticos con un infarto de miocardio (IM) previo, las observaciones más recientes de ensayos clínicos de diabetes demuestran un riesgo notablemente menor, lo que probablemente refleja la eficacia de las intervenciones terapéuticas actuales.[4] Todavía, el riesgo CV y la mortalidad en pacientes diabéticos están notablemente incrementados frente a personas sin diabetes, lo que subraya el riesgo importante de ECV en la diabetes y su necesidad clínica inalcanzada[5] (**fig. 7-3**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

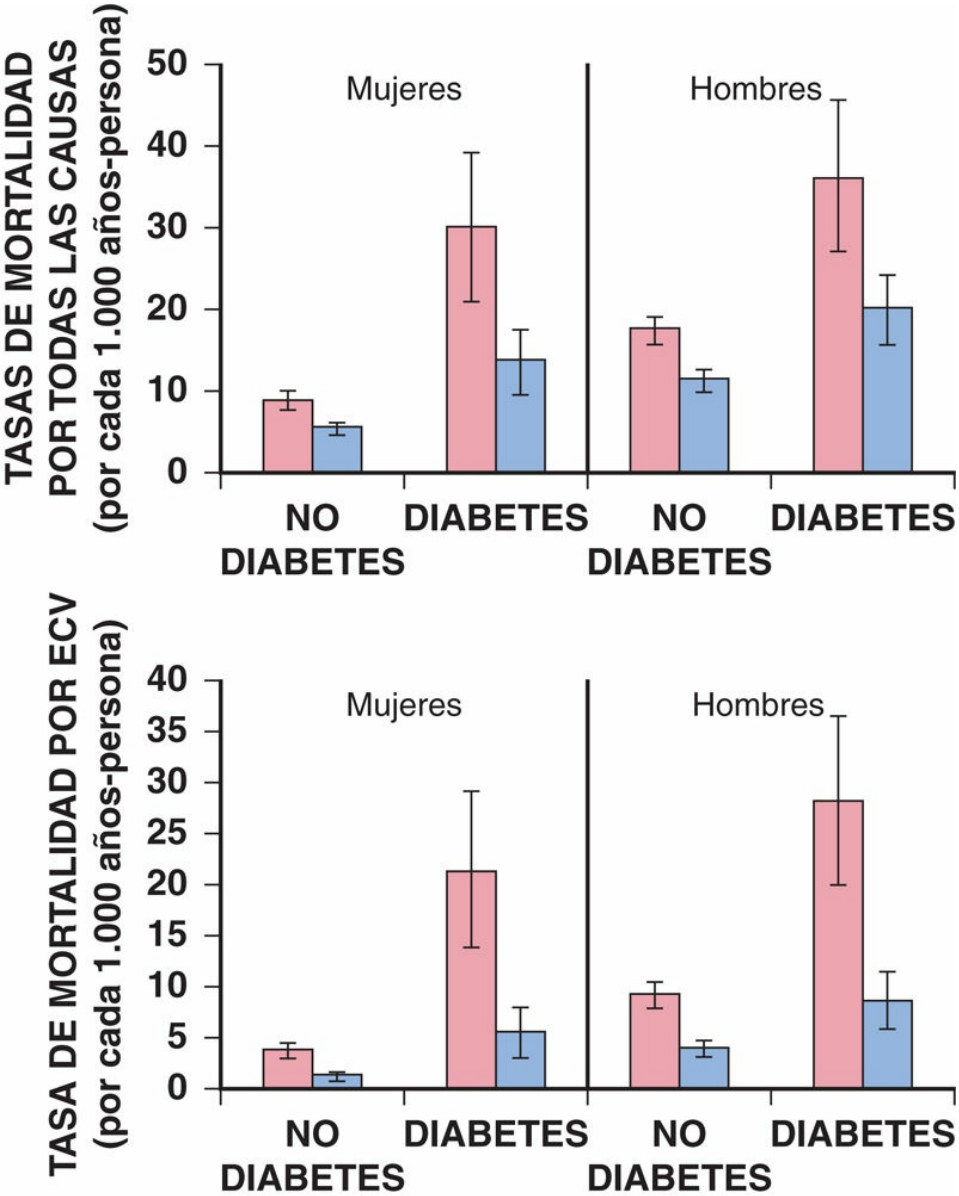


FIGURA 7-2 Tasas de mortalidad por todas las causas **(arriba)** y por enfermedad cardiovascular *(ECV)* **(abajo)** ajustadas en función de la edad entre los participantes en el Framingham Heart Study con y sin diabetes mellitus por sexo y período de tiempo. Las *barras rosadas* representan un período de tiempo anterior (1950-1975); las *barras azules* representan un período posterior (1976-2001). Las barras indican intervalos de confianza al 95%. Las tasas se ajustan por edad en intervalos de 10 años. (Tomado de Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. Circulation 2009;119:1728.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

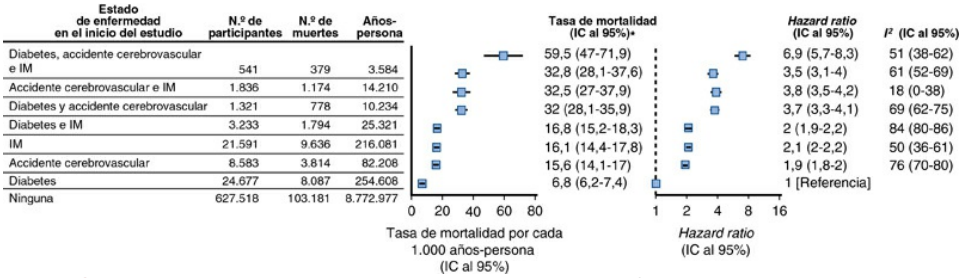


FIGURA 7-3 Mortalidad por todas las causas en función del estado de la enfermedad en los participantes en el inicio de la Emerging Risk Factors Collaboration. Las tasas de mortalidad se calcularon utilizando un modelo de regresión de Poisson y son las tasas ajustadas por sexo a la edad de 60 años. Los *hazard ratios* se calcularon utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, fueron estratificados por sexo y se ajustaron por edad en el inicio del estudio. Los análisis se basaron en los participantes de 91 estudios. *IM, infarto* de miocardio. *La tasa de mortalidad es por cada 1.000 años-persona. (Tomado de Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA 2015;314:52-60.)

La diabetes se asocia con un mayor riesgo de IM. A lo largo del espectro de episodios de síndrome coronario agudo (SCA), en los que la diabetes puede afectar a más de uno de cada tres pacientes, los diabéticos tienen desenlaces de ECV peores después de episodios de SCA.[6] A pesar de las mejoras globales de los desenlaces de los pacientes con SCA con y sin diabetes durante las décadas pasadas, el gradiente de riesgo asociado con la diabetes persiste (**fig. 7-4**), aunque el incremento del riesgo de mortalidad intrahospitalaria asociado con la diabetes después del episodio de SCA ha disminuido (**fig. 7-5**).[6] Además, la asociación gradual del riesgo aumentado observado en la diabetes en el contexto de SCA se extiende hasta valores de glucosa muy por debajo del rango del umbral de diabetes (**fig. 7-6**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

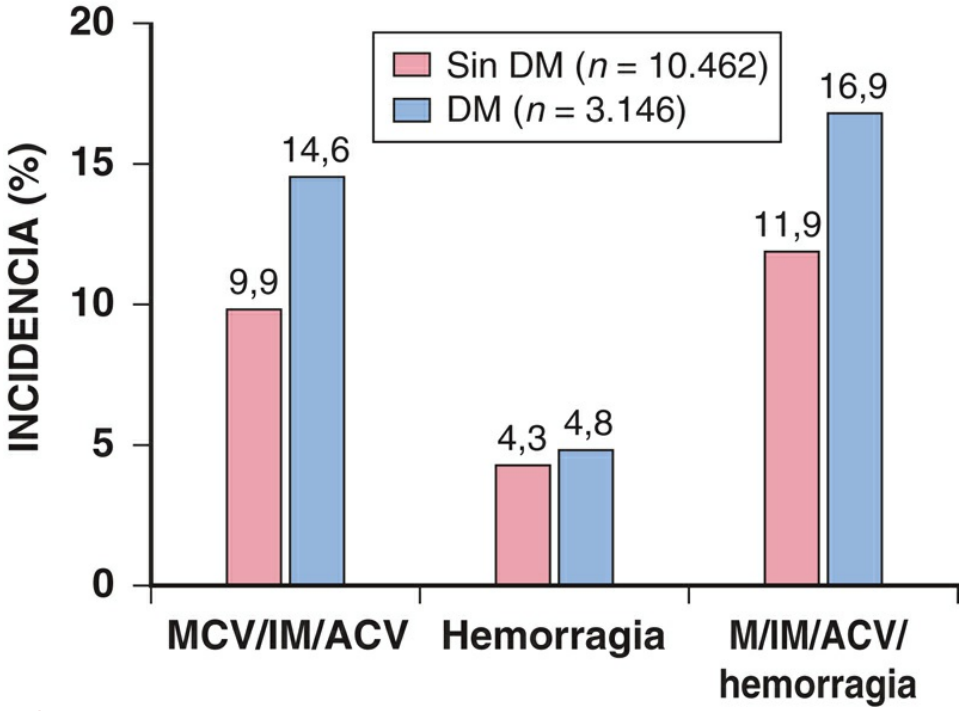


FIGURA 7-4 Resultados clínicos adversos después de los síndromes coronarios agudos durante más de 1 año de seguimiento, según el estado de la diabetes, entre los pacientes que participaron en el ensayo clínico con asignación aleatoria TRITON-TIMI 38. *ACV,* accidente cerebrovascular (ictus); *DM,* diabetes mellitus; *IM,* infarto de miocardio; *MCV,* mortalidad cardiovascular; *M,* muertes. (Modificado de Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008;118:1626.)

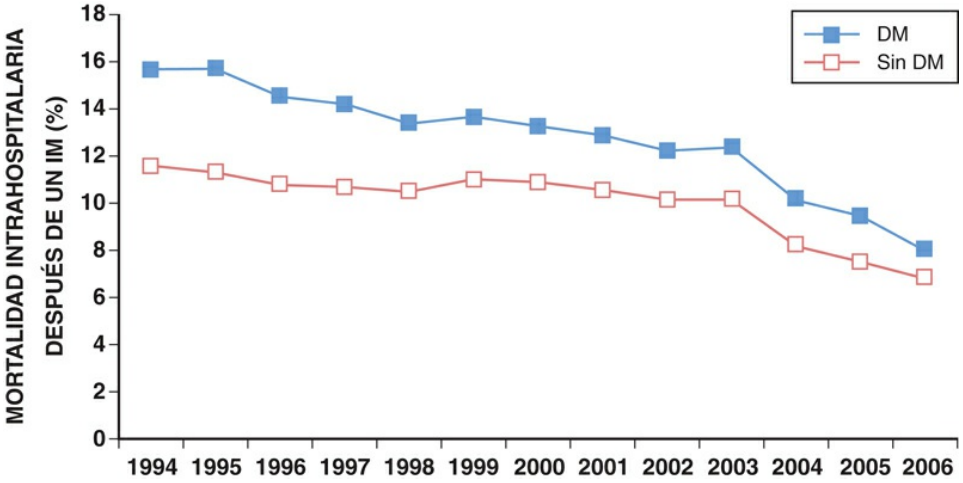


FIGURA 7-5 Mortalidad intrahospitalaria no ajustada después de un infarto de miocardio *(IM)* por año de inclusión en el estudio según el estado de la diabetes mellitus *(DM)* (fallecimientos intrahospitalarios como porcentaje del número total de pacientes inscritos durante cada año del estudio) entre 1.734.431 pacientes con IM agudo registrados en el National Registry of Myocardial Infarction (NRMI), desde 1994 hasta 2006. (Tomado de Gore MO, Patel MJ, Kosiborod M, et al. Diabetes mellitus and trends in hospital survival after myocardial infarction, 1994

booksmedicos.org

booksmedicos.org

to 2006: data from the National Registry of Myocardial Infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:791.)

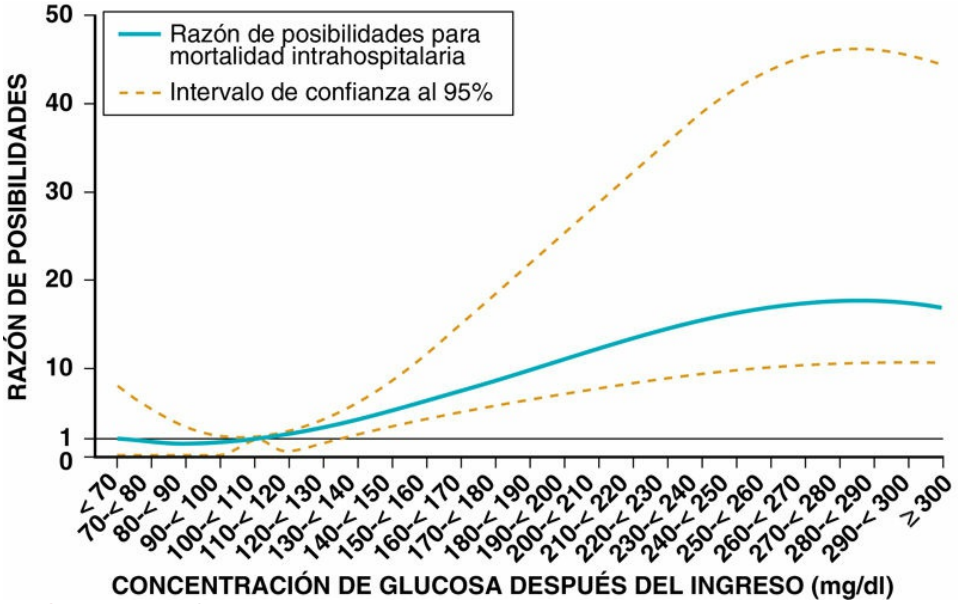


FIGURA 7-6 Concentraciones de glucosa después del ingreso y mortalidad en una cohorte de pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio con hiperglucemia en el inicio, después del ajuste multivariable (para convertir los valores de glucosa a milimoles/litro, multiplique por 0,0555). (Tomado de Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2009;169:438.)

Además de la CI, la diabetes aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Los pacientes diabéticos tienen una incidencia de accidente cerebrovascular dos veces mayor que las personas no diabéticas.[5] Múltiples factores relacionados con la diabetes contribuyen al riesgo incrementado de accidente cerebrovascular, entre los que se encuentran afecciones coexistentes frecuentes en la diabetes mellitus (DM) de tipo 2, cada una asociada de forma independiente con el riesgo de accidente cerebrovascular, como FA, hipertensión, CI, obesidad y dislipidemia. La hiperglucemia afecta aproximadamente a uno de cada tres pacientes con accidente cerebrovascular agudo y se asocia con un riesgo aumentado de dos a seis veces de resultados clínicos adversos posteriores.

Insuficiencia cardíaca

En el ámbito ambulatorio, la diabetes se asocia de forma independiente con un aumento del riesgo de IC del doble al quíntuple frente a personas sin diabetes, y los pacientes diabéticos tienen peores desenlaces una vez que se ha desarrollado la IC.[7] Durante décadas, la investigación básica, así como el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

desarrollo de nuevas opciones terapéuticas para la reducción del riesgo CV en pacientes diabéticos, se centraron principalmente en episodios relacionados con la ateroesclerosis. Solo recientemente la IC en la diabetes ha ganado el reconocimiento como un factor impulsor importante de la morbilidad y mortalidad CV, lo que ha llevado a la inclusión de la IC como un criterio de valoración final principal en los ensayos clínicos actuales.[7]

Fibrilación auricular

La diabetes aumenta el riesgo de FA y, en el paciente con FA, la diabetes aumenta la incidencia absoluta de accidente cerebrovascular/año entre un 2 y un 3,5%.[8] Sin embargo, se desconoce hasta qué grado la diabetes de forma independiente aumenta el riesgo de FA, principalmente debido a la dificultad de ajuste de los factores de riesgo comunes a ambas enfermedades. La inclusión de la diabetes como una de las siete clasificaciones por categorías utilizadas en la escala CHA_2DS_2-VASc[9] y en las recomendaciones de las directrices para la anticoagulación en todos los pacientes diabéticos con FA confirma el riesgo de accidente cerebrovascular asociado con la diabetes en el contexto de la FA.[10]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cardiopatía isquémica en el paciente diabético

Consideraciones del mecanismo de unión de la diabetes y la ateroesclerosis

Los factores de riesgo de CI tradicionales, como hipertensión, dislipidemia y adiposidad, se agrupan en los pacientes diabéticos (**v. capítulos 1 a 6**). Sin embargo, este agrupamiento no explica por completo el aumento del riesgo de CI entre los pacientes diabéticos, con muchos otros mecanismos implicados (**tabla 7-2**).

Tabla 7-2

Ejemplos de mecanismos implicados en la enfermedad vascular por diabetes

Endotelio	↑ Activación NF-κB ↓ Síntesis de óxido nítrico ↓ Biodisponibilidad de prostaciclina ↑ Actividad de endotelina 1 ↑ Actividad de angiotensina II ↑ Actividad de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) ↑ Actividad del tromboxano A_2 ↑ Especies reactivas de oxígeno ↑ Productos de la peroxidación lipídica ↓ Relajación dependiente del endotelio ↑ Expresión de RAGE
Células del músculo liso vascular y la matriz vascular	↑ Proliferación y migración dentro de la íntima ↑ Aumento de la degradación de la matriz Componentes de la matriz alterados
Inflamación	↑ IL-1β, IL-6, CD36, MCP-1 ↑ ICAM, VCAM y selectinas ↑ Actividad de la proteína cinasa C ↑ AGE e interacciones AGE-RAGE

AGE, productos finales de la glucosilación avanzada; *ICAM,* moléculas de adhesión intracelular; *IL,* interleucina; *MCP,* proteína quimiotáctica de monocitos; *NF,* factor nuclear; *RAGE,* receptor de productos finales de la glucosilación avanzada; *VCAM,* moléculas de adhesión de la célula vascular.

Modificado de Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. J Am Coll Cardiol 2009;53:S35.

Los mecanismos por los cuales la hiperglucemia podría incrementar el riesgo de ateroesclerosis continúan siendo poco conocidos, pero, dadas las asociaciones entre la gravedad de la hiperglucemia y el riesgo de ateroesclerosis en la DM de tipos 1 y 2, probablemente influya directamente en el desarrollo, la progresión y la inestabilidad de la ateroesclerosis. Las principales alteraciones vasculares relacionadas con la hiperglucemia son la disfunción vasomotora endotelial, los efectos vasculares de los productos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

finales de glucosilación avanzada, los efectos adversos de los ácidos grasos libres circulantes, la inflamación sistémica incrementada y un estado protrombótico. La *disfunción vasomotora endotelial*, una característica distintiva de la enfermedad vascular diabética, se asocia con el aumento de la hipertensión y con desenlaces adversos de la ECV. Entre la miríada de mecanismos que contribuyen a la disfunción endotelial se encuentran la biología anómala del óxido nítrico, el aumento de la endotelina y la angiotensina II circulantes, y la reducción de la actividad de la prostaciclina (es decir, prostaglandina I_2), todos los cuales contribuyen a perturbaciones de la regulación del flujo sanguíneo. Las anomalías en el metabolismo de los lípidos también contribuyen al aumento del riesgo ateroesclerótico asociado con la diabetes (**v. capítulos 1 y 4**). Las concentraciones elevadas de triglicéridos (TG), las concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y el aumento de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas son características de la dislipidemia diabética, y todas pueden contribuir al desarrollo y la progresión acelerada de la ateroesclerosis.

Las alteraciones de las vías de la coagulación y fibrinolíticas y de la biología de las plaquetas se añaden al riesgo vascular de la diabetes, lo que da lugar a una miríada de factores constituyentes protrombóticos.[11] Estas anomalías involucran al incremento de factor tisular circulante, factor VII, factor de von Willebrand e inhibidor 1 activador del plasminógeno, con disminución de las concentraciones de antitrombina III y proteína C. Además, las alteraciones de la activación, agregación, morfología y vida de las plaquetas contribuyen aún más al aumento de la posibilidad de trombosis, así como a la aceleración de la ateroesclerosis.

El aumento de la inflamación sistémica presagia el aumento del riesgo de diabetes y ECV, relacionado con el incremento del estrés oxidativo y la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada.[11] Por ejemplo, la diabetes se asocia con la placa ateroesclerótica rica en lípidos con incremento del contenido de células inflamatorias, expresión del factor tisular y expresión del receptor de productos finales de la glucosilación avanzada.

Prevención de la cardiopatía isquémica y de sus complicaciones en el paciente diabético

Las intervenciones terapéuticas sobre el estilo de vida siguen siendo la piedra angular para la prevención de las complicaciones ateroescleróticas asociadas con la diabetes. Según lo recomendado por la American Diabetes Association (ADA), la American Heart Association (AHA), la European Society of Cardiology (ESC) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), los objetivos terapéuticos sobre el estilo de vida son el abandono del tabaco, 150 min o más de ejercicio aeróbico semanal, el control del peso y hábitos dietéticos saludables.[10,12-14]

booksmedicos.org

Más allá del estilo de vida, las estrategias farmacológicas reducen eficazmente el riesgo de ECV en la diabetes.[10,13,15] Entre estas intervenciones se encuentra el tratamiento diligente en todos los pacientes de la presión arterial (PA) y del colesterol LDL (C-LDL) para todos los pacientes y, para los pacientes con mayor riesgo, con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) independientemente de la PA y la consideración de ácido acetilsalicílico diario.[10,13,15] En el contexto de estas intervenciones sobre la ECV basadas en la evidencia, los datos acumulados con respecto a los efectos del control de la glucosa sobre la disminución del riesgo de ECV siguen siendo mucho menos sólidos.[14,15]

Tratamiento lipídico

La DM de tipo 2 está asociada con un patrón característico de dislipidemia, revisado detalladamente en el **capítulo 4**. Todos los componentes del perfil de dislipidemia diabética se asocian de forma independiente con el riesgo de ECV, en los se incluyen el aumento de partículas de LDL pequeñas y densas, el aumento de la concentración de apolipoproteína B, el aumento de las concentraciones de TG y la disminución del C-HDL. A pesar de la extensa investigación sobre la modificación de las concentraciones de TG y C-HDL con varios fármacos, la influencia neta sobre el riesgo de ECV de estas estrategias sigue siendo incierta, y el tratamiento con estatinas sigue siendo la piedra angular de la intervención terapéutica sobre los lípidos en los pacientes diabéticos (**v. capítulo 1**).

Estatinas

Las directrices actuales para el tratamiento de la dislipidemia diabética se centran en el uso de estatinas,[10,13,15,16] con cálculos del número de pacientes que es necesario tratar para la prevención de una complicación adversa importante de la ECV a lo largo de 5 años en el ámbito de la diabetes: 39 para la prevención primaria y 19 entre pacientes con ECV prevalente (**v. capítulos 1 y 4**). Estas directrices no necesitan la elevación del C-LDL como requisito para el tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos y las recomiendan en todos los pacientes diabéticos de 40 años o más con uno o más factores de ECV, así como en pacientes más jóvenes con ECV prevalente, y la mayor parte avalan un objetivo de al menos el C-LDL menor de 100 mg/dl, o una reducción del 35-50% desde la concentración basal.[10,13,15] Una actualización reciente ha respaldado un objetivo opcional más intensivo para los pacientes diabéticos de C-LDL menor de 70 mg/dl y de colesterol no HDL menor de 100 mg/dl.[13] Las directrices de AHA/American College of Cardiology Foundation (ACCF) sobre el tratamiento lipídico recomiendan la prescripción de estatinas con una intensidad basada en el riesgo calculado de enfermedad vascular ateroesclerótica (EVA) a lo largo de 10 años,[16] independientemente de los objetivos de concentraciones de C-LDL o C-LDL específico o colesterol no HDL. Los pacientes diabéticos que exceden del riesgo calculado de EVA

booksmedicos.org

del 7,5% a los 10 años deben recibir al menos tratamiento con estatinas de intensidad moderada. Estas directrices también desaconsejan la adición de terapias modificadoras de lípidos, como ezetimiba, aglutinantes de ácidos biliares, derivados del ácido fíbrico, aceite de pescado o niacina, y reservan su empleo para los pacientes con intolerancia a las estatinas.

El tratamiento con estatinas en dosis intensas frente a las moderadas reduce aún más el riesgo de ECV. La estatina en dosis intensas se asocia con la aparición acelerada de diabetes debido a mecanismos desconocidos.[17] Se desconoce si el tratamiento con estatinas en dosis intensas afecta de forma adversa al control de la glucosa en los pacientes diabéticos. En vista de la influencia favorable e intensa del tratamiento con estatinas sobre la reducción del riesgo de ECV, sin embargo, los efectos adversos observados sobre la glucosa no deben desaconsejar el empleo agresivo del tratamiento con estatinas en dosis intensas para pacientes diabéticos seleccionados.

Las directrices de la ESC avalan un abordaje de tratamiento por objetivos.[18,19] En función del cálculo del riesgo individual, los pacientes diabéticos tienen un riesgo de ECV alto o muy alto, definido el «riesgo muy alto» por la presencia de daño en los órganos diana, como proteinuria, o con al menos un factor de riesgo CV mayor adicional, como el tabaquismo, la hipercolesterolemia marcada o la hipertensión acentuada. Estos pacientes deben alcanzar un objetivo diana de C-LDL menor de 70 mg/dl, o una disminución del C-LDL al menos del 50%. La mayoría de los demás pacientes diabéticos se clasifican como de «alto riesgo», con un objetivo de C-LDL menor de 100 mg/dl.

Ezetimiba

La ezetimiba inhibe el transportador de colesterol intestinal de Niemann-Pick C1 de tipo 1 (NPC1L1). El Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) evaluó el efecto de objetivos más intensos de C-LDL con simvastatina/ezetimiba frente al objetivo de control estándar con simvastatina en 18.144 pacientes después de episodios de SCA, con concentraciones de C-LDL por encima de los objetivos actuales.[20] Después de un seguimiento medio de 5,7 años, la ezetimiba/simvastatina redujo el C-LDL a 53,7 mg/dl frente a 69,5 mg/dl en el grupo de simvastatina, y produjo una reducción del riesgo relativo (RRR) estadísticamente significativa del 6,7% para el criterio de valoración compuesto primario de mortalidad CV, IM, accidente cerebrovascular, ingreso hospitalario por angina inestable o revascularización. Los análisis de subgrupos del IMPROVE-IT mostraron que el beneficio en el ensayo clínico total fue impulsado principalmente por una ventaja sólida del subconjunto de diabetes. Los resultados demuestran que la disminución del C-LDL hasta concentraciones por debajo de los objetivos actuales se traduce en una reducción mayor de los episodios CV.

Inhibidores de PCSK9

Otra estrategia novedosa de disminución del C-LDL es la inhibición de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) con anticuerpos como alirocumab o evolocumab (ambos aprobados en Europa y EE. UU.), ya que se han demostrado resultados prometedores en varias poblaciones de pacientes, como la de los pacientes diabéticos (**v. capítulo 4**). Estos anticuerpos posiblemente reducen el C-LDL en un 40-60%, con efectos similares en pacientes con o sin diabetes.[21,22] El ensayo clínico publicado recientemente FOURIER (NCT01764633) demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo del 15% para el criterio de valoración final primario compuesto de mortalidad CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ingreso hospitalario por angina inestable o revascularización coronaria con evolocumab frente a placebo en 27.564 pacientes con ECV clínicamente evidente.[22a] En el inicio del estudio, 11.031 pacientes (40%) tenían diabetes. El evolocumab redujo con significado estadístico los desenlaces cardiovasculares de forma sólida en pacientes que en el inicio del estudio tenían o no diabetes. El evolocumab no aumentó el riesgo de diabetes de nueva aparición en pacientes sin diabetes en el inicio del estudio (*hazard ratio* [HR] 1,05, 0,94-1,17), incluidos los pacientes con prediabetes (HR 1, 0,89-1,13).[22b] El ensayo clínico de desenlaces en curso ODYSSEY (NCT01663402) examinará el efecto del alirocumab frente al placebo en el riesgo CV de 18.313 pacientes que se han inscrito en el ensayo después de un SCA. El estudio incluye una gran cantidad de pacientes diabéticos y debería publicarse en el año 2018.

Derivados del ácido fíbrico (fibratos)

Los fibratos son agonistas del regulador transcripcional nuclear receptor α activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR-α), que disminuye los triglicéridos y aumenta ligeramente el C-HDL, además de disminuir ligeramente el C-LDL. Aunque los fibratos actúan favorablemente sobre dos de las anomalías fundamentales de la dislipidemia diabética más allá de la reducción del C-LDL, los efectos netos sobre las ECV de esta clase de fármacos siguen siendo desconocidos, y no se ha observado ningún beneficio relevante en dos ensayos clínicos de desenlaces CV de pacientes con DM de tipo 2, muchos de ellos tratados con estatinas.[16] Los subanálisis de estos ensayos clínicos indican que en el subconjunto de pacientes con triglicéridos elevados en el inicio del estudio junto con C-HDL bajo se produjo una reducción del riesgo de ECV adicional si estaban añadidos los fibratos al tratamiento de fondo –una hipótesis en espera de confirmación mediante un ensayo clínico específico con asignación al azar–. Los fibratos siguen siendo una opción para los pacientes con intolerancia a las estatinas, para la hipertrigliceridemia aislada en pacientes diabéticos y con bajo riesgo de ECV, y como tratamiento complementario a las estatinas máximas toleradas cuando los pacientes no logran alcanzar los objetivos terapéuticos, con el reconocimiento de cierto aumento del riesgo de miopatía cuando se combinan con una estatina, en particular con gemfibrocilo, que no se debe unir *nunca* al tratamiento con estatinas.[23]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Ácidos grasos ω-3

Los ácidos grasos ω-3 (aceite de pescado) pueden reducir los triglicéridos circulantes hasta en un 40% (**v. capítulos 1 y 4**) y son prometedores para el tratamiento de la dislipidemia diabética. Sin interacciones con las estatinas, el aceite de pescado es atractivo como tratamiento añadido a las estatinas para la reducción mayor de los TG. Una serie de ensayos clínicos con asignación al azar demostró efectos del aceite de pescado beneficiosos sobre los desenlaces de las ECV, pero los resultados posteriores del ensayo clínico con asignación al azar Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) han cambiado estos hallazgos. En este estudio, 12.536 pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes se asignaron al azar para recibir una cápsula de 1 g que contenía al menos 900 mg (≥ 90%) de ésteres etílicos de ácidos grasos ω-3 o una cápsula diaria que contenía 1 g de aceite de oliva.[24] El criterio de valoración primario fue la mortalidad CV. En un período de seguimiento medio de 6,2 años con 1.155 fallecimientos de causa CV analizados, no hubo ningún efecto sobre el criterio de valoración primario del aceite de pescado frente al control (9,1 frente al 9,3%, respectivamente; $P = 0,72$). El aceite de pescado sigue siendo un complemento razonable para el tratamiento con estatinas en pacientes con triglicéridos extremadamente elevados (> 500 mg/dl) para atenuar la hiperviscosidad o las complicaciones de pancreatitis, sin pruebas claras de reducción del riesgo CV.

Niacina

Los efectos netos sobre la ECV y la seguridad de la niacina, que aumenta notablemente el C-HDL y disminuye los triglicéridos, parecen desfavorables. Dos ensayos clínicos con asignación al azar de resultados a gran escala en casi 30.000 pacientes no demostraron ningún beneficio CV de la niacina.[25,26] Por tanto, los datos actuales no respaldan el uso de niacina.

Tratamiento de la hipertensión

La hipertensión afecta aproximadamente al 70% de los pacientes diabéticos, con una asociación escalonada entre el aumento de la PA y los resultados CV adversos[27] (**fig. 7-7**) (**v. capítulos 2 y 3**). Numerosas clases de medicamentos antihipertensivos han sido especialmente eficaces en la reducción del riesgo de ECV en pacientes diabéticos.[27] Los objetivos de PA para pacientes diabéticos han sido tradicionalmente más intensivos que para la población general, con un objetivo de menos de 130/80 mmHg para pacientes diabéticos que puedan tolerar este tratamiento intensivo sin una carga clínica excesiva y un objetivo de menos de 140/80 mmHg para todos los demás.[10,12,15,27,28]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

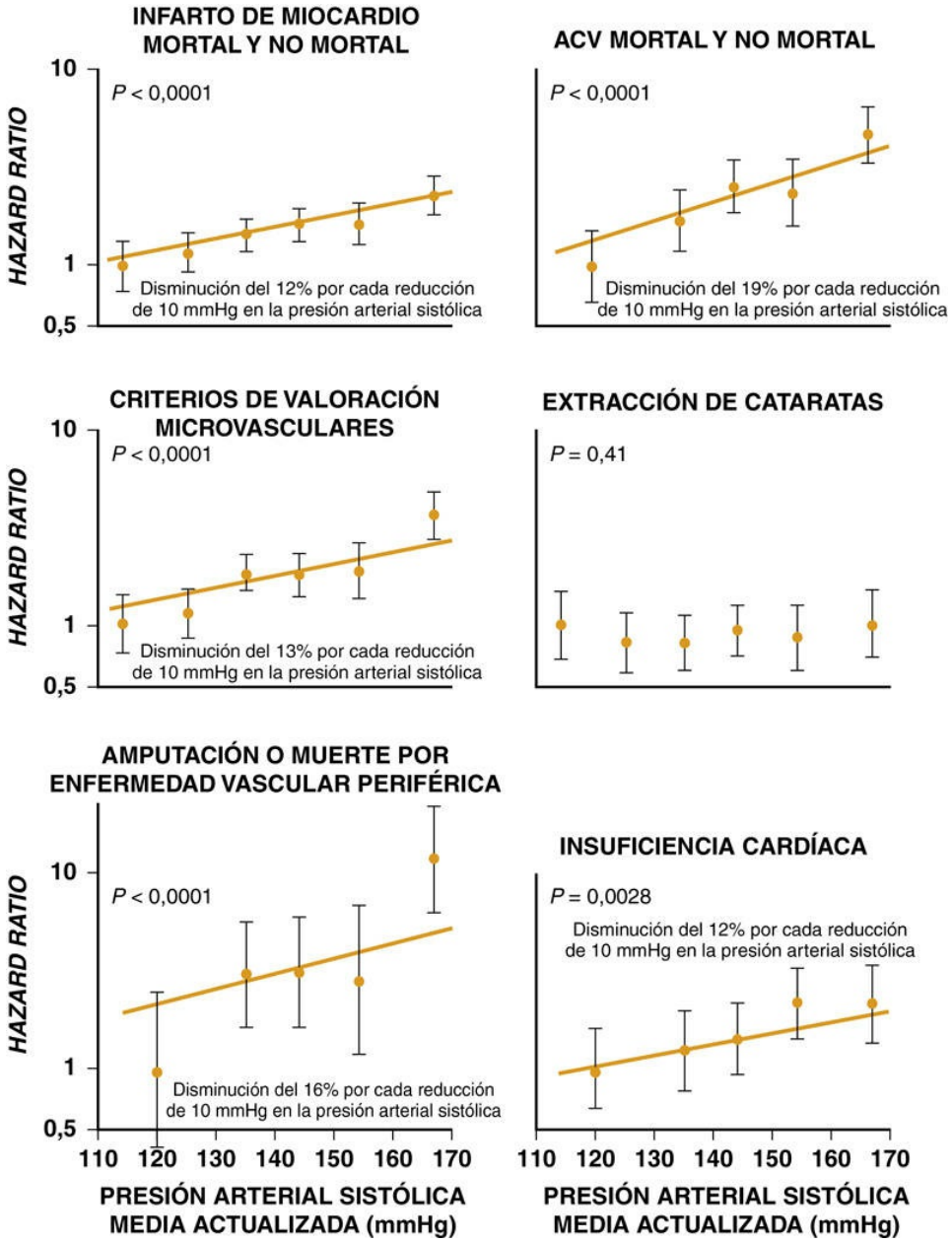


FIGURA 7-7 *Hazard ratios* (HR; intervalos de confianza al 95% como riesgos absolutos flotantes) y estimación de la asociación entre categorías de presión arterial (PA) sistólica media actualizada e infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular *(ACV)* e insuficiencia cardíaca (IC), con escalas lineales logarítmicas. La categoría de referencia (HR de 1) es una PA sistólica menor de 120 mmHg para el IM y menor de 130 mmHg para el ACV y la IC; los valores de *P* reflejan la contribución de la PA sistólica al modelo multivariable. Datos ajustados por edad en el momento del diagnóstico de diabetes, grupo étnico, tabaquismo, presencia de albuminuria, HbA_{1c}, colesterol HDL y LDL, y triglicéridos. (Modificado de Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes [UKPDS 36]: a prospective observational study. BMJ 2000;321:412.)

Antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) II son las piedras angulares del tratamiento de la hipertensión en la diabetes debido a sus efectos favorables sobre la nefropatía diabética y los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

desenlaces de la ECV.[13,15,27]

Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina

Datos de ensayos clínicos con asignación al azar de pacientes con y sin hipertensión respaldan la recomendación de los inhibidores de la ECA como fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes diabéticos. Por ejemplo, el ensayo clínico Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) comparó el ramipril (10 mg diarios) frente a placebo en pacientes con riesgo aumentado de ECV y descubrió que el ramipril fue superior a placebo en el subconjunto de 3.577 pacientes diabéticos con respecto al criterio de valoración primario de mortalidad CV, IM y accidente cerebrovascular (RRR, 25%; $P = 0{,}004$) y para la nefropatía manifiesta (RRR, 24%; $P = 0{,}027$).[27] Observaciones similares fueron publicadas en el subanálisis de diabetes del ensayo clínico European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA),[27] que evaluó el perindopril frente a placebo; con un RRR del 19% entre 1.502 participantes diabéticos. Fundamentado en estos resultados y con el apoyo de metaanálisis con datos de ensayos clínicos publicados,[27] los inhibidores de la ECA deben tomarse en consideración para todos los pacientes diabéticos con ECV prevalente, una agrupación de factores de riesgo de ECV o nefropatía con o sin albuminuria.[10,13,15]

Bloqueantes del receptor de la angiotensina II

Los datos de los resultados CV de los ARA son mucho menos sólidos que los de los inhibidores de la ECA, particularmente en pacientes diabéticos. El ensayo clínico Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) incluyó a 5.926 pacientes con intolerancia a los inhibidores de la ECA, que asignó aleatoriamente a tratamiento con telmisartán (80 mg/día) o a placebo, e incluyó a 2.118 pacientes diabéticos.[27] El ensayo clínico general no demostró la superioridad estadística del telmisartán frente al placebo en el criterio de valoración primario compuesto de mortalidad por ECV, IM, accidente cerebrovascular e ingreso hospitalario por IC (*hazard ratio* [HR], 0,92; intervalo de confianza [IC] al 95%, 0,81-1,05), con el cálculo puntual de un efecto totalmente neutro en el subconjunto de diabéticos. Las directrices de la ADA y la AHA han aprobado los ARA y los inhibidores de la ECA con grados similares de recomendación,[10,13,15] y reconocen las pruebas mucho más débiles de los ARA. Los inhibidores de la ECA deben ser los fármacos de primera elección con los ARA reservados para los pacientes con intolerancia a los inhibidores de la ECA, y no se deben combinar las dos clases de medicamentos.[10]

Bloqueantes de los canales del calcio

Los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos (p. ej.,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

amlodipino, felodipino, nitrendipino, nisoldipino) se toleran generalmente bien y disminuyen la PA de forma eficaz. Los análisis de datos de subconjuntos de diabéticos en ensayos clínicos con asignación al azar indican una magnitud del beneficio clínico en ECV similar o mayor que la observada en estudios de cohortes de pacientes no diabéticos.[27]

Diuréticos tiacídicos

Los problemas de efectos adversos sobre la glucemia y la trigliceridemia de la clase de medicamentos de los diuréticos tiacídicos, como la hidroclorotiacida, la clortalidona, la indapamida y la bendroflumetiacida, han dado lugar a un cierto grado de indecisión con respecto al uso de estos medicamentos en pacientes diabéticos. Sin embargo, los ensayos clínicos con asignación al azar de clortalidona e indapamida que incluían un número importante de pacientes diabéticos han demostrado de forma constante beneficios sobre la ECV. En un subanálisis del Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), los efectos sobre la ECV de la clortalidona comparada tanto con el lisinopril como con el amlodipino fueron similares en pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa en ayunas, a pesar de incrementos modestos, pero estadísticamente significativos, en la diabetes accidental asociada con el uso de clortalidona.[29] También, el uso de la indapamida combinada con el perindopril en el ensayo Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) de 11.140 pacientes diabéticos se asoció con resultados CV superiores.[30] Un metaanálisis de ensayos clínicos con asignación aleatoria apoya los beneficios de la clortalidona y la indapamida para el tratamiento de los pacientes diabéticos.[27] Dada la ausencia de datos de resultados con la hidroclorotiacida y la bendroflumetiacida, su uso no está recomendado para pacientes con o sin diabetes.[29]

β-bloqueantes

Los β-bloqueantes han caído en desuso en gran medida para su uso habitual como tratamiento antihipertensivo[31] y para los pacientes diabéticos. Los β-bloqueantes no ofrecen el beneficio de otros tipos de medicamentos probados, con algunos problemas de aumento del riesgo de un compuesto de enfermedad CV, accidente cerebrovascular e IC fundamentados en metaanálisis recientes.[27] Por tanto, el uso de β-bloqueantes debe estar limitado inicialmente a pacientes con IC sistólica (carvedilol, succinato de metoprolol o bisoprolol) y después de un IM. Los β-bloqueantes también pueden usarse para el tratamiento contra la angina y para el control de la frecuencia en la FA.

Resumen del tratamiento antihipertensivo

Cuatro clases de medicamentos antihipertensivos reducen el riesgo de ECV en pacientes diabéticos: inhibidores de la ECA, ARA, bloqueantes de los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

canales de calcio y diuréticos tiacídicos (específicamente, clortalidona, indapamida). Hay algunas pruebas de la eficacia de los β-bloqueantes, pero no tienen ventajas sobre los demás fármacos para el tratamiento de la hipertensión y su uso para el control de la PA debe estar reservado para pacientes que no alcanzan el objetivo o presentan intolerancia a combinaciones de las otras cuatro clases de medicamentos. Además, las pruebas respaldan un objetivo de PA al menos menor de 140/80 mmHg para todos los pacientes diabéticos, con un objetivo de PA sistólica más intensivo menor de 130 mmHg para los pacientes que puedan alcanzar ese objetivo sin efectos adversos excesivos.

Tratamiento antiagregante plaquetario

Ácido acetilsalicílico diario

La ADA y la AHA recomiendan el ácido acetilsalicílico diario (75-162 mg/día) en todos los pacientes diabéticos con una ECV establecida y para la prevención primaria en hombres diabéticos mayores de 50 años y en mujeres diabéticas mayores de 60 años con factores de riesgo de ECV adicionales (o más jóvenes en las que tienen riesgo prevalente de ECV).[13,15] Las directrices de ESC/EASD del año 2013 sobre el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria son más restrictivas y recomiendan la consideración del ácido acetilsalicílico diario solo para los pacientes con diabetes y con el mayor riesgo CV calculado.[10] Una base de prueba importante en el contexto de la modificación secundaria del riesgo de ECV respalda estas recomendaciones, pero un metaanálisis de prevención primaria con ácido acetilsalicílico en pacientes diabéticos no demostró beneficios estadísticamente significativos.[32] Se están realizando dos ensayos clínicos con asignación aleatoria para el estudio más detallado de la función del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria del riesgo de ECV en pacientes diabéticos, ASCEND (NCT00135226) y ACCEPT-D (ISRCTN48110081). Para pacientes en quienes está indicado el ácido acetilsalicílico, pero con alergia o intolerancia a este fármaco, se pueden considerar antagonistas del receptor $P2Y_{12}$, como clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.[13,15]

Tratamiento de la glucosa

Un total de 12 clases de medicamentos hipoglucemiantes están actualmente disponibles para la DM de tipo 2 (**tabla 7-3**), con mecanismos de acción complementarios, como el aumento del suministro de insulina endógena o exógena, la mejora de la acción de la insulina, la mejora del sistema de incretinas, el retraso de la absorción intestinal de hidratos de carbono o el aumento de la excreción urinaria de glucosa. Estos medicamentos a menudo se usan combinados, habitualmente dos o tres medicamentos, para reducir la hiperglucemia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tabla 7-3

Medicamentos hipoglucemiantes para la diabetes mellitus de tipo 2

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CLASE	COMPUESTO(S)	MECANISMO CELULAR	ACCIONES FISIOLÓGICAS PRINCIPALES	VENTAJAS	DESVENTAJAS	COSTE
Biguanidas	Metformina	Activa AMP-cinasa ¿Otro?	↓ Síntesis hepática de glucosa ¿Otras?	Experiencia extensa No ganancia de peso No hipoglucemia Probablemente ↓ episodios de ECV (UKPDS)	Efectos secundarios digestivos (diarrea, dolor abdominal) Riesgo de acidosis láctica (infrecuente) Deficiencia de vitamina B_{12} Contraindicaciones múltiples: ERC avanzada, acidosis, hipoxia, deshidratación, abuso de etanol, otras	Bajo
Sulfonilureas	*Segunda generación*: Gliburida (glibenclamida) Glipicida Gliclacida* Glimepirida	Cierra los canales de K_{ATP} de las membranas plasmáticas de las células β	↑ Secreción de insulina	Experiencia extensa ↓ Riesgo microvascular (UKPDS)	Hipoglucemia Ganancia de peso ¿Inhibe el precondicionamiento isquémico miocárdico? Vida media baja	Bajo
Meglitinidas (glinidas)	Repaglinida Nateglinida	Cierra los canales de K_{ATP} de las membranas plasmáticas de las células β	↑ Secreción de insulina	↓ Variaciones de la glucosa posprandial Flexibilidad del ajuste de dosis	Hipoglucemia Ganancia de peso ¿Inhibe el precondicionamiento isquémico miocárdico? Programación de dosis frecuentes	Alto
Tiazolidinedionas	Pioglitazona Rosiglitazona†	Activa el factor de transcripción nuclear PPAR-γ	↑ Sensibilidad a la insulina	Sin hipoglucemia Vida media larga ↑ C-HDL ↓ Triglicéridos (pioglitazona) ↓ Albuminuria ¿↓ Episodios de ECV (pioglitazona)?	Ganancia de peso Edema/insuficiencia cardíaca Fracturas óseas ↑ C-LDL (rosiglitazona) ¿↑ IM (metaanálisis, rosiglitazona)?	Moderado
Inhibidores de la α-glucosidasa‡	Acarbosa Miglitol Voglibosa*§	Inhiben la α-glucosidasa intestinal	Enlentece la digestión/absorción intestinal de hidratos de carbono	Sin hipoglucemia ↓ Variaciones de glucosa posprandial Sin efecto sistémico	Generalmente eficacia modesta sobre HbA_{1c} Efectos secundarios digestivos (flatulencia, diarrea) Programación de dosis frecuentes	Moderado
Inhibidores de DPP4	Vildagliptina* Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina	Inhiben la actividad de DDP4, con aumento de las concentraciones de incretinas activas (GLP-1, GIP)	↑ Secreción de insulina (dependiente de glucosa) ↓ Secreción de glucagón (dependiente de la glucosa)	Sin hipoglucemia Buena tolerancia	Generalmente eficacia modesta sobre HbA_{1c} Urticaria/angioedema ¿Pancreatitis? Posible ↑ insuficiencia cardíaca (saxagliptina; alogliptina)	Alto
Secuestradores de ácidos biliares‡	Colesevelam	Se une a los ácidos biliares en el intestino, lo que aumenta la síntesis hepática de ácidos biliares ¿Activación del receptor farnesoide (FXR) en el hígado?	Desconocido ¿↓ Síntesis hepática de glucosa? ¿↑ Concentraciones de incretinas?	Sin hipoglucemia ↓ C-LDL	Generalmente eficacia modesta sobre HbA_{1c} Estreñimiento ↑ Triglicéridos Puede que altere la absorción de otros medicamentos	Alto
Agonistas del receptor de dopamina 2‡	Bromocriptina (liberación rápida)§	Activa los receptores dopaminérgicos	Modula la regulación hipotalámica del metabolismo ↑ Sensibilidad a la insulina	No hipoglucemia ¿↓ Episodios de ECV (Cycloset Safety Trial)?	Generalmente eficacia modesta sobre HbA_{1c} Mareo/síncope Náuseas Fatiga Rinitis	Alto
Inhibidores	Dapagliflocina	Inhibe el SGLT2	Disminuye la	Eficaz en todos los	Cetoacidosis diabética	Alto

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de SGLT2	Canagliflocina Empagliflocina	en el túbulo contorneado proximal renal	reabsorción de glucosa, lo que provoca glucosuria	estadios de enfermedad Sin hipoglucemia Pérdida de peso Reducción de la presión arterial ↓ Albuminuria Riesgo reducido de mortalidad CV y de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (empagliflocina, canagliflocina) Riesgo reducido de progresión de la nefropatía diabética (empagliflocina, canagliflocina)	Infecciones genitourinarias Poliuria Depleción de volumen ↑ C-LDL ↓ TFGe reversible ¿Riesgo de fracturas (canagliflocina)? ¿Lesión renal aguda? ¿Amputaciones de dedos del pie (canagliflocina)?	
Agonistas del receptor GLP-1	Exenatida Exenatida (una vez por semana) Liraglutida Albiglutida Dulaglutida Lixisenatida	Activa los receptores GLP-1	↑ Secreción de insulina (dependiente de la glucosa) ↓ Secreción de glucagón (dependiente de la glucosa) Enlentece el vaciado gástrico ↑ Saciedad	Sin hipoglucemia Reducción de peso ↓ Factores de riesgo CV Riesgo de mortalidad CV y de ECAM (liraglutida) reducido Riesgo de progresión a macroalbuminuria (liraglutida) reducido	Efectos secundarios digestivos (náuseas/vómitos) ↑ Frecuencia cardíaca ¿Pancreatitis aguda? ¿Riesgo de mitogenicidad/tumores? Inyectable Necesidades de formación	Alto
Amilomiméticos‡	Pramlintida§	Activa los receptores de amilina	↓ Secreción de glucagón Enlentece el vaciado gástrico ↑ Saciedad	↓ Variaciones de glucosa posprandial Reducción de peso	Generalmente eficacia sobre HbA_{1c} modesta Efectos secundarios digestivos (náuseas/vómitos) Hipoglucemia a menos que se reduzcan simultáneamente las dosis de insulina Inyectable Necesidades de formación Programación de dosis frecuentes	Alto
Insulinas	Humana NPH Humana regular Lispro Aspart Glulisina Glargina Detemir Degludec Premezclada (varios tipos)	Activa los receptores de insulina	↑ Eliminación de glucosa ↓ Síntesis hepática de glucosa	Eficacia universal Eficacia teóricamente ilimitada ↓ Riesgo microvascular (UKPDS)	Hipoglucemia Ganancia de peso ¿Riesgo de mitogenicidad/tumores? Inyectable Necesidades de formación «Estigma» (para los pacientes)	Variable¶

AMP, monofosfato de adenosina; *C-HDL,* colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *C-LDL,* colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; *DPP4,* dipeptidil peptidasa 4; *ECAM,* episodio cardiovascular adverso mayor; *ECV,* enfermedad cardiovascular; *ERC,* enfermedad renal crónica; *GIP,* polipéptido inhibidor gástrico; *GLP-1,* proteína similar al glucagón 1; *IM,* infarto de miocardio; *SGLT2,* cotransportador 2 de sodio-glucosa; *TFGe,* tasa de filtración glomerular estimada.

UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study.

* No autorizado en EE. UU.

† Prescripción muy restringida en EE. UU.; suspendido en Europa.

‡ Uso limitado en EE. UU./Europa.

§ No autorizado en Europa.

¶ Depende del tipo (análogos > insulinas humanas) y la dosis.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Modificado y actualizado de Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach—update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:141.

Efectos cardiovasculares de determinados medicamentos antidiabéticos

Hasta 2008, la aprobación de medicamentos antidiabéticos dependía casi exclusivamente de las pruebas de disminución de la glucosa, sin necesidad de la comprobación de su eficacia sobre los desenlaces clínicos.[33] El escenario regulador de los medicamentos antidiabéticos ha sufrido cambios importantes recientemente, como que ahora se debe demostrar en todos los fármacos hipoglucemiantes márgenes determinados de seguridad CV para lograr su aprobación por el regulador. Esto ha conducido a una rápida proliferación de ensayos clínicos sobre desenlaces CV de los fármacos hipoglucemiantes, algunos finalizados recientemente, pero muchos otros en curso (**tabla 7-4** y **fig. 7-8**). En este contexto, los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia netas en las ECV de estos medicamentos han sido bastante limitados, y las estrategias actuales de tratamiento y la mayor parte de las directrices se fundamentan en los beneficios sobre la enfermedad microvascular demostrados solo mediante el control de la glucosa.[14,15]

Tabla 7-4

Resumen de ensayos clínicos de resultados cardiovasculares de medicamentos para la diabetes de tipo 2 finalizados y en curso

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ENSAYO CLÍNICO	FÁRMACO*	PACIENTES (*n*)	ESTADIO	NCT
Ensayos finalizados				
SAVOR-TIMI 53[45]	Saxagliptina	16.492	Finalizado	NCT01107886
EXAMINE[46]	Alogliptina	5.380	Finalizado	NCT00968708
TECOS[48]	Sitagliptina	14.671	Finalizado	NCT00790205
ELIXA[51]	Lixisenatida	6.068	Finalizado	NCT01147250
EMPA-REG OUTCOME[54]	Empagliflocina	12.500	Finalizado	NCT01131676
LEADER[52]	Liraglutida	9.340	Finalizado	NCT01179048
SUSTAIN 6[53]	Semaglutida	3.299	Finalizado	NCT01720446
CANVAS[58a]	Canagliflocina	4.330	Finalizado	NCT01032629
EXSCEL[52a]	Exenatida LAR	14.752	Iniciado 6/2010	NCT01144338
CV Outcomes-ITCA 650	Exenatida ITCA 650	4.156	Iniciado 1/2012	NCT01455896
DEVOTE[44a]	Insulina degludec	7.637	Iniciado 10/2013	NCT01959529
CANVAS-R[58a]	Canagliflocina	5.812	Iniciado 1/2014	NCT01989754
Ensayos clínicos en curso				
CAROLINA	Linagliptina frente a glimepirida	6.000	Iniciado 10/2010	NCT01243424
REWIND	Dulaglutida	9.600	Iniciado 7/2011	NCT01394952
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflocina	17.160	Iniciado 4/2013	NCT01730534
CARMELINA	Linagliptina	6.980	Iniciado 7/2013	NCT01897532
VERTIS	Ertugliflocina	3.900	Iniciado 11/2013	NCT01986881
CREDENCE	Canagliflocina	3.627	Iniciado 2/2014	NCT02065791

NCT, National Clinical Trial [número de registro].

* Todos frente a placebo, excepto donde se señala.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

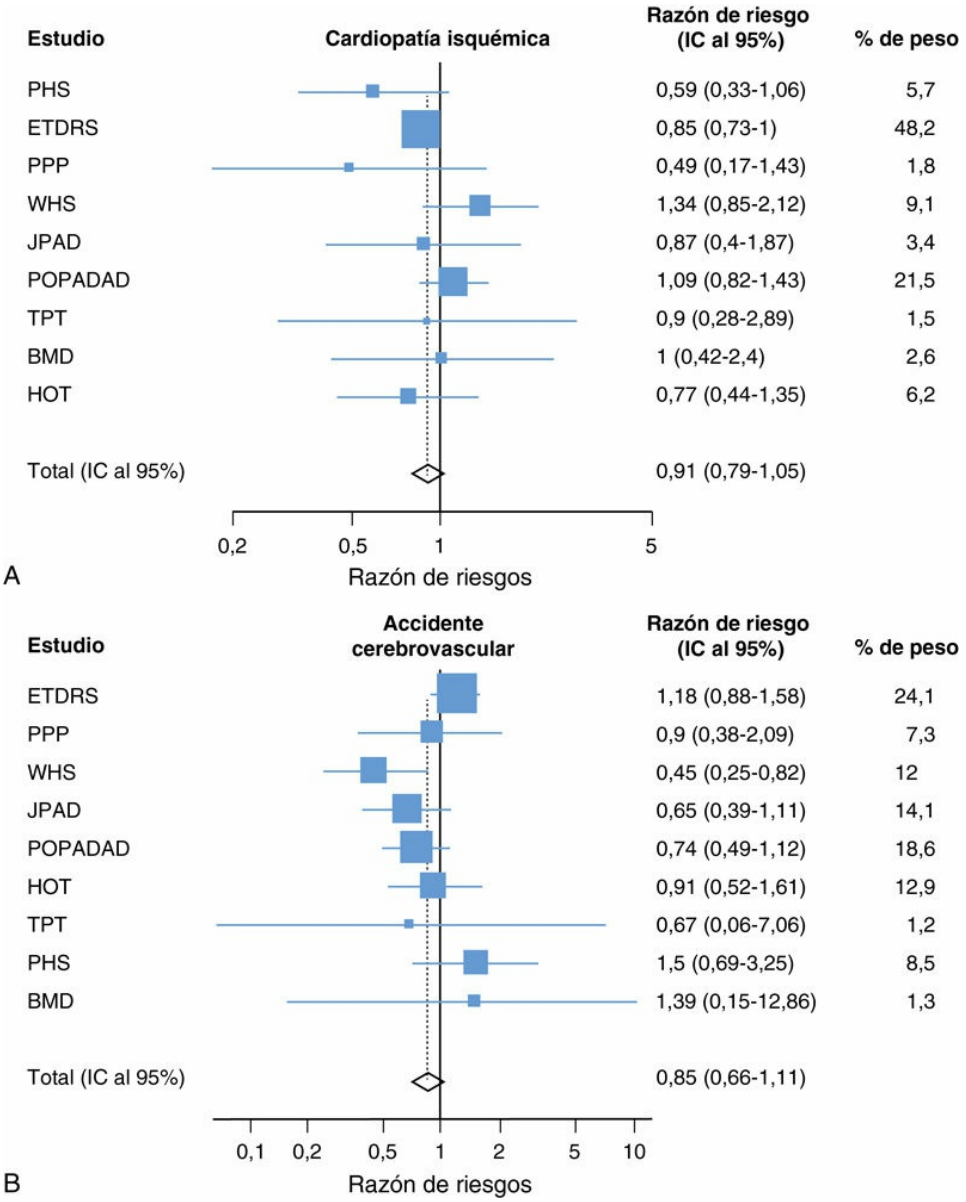


FIGURA 7-8 Metaanálisis de ensayos clínicos que estudian los efectos del ácido acetilsalicílico sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos. **A.** Efecto del ácido acetilsalicílico sobre los episodios de cardiopatía isquémica. Pruebas de heterogeneidad: $\chi^2 = 8,71$; $P = 0,367$; $I^2 = 8,2\%$. **B.** Efecto del ácido acetilsalicílico sobre el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos. Pruebas de heterogeneidad: $\chi^2 = 12,48$; $P = 0,131$; $I^2 = 35,9\%$. *BMD,* British Medical Doctors; *ETDRS,* Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; *HOT,* Hypertension Optimal Treatment; *JPAD,* Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes; *PHS,* Physicians' Health Study; *POPADAD,* Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; *PPP,* Primary Prevention Project; *TPT,* Thrombosis Prevention Trial; *WHS,* Women's Health Study. (Tomado de Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010;121:2694.)

Metformina

La metformina, de la clase de las biguanidas, probablemente reduce la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

glucemia principalmente a través de la disminución de la síntesis hepática de glucosa y mediante cierta mejora de la sensibilidad periférica a la insulina.[30] Datos recientes indican que la metformina estimula la liberación de hormonas incretinas (p. ej., proteína similar al glucagón [GLP] 1, polipéptido inhibidor gástrico [GIP]) por el intestino delgado, lo que aumenta la secreción de insulina endógena. Además, la metformina se asocia con una modesta disminución del peso, efectos favorables sobre las concentraciones de lípidos, disminución de los marcadores inflamatorios, mejora de los perfiles de coagulación y bajo riesgo de hipoglucemia. En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) sobre diversas estrategias para la reducción de la glucosa en una población de pacientes recién diagnosticados de DM de tipo 2, los pacientes con sobrepeso en el inicio del estudio fueron asignados al azar a una política de control de la glucosa más intensiva con metformina frente a la atención habitual. Los tratados con metformina tuvieron resultados estadísticamente superiores en todos los criterios de valoración finales relacionados con la diabetes (RRR, 32%; IC al 95%, 13-47%), mortalidad relacionada con la diabetes (RRR, 42%; IC al 95%, 9-63%), y mortalidad por todas las causas (RRR, 36%; IC al 95%, 9-55%).[30] Un segundo ensayo clínico, el estudio HOME, asignó al azar a 390 pacientes con DM de tipo 2 tratados con insulina a recibir metformina frente a placebo.[30] El efecto sobre el criterio de valoración compuesto primario, que incluyó las complicaciones micro- y macrovasculares, resultó neutral. Sin embargo, los resultados secundarios de episodios CV adversos importantes fueron menores en el grupo de metformina (RRR, 39%, IC al 95%, 6-60%), de magnitud similar a las reducciones del riesgo macrovascular observadas en el UKPDS. Dado el pequeño tamaño relativo y los escasos episodios CV para el análisis en estos dos ensayos clínicos, la eficacia CV de la metformina sigue siendo desconocida.

Los problemas sobre la posibilidad de que la metformina provoque acidosis láctica retrasaron su aprobación regulatoria y aceptación clínica en EE. UU., como resultado de observaciones previas con otra biguanida, fenformina, que provocaba claramente acidosis láctica y que fue retirada del mercado por este motivo. En respuesta a este problema, la metformina ha estado contraindicada para su uso en pacientes con función renal alterada, durante 48-72 h después de la administración de contrastes yodados y en la IC inestable. A pesar del amplio uso global de la metformina durante más de cinco décadas, sin embargo, y de una sustancial base de datos agregados de ensayos clínicos de comparación, no ha surgido ningún signo convincente de aumento de la acidosis láctica con metformina.[34,35] Dada la ausencia de datos que apoyen el problema de la acidosis láctica con metformina, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense suprimió en el año 2006 la advertencia del prospecto del producto para su uso en pacientes con IC. Más recientemente, la FDA ajustó también las directrices para la prescripción de productos con metformina con respecto a las contraindicaciones renales.[36] Anteriormente contraindicada con una creatinina sérica mayor o igual en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hombres de 1,5 mg/dl o en mujeres de 1,4 mg/dl, las recomendaciones actualizadas permiten su uso en casos de enfermedad renal crónica (ERC) estable leve a moderada. Los nuevos puntos de corte se basan en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en lugar de en la creatinina sérica. Se permite actualmente el tratamiento con metformina con TFGe menores de 60 ml/min/1,73 m^2, con revaluación de su seguridad en pacientes que están tomando metformina con una TFGe menor de 45 ml/min/1,73 m^2, y está contraindicada o hay que detener su administración si la TFGe es inferior a 30 ml/min/1,73 m^2. Estos cambios deben permitir el empleo de esta medicación eficaz, segura y económica a cientos de miles de pacientes solamente en EE. UU. En cuanto a las recomendaciones tras la administración de contraste yodado, la metformina no tiene por qué ser interrumpida si la TFGe es superior a 60 ml/min/1,73 m^2, pero debe suspenderse en pacientes cuya función renal está por debajo de este valor hasta que pueda documentarse la ausencia de disminución de la función renal.

Fundamentado en la seguridad, la tolerancia y el bajo riesgo de hipoglucemia, los datos de desenlaces clínicos CV y el coste relativamente bajo de la formulación genérica, la metformina se considera ampliamente como el fármaco de primera línea para la DM de tipo 2 en ausencia de contraindicaciones o intolerancia.[14,15] La metformina es el único medicamento antidiabético oral cuya continuación es recomendada sistemáticamente junto con el tratamiento con insulina.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas, en uso clínico desde 1950, son los medicamentos antidiabéticos orales más antiguos. Disminuyen la glucosa mediante el aumento de la liberación de insulina a través de la inhibición de los canales de potasio (K_{ATP}) dependientes de trifosfato de adenosina (ATP) de las células β pancreáticas. Aunque las sulfonilureas son habitualmente bien toleradas y son relativamente potentes, su uso provoca la tasa más elevada de hipoglucemias de cualquier otro fármaco antidiabético oral disponible. También están relacionadas con el aumento de peso. Aunque la tolbutamida, una sulfonilurea de primera generación, aumentó la mortalidad CV y por todas las causas en un ensayo clínico con asignación al azar inicial, no han surgido señales de estos efectos adversos sobre la seguridad CV de ensayos clínicos con asignación al azar posteriores llevados a cabo con sulfonilureas de segunda y tercera generación.[30] Basándose en la amplia experiencia clínica, la disponibilidad de genéricos de bajo coste y la eficacia del control de la glucosa demostrada en varios ensayos clínicos, las sulfonilureas constituyen una categoría de fármacos de segunda línea (después de la metformina) para el tratamiento de la DM de tipo 2.[14]

Los problemas persisten, sin embargo, sobre el uso de las sulfonilureas en cohortes de ECV, impulsado por su aumento de peso asociado, por el aumento del riesgo de hipoglucemia y, por tanto, de la estimulación del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sistema de respuesta al estrés adrenérgico con posibles efectos adversos sobre las ECV, y la posibilidad de que estos fármacos inhiban el llamado precondicionamiento isquémico a través del bloqueo de los canales miocárdicos de K_{ATP}. En modelos animales de IM, la activación de los canales miocárdicos de K_{ATP} reduce el tamaño del infarto, un efecto llamado *precondicionamiento isquémico* que es bloqueado por las sulfonilureas. La relevancia de estas observaciones en humanos sigue siendo poco conocida, pero este efecto de bloqueo es una posible explicación del aumento de la tasa de casos de IM mortales observada en los pacientes tratados de forma más intensiva en el ensayo clínico ACCORD –una hipótesis que no ha sido comprobada a causa de la capacidad limitada para el análisis de los resultados en función de la asignación de fármacos en este ensayo clínico–.[30] Las observaciones del estudio UKPDS rebaten la probabilidad de este efecto, porque una política de control intensivo de la glucosa con dos sulfonilureas diferentes, clorpropamida y glibenclamida (gliburida en EE. UU.), dieron lugar a desenlaces de IM y mortalidad CV similares a los tratados con insulina, metformina y el tratamiento habitual (dieta).[30]

Fundamentado en estos problemas, se han desarrollado sulfonilureas relativamente específicas de los canales pancreáticos de K_{ATP} (p. ej., glimepirida), aunque ningún ensayo clínico sobre desenlaces CV ha evaluado todavía la seguridad CV y la eficacia de estos nuevos miembros de la clase. Sin embargo, datos observacionales más recientes de un registro nacional danés apoyan la inquietud actual con respecto a los efectos de las sulfonilureas sobre la mortalidad CV y por todas las causas. El aumento de la probabilidad con significado estadístico después del ajuste multivariante y de propensión se asoció con todas las sulfonilureas estudiadas comparadas con metformina. Entre estas se encontraba la glimepirida específica del páncreas, pero no gliclacida, que no se asoció a ninguna señal de mortalidad, pero no está aprobada por la FDA.[37] Datos de otros estudios observacionales son inconstantes,[38-40] y algunos encuentran una asociación con resultados CV adversos.

Esta posible discordancia entre la seguridad aparente de las sulfonilureas cuando se estudia en ensayos clínicos con asignación al azar frente a su posible riesgo que surge en estudios observacionales tiene dos explicaciones destacadas. En primer lugar, los estudios observacionales podrían ser incorrectos, sus hallazgos podrían verse influenciados por factores de confusión no evaluables en los conjuntos de datos, la indicación más importante. Alternativamente, bajo la observación detallada de los ensayos clínicos, los fármacos podrían ser seguros, peros sus posibles daños podrían surgir solamente cuando se utilizan en el contexto de la práctica general. El ensayo clínico sobre resultados CV en curso CAROLINA (NCT01243424), que compara el inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) linagliptina con glimepirida, puede arrojar más luz sobre este tema.[41]

Tiazolidinedionas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las tiazolidinedionas (p. ej., rosiglitazona, pioglitazona) disminuyen los valores de glucosa en la DM de tipo 2 mediante el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejidos diana y la inducción de una amplia variedad de efectos no glucémicos mediados por la activación del receptor nuclear PPAR-γ, como algunos efectos favorables sobre marcadores intermedios de ECV y de riesgo de ECV. Esto condujo a un interés mucho más precoz sobre sus efectos sobre la mortalidad y la morbilidad por ECV.[14] El Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (el estudio PROactive) fue el primer ensayo clínico con asignación aleatoria diseñado para la evaluación del efecto de la medicación hipoglucemiante sobre los resultados clínicos CV. El tratamiento con pioglitazona produjo una RRR del 16% significativa para el criterio de valoración compuesto secundario prioritario de episodio CV adverso mayor (ECAM) de mortalidad por todas las causas, IM no mortal y accidente cerebrovascular en comparación con placebo en pacientes con DM de tipo 2 y ECV prevalente en el comienzo del estudio, tratados durante un período de seguimiento de 34,5 meses, aunque el efecto sobre el criterio de valoración primario no alcanzó significado estadístico.[30] Estos datos se consideró que generaban hipótesis debido a que no se alcanzó el criterio de valoración primario. Más recientemente, en un estudio de 4,5 años que incluyó a pacientes con resistencia a la insulina, pero sin diabetes, que tuvieron un accidente cerebrovascular reciente o un accidente isquémico transitorio (AIT), la pioglitazona frente a placebo se asoció con una RRR del 24% de accidente cerebrovascular recidivante o IM (HR, 0,76; IC al 95%, 0,62-0,93).[42] Estos datos, ciertamente en pacientes sin diabetes, apoyan los hallazgos de ECAM del estudio PROactive original. En IRIS, la pioglitazona se relacionó con una reducción del 52% del riesgo de desarrollo de diabetes (HR, 0,48; IC al 95%, 0,33-0,69).[43] La pioglitazona es el único fármaco con el que se demuestra la reducción del riesgo CV y la prevención de la diabetes en el mismo ensayo clínico, aunque se desconoce si estos efectos están necesariamente unidos.

Por el contrario, en un momento se sospechó que la rosiglitazona aumentaba el riesgo de ECV –específicamente el riesgo de IM–.[14] Estos datos de un controvertido metaanálisis de datos en fase 2 y 3 llevaron inicialmente a restricciones importantes en el prospecto del producto para su uso en EE. UU. y a la retirada de la rosiglitazona del mercado en otros lugares. Sin embargo, el ensayo clínico abierto con asignación aleatoria RECORD sobre desenlaces CV demostró un efecto neutral de la rosiglitazona sobre los desenlaces CV en pacientes de alto riesgo que tomaban metformina o sulfonilureas. El prospecto de la rosiglitazona se ha actualizado con este hallazgo, pero el medicamento se utiliza con poca frecuencia.

Tanto la rosiglitazona como la pioglitazona aumentan el riesgo de edema periférico, con un pequeño, pero constante, aumento del riesgo de IC de nueva aparición o de su empeoramiento. Basándose en esto, los prospectos de ambas advierten contra su empleo en pacientes con IC, está contraindicado su inicio en pacientes con IC de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), y se ha realizado una advertencia contra su empleo en cualquier

booksmedicos.org

booksmedicos.org

paciente con IC. Aunque el mecanismo del aumento observado del edema y de la IC se desconoce, parece ser el resultado principalmente del aumento de la recuperación de sodio renal y de la expansión del volumen plasmático, sin pruebas hasta la fecha de los efectos nocivos cardíacos de estos fármacos. En IRIS, los desenlaces de IC no fueron diferentes entre los dos grupos con asignación aleatoria, lo que probablemente refleja que la IC fue motivo de exclusión del ensayo clínico y de los protocolos del mismo, ya que se redujo la dosis de fármaco en estudio si se producían edemas relevantes o ganancia de peso excesiva.[42]

Insulina

Los beneficios propuestos de la insulina sobre la ECV proceden de ensayos clínicos de DM de tipos 1 y 2, pero todos estos estudios tienen una potencia estadística limitada para valorar tales efectos. Más recientemente, los resultados proceden del ensayo clínico ORIGIN.[44] Este estudio asignó al azar a 12.537 pacientes con factores de riesgo CV y alteración de la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes de tipo 2 prevalente al tratamiento con insulina glargina o al tratamiento de la atención estándar, con dos criterios de valoración primarios del ensayo clínico: 1) IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o mortalidad por causa CV, y 2) estos episodios más revascularización o ingreso hospitalario por IC. Después de una mediana de seguimiento de 6,2 años, no se encontraron diferencias entre los grupos de insulina glargina y de placebo en la tasa del primer criterio de valoración coprincipal (2,94 frente a 2,85 episodios por 100 pacientes/año; $P = 0,63$) o del segundo criterio de valoración coprincipal (5,52 frente a 5,28 por 100 pacientes/año, $P = 0,27$). Aunque ORIGEN no demostró la superioridad de la insulina glargina, los criterios de valoración coprincipales tuvieron estimaciones del efecto puntuales de 1,02 y 1,04, respectivamente, ambas con un límite de confianza superior de 1,11 –dentro del estándar regulatorio actual del límite de confianza superior de menos de 1,3 para demostrar la seguridad CV de los medicamentos para bajar la glucosa–. Como era de esperar, el uso de insulina se asoció con más hipoglucemias y aumento de peso. Solo un ensayo clínico ha evaluado los resultados CV entre dos tipos diferentes de insulinas basales. En el estudio DEVOTE se asignaron al azar 7.637 pacientes con DMT2 a insulina degludec o insulina glargina.[44a] La incidencia del criterio de valoración primario de ECAM resultó similar con un 8,5 frente a un 9,3% (HR, 0,91; IC al 95%, 0,78-1,06). Un número menor de pacientes que usaron degludec, sin embargo, experimentaron hipoglucemia grave (4,9 frente a 6,6%; tasa de frecuencia, 0,6; $P < 0,001$).

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)

Los inhibidores de la DPP4 inhiben de forma selectiva las acciones de la dipeptidil peptidasa 4, una enzima circulante que escinde las hormonas incretinas endógenas proteína similar al glucagón (GLP) 1 y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), que estimulan la secreción de insulina de acuerdo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

con la glucosa y/o inhiben la liberación de glucagón. La inhibición de la DDP4 potencia, por tanto, la acción de GLP-1 y GIP, y reduce las concentraciones de glucosa. Cuatro inhibidores de la DPP –saxagliptina, alogliptina, sitagliptina y linagliptina– han sido aprobados para uso clínico en EE. UU., con un quinto fármaco (vildagliptina) aprobado en otro lugar. Todos estos se administran como un comprimido diario, con una modesta potencia sobre la disminución de la glucosa y con las ventajas clínicas de los efectos neutrales sobre el peso y el bajo riesgo de hipoglucemia.

Los ensayos clínicos de resultados CV con asignación al azar de estos inhibidores de la DPP4 han finalizado, con dos ensayos clínicos diferentes en curso (**fig. 7-9; v. también tabla 7-4**). En el ensayo clínico Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53, 16.492 pacientes con diabetes de tipo 2 y con mayor riesgo de enfermedad CV ateroesclerótica recibieron al azar tratamiento de forma ciega con saxagliptina 5 mg/día (o 2,5 mg/día en pacientes con TFGe ≤ 50 ml/min/1,73 m^2) frente a placebo.[45] La saxagliptina no tuvo ningún efecto sobre el criterio de valoración primario compuesto de mortalidad CV, IM y el accidente cerebrovascular isquémico (HR, 1; IC al 95%, 0,89-1,12), pero aumentó inesperadamente los ingresos hospitalarios por IC (HR, 1,27; IC al 95%, 1,07-1,51), una observación que se sigue conociendo poco y necesita más estudios y valoración en los otros ensayos clínicos de evaluación de resultados de los inhibidores de la DPP4.

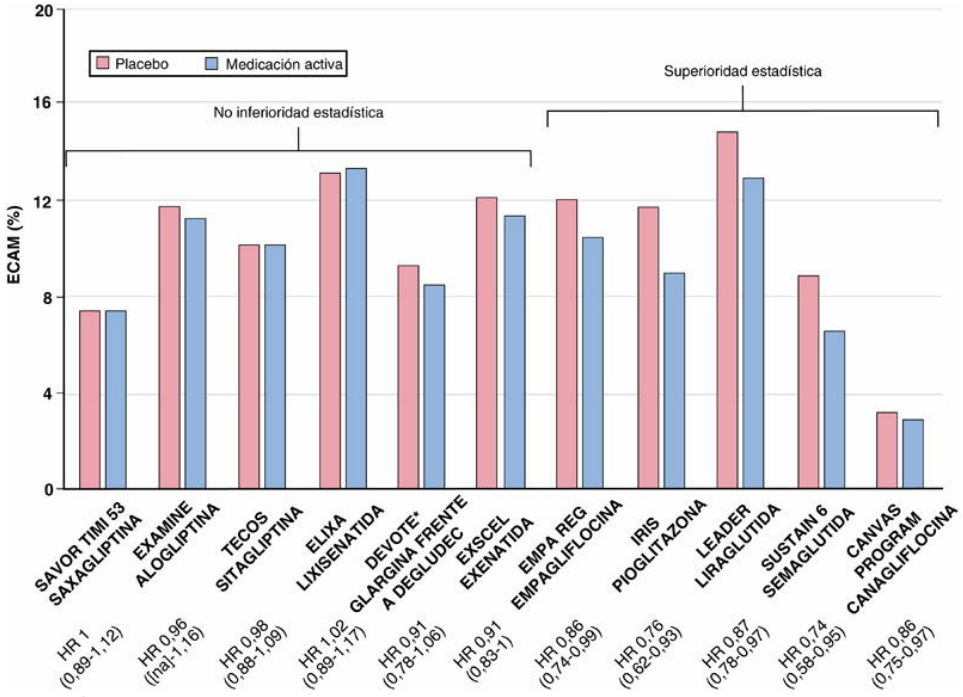


FIGURA 7-9 Resumen de los resultados de desenlaces cardiovasculares compuestos primarios de los ensayos clínicos finalizados de tratamientos antihiperglucémicos publicados hasta la actualidad. *Ensayo clínico controlado activo. Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR TIMI 53);[45] Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care (EXAMINE);[46,47] Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS);[48] Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA);[51] Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA REG);[54] Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS);[42] Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER);[52] Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL);[52a] Degludec Cardiovascular Outcomes Trial (DEVOTE);[44a] Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes-6 (SUSTAIN 6);[53] Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS).[58a] *ECAM,* episodios cardiovasculares adversos mayores, que abarcan la combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en todos los ensayos clínicos; también comprenden el ingreso hospitalario por angina inestable en el TECOS y el ELIXA.

En el ensayo clínico Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE), 5.380 pacientes con diabetes de tipo 2 y un episodio de SCA reciente fueron asignados aleatoriamente a tratamiento ciego con alogliptina frente a placebo.[46] La alogliptina no tuvo efecto sobre el criterio de valoración primario compuesto de mortalidad CV, IM y accidente cerebrovascular (HR, 0,96, límite superior de confianza del 97,5%, 1,16). En un informe posterior, los ingresos hospitalarios por IC como el primer episodio de una ampliación compuesta de ECAM que incluía la IC tuvieron una incidencia similar en pacientes asignados al grupo de alogliptina que al del placebo (HR, 1,07; IC al 95%, 0,79-1,46); sin embargo, los ingresos hospitalarios por IC fueron más frecuentes y con significado estadístico en pacientes tratados con alogliptina sin IC prevalente en el inicio del ensayo (HR, 1,76; IC al 95%, 1,07-2,9).[47]

En el Trial Examining Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) fueron evaluados los efectos CV de la sitagliptina frente a placebo en 14.671 en pacientes con DM de tipo 2 y EVA prevalente.[48] La sitagliptina no tuvo ningún efecto sobre el criterio de valoración primario compuesto de mortalidad CV, IM, ictus e ingreso hospitalario por angina inestable (HR, 0,98; IC al 95%, 0,88-1,09). A diferencia de los estudios SAVOR y EXAMINE, el grupo de sitagliptina no experimentó aumento de las tasas de ingresos hospitalarios por IC (HR, 1; IC al 95%, 0,83-1,2) en los subgrupos con o sin IC al inicio del estudio.[49]

Cuando se agruparon los datos de estos tres ensayos de resultados CV, el cociente de riesgo de ingreso hospitalario por IC con tratamiento activo fue de 1,15 (0,98 a 1,34), principalmente impulsado por los resultados de SAVOR-TIMI 53.[49] En un metaanálisis con inclusión de 84 ensayos de inhibición de la DPP-4, el riesgo global de ingreso hospitalario por IC fue mayor en los pacientes asignados al azar a un inhibidor de DPP4 comparado con placebo o con un comparador activo (razón de posibilidades [OR, *odds ratio*], 1,19; IC al 95%, 1,03-1,37). En un estudio observacional con participación de casi 60.000

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pacientes con DM de tipo 2 y con un período de seguimiento medio de 2,4 años, el uso de inhibidores de la DPP4 no se relacionó con un aumento de IC ($OR_{ajustada}$, 0,88; IC al 95%, 0,63-1,22).[50] Fundamentándose en los datos de los ensayos clínicos con asignación aleatoria, la FDA, en febrero de 2016, añadió una advertencia de IC en los prospectos de prescripción de la saxagliptina y la alogliptina, pero no de la sitagliptina, ni del nuevo inhibidor de la DPP-4, que no ha publicado sus ensayos clínicos sobre resultados CV, la linagliptina. La advertencia establece que los prescriptores deben considerar la suspensión de los medicamentos si los pacientes desarrollan IC durante el tratamiento. En resumen, los inhibidores de la DDP-4 en ensayos clínicos de relativamente corto plazo parecen neutrales en cuanto a los efectos sobre los resultados CV (**v. fig. 7-9**), con cierto problema acerca de un modesto aumento en las tasas de ingreso hospitalario por IC de al menos dos inhibidores de la DPP-4, la saxagliptina y la alogliptina.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP) 1

Los agonistas del receptor (AR) GLP-1 son fármacos inyectables que potencian el sistema de las incretinas.[30] Las hormonas incretinas GLP-1 y GIP son hormonas neuroendocrinas secretadas por el intestino en respuesta a la ingestión de alimentos. Tienen efectos variables sobre el metabolismo de la glucosa, entre los que se encuentran la estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, la supresión del glucagón (también de una manera dependiente de la glucosa), el enlentecimiento de la velocidad de vaciamiento gástrico y el aumento de la sensación de saciedad. Entre los beneficios terapéuticos de los AR GLP-1, además de la disminución de la glucosa, están la pérdida de peso (en general, 3-4 kg), y una modesta mejoría de la PA y de los perfiles de lípidos. No aumentan el riesgo de hipoglucemia a menos que se utilicen con otros fármacos que aumenten el riesgo (p. ej., sulfonilureas, insulina).

En el primer ensayo clínico de resultados CV con AR GLP-1, el Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA), se estudió la lixisenatida en 6.068 pacientes con SCA reciente, y se descubrió que era neutral con respecto al criterio de valoración compuesto primario de ECAM (HR, 1,02; IC al 95%, 0,89-1,17).[51] Sin embargo, en el segundo ensayo de resultados CV de esta clase publicado, Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER),[52] la liraglutida redujo la mortalidad CV, los IM y los accidentes cerebrovasculares un 13% (HR, 0,87; IC al 95%, 0,78-0,97), con resultados direccionales compatibles de mortalidad CV (HR, 0,78; IC al 95%, 0,66-0,93), IM no mortal (HR, 0,88; IC al 95%, 0,75-1,03) y accidente cerebrovascular (HR, 0,89; IC al 95%, 0,72-1,11) (**v. fig. 7-9**). No hubo diferencia en los ingresos hospitalarios por IC. En EXSCEL, la exenatida una vez a la semana resultó neutral para ECAM (HR, 0,91; IC al 95%, 0,83-1, $p = 0,061$ para la superioridad), aunque la adherencia al estudio del medicamento fue menor que en la mayor parte de los estudios y probablemente redujo la potencia del ensayo clínico para la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

detección de beneficios.[52a] Cabe señalar que la mortalidad por todas las causas se redujo en el grupo de tratamiento activo en este ensayo clínico (HR, 0,86; 0,77-0,91, $p = 0,016$).

Se están investigando los resultados CV de otros AR GLP-1, como la albiglutida y la dulaglutida. La semaglutida es un AR GLP-1 experimental que se administra una vez por semana cuyo ensayo clínico de resultados CV, el SUSTAIN 6, demostró una disminución significativa de la mortalidad CV, IM no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en pacientes que recibían semaglutida comparados con los que recibían placebo.[53]

Inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2)

Los inhibidores de SGLT2, la clase más nueva de fármacos antidiabéticos, bloquean el receptor SGLT2 en el túbulo proximal renal, lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa, así como la de sodio. Este efecto provoca no solamente la reducción de la glucosa, sino también reducciones ligeras del peso corporal (aproximadamente 2 kg) y la PA (aproximadamente 4/2 mmHg). El primer ensayo clínico de resultados CV finalizado que evalúa el efecto de un inhibidor de SGLT2, EMPA-REG OUTCOME, estudió si la empagliflocina en comparación con el placebo influye en la incidencia de episodios CV.[54] El estudio incluyó a una población de alto riesgo de pacientes con DM de tipo 2 y EVA prevalente. Se inscribieron 7.020 pacientes con diabetes de larga duración (57% durante > 10 años) con un seguimiento medio de 3,1 años; el 75% de los pacientes tenían enfermedad arterial coronaria (EAC), el 46% tenían IM previo y aproximadamente el 10% tenían antecedentes de IC. La población de pacientes en EMPA-REG OUTCOME estaba muy bien tratada al inicio del estudio, y más del 75% recibían una estatina, más del 95% recibían tratamiento con antihipertensivos y aproximadamente el 90% tomaban fármacos anticoagulantes/antiagregantes. Estos tratamientos basados en la evidencia provocaron un buen manejo del factor de riesgo, con una media de PA de 135/77 mmHg y un C-LDL medio de 85 mg/dl. El ensayo demostró una reducción significativa del 14% del criterio de valoración primario compuesto de mortalidad CV, IM no mortal y accidente cerebrovascular no mortal (HR, 0,86; IC al 95%, 0,74-0,99) (**v. fig. 7-9**). Una reducción del 38% en la mortalidad CV (5,9 frente al 3,7%; HR, 0,62; IC al 95%, 0,49-0,77) dio lugar a este resultado, que se traduce en un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 39 durante 3,1 años para prevenir un fallecimiento de causa CV. Además, la empagliflocina redujo significativamente los ingresos hospitalarios por IC en un 35% (HR 0,65; IC al 95%, 0,5-0,85). La mortalidad por todas las causas se redujo en un 32% (HR, 0,68; IC al 95%, 0,57-0,8). El beneficio sobre la IC parecía extenderse a aquellos con y sin IC previa, lo que señala que la empagliflocina podría prevenir no solamente el deterioro clínico de IC sino también su incidencia.[55] En este sentido, el ESC ha aprobado la consideración de la empagliflocina como tratamiento preventivo de la IC en pacientes con DM de tipo 2 en su último conjunto de directrices.[56]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las curvas de episodios para ambos resultados de mortalidad CV e ingreso hospitalario por IC fueron divergentes pronto durante las primeras semanas del EMPA-REG OUTCOME. Junto con el efecto no significativo de la empagliflocina sobre IM, ictus o angina inestable, esto indica que los beneficios de la empagliflocina no dependen de los efectos sobre la ateroesclerosis, sino que pueden ocurrir a través de efectos hemodinámicos relacionados con su mecanismo de acción diurético y de otros efectos sobre la hemodinámica glomerular.[7,57,58] Esta hipótesis es objeto de intensa investigación para comprender los sorprendentes efectos de este inhibidor de SGLT2, el primer fármaco con el que se demuestra realmente un claro beneficio CV en pacientes de alto riesgo CV con diabetes.

En el segundo ensayo clínico de resultados CV de un inhibidor de SGLT2 publicado, el programa CANVAS, se asignó aleatoriamente a 10.142 pacientes diabéticos de tipo 2 con alto riesgo CV a canagliflocina o placebo.[58a] Alrededor de dos tercios tenían ECV establecida, mientras que aproximadamente un tercio tenían factores de riesgo solamente. El grupo de canagliflocina presentó reducciones del riesgo casi idénticas que el observado en los pacientes del EMPA-REG OUTCOME por ECAM (HR, 0,86; IC al 95%, 0,75-0,97), ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (HR, 0,67; IC al 95%, 0,52-0,87) y progresión de la ERC (HR, 0,6; IC al 95%, 0,47-0,77). En cuanto a los componentes de ECAM, todos los HR fueron < 1, pero ninguno alcanzó significación estadística. En concreto, la estimación puntual de la mortalidad CV (HR, 0,87; IC al 95%, 0,72-1,06) no se acercó a la reducción importante observada en EMPA-REG OUTCOME. Además, se encontraron dos efectos de la canagliflocina opuestos en CANVAS: una duplicación del riesgo de amputación de miembros inferiores (HR, 1,97; IC al 95%, 1,41-2,75) y un aumento menor del riesgo de fracturas (HR, 1,23; IC al 95%, 1,04-1,52). Los mecanismos que subyacen a estas complicaciones del tratamiento son desconocidos. No se han publicado efectos similares con dapagliflocina y empagliflocina.

Hasta ahora, solamente están disponibles datos sobre los efectos de empagliflocina y canagliflocina sobre episodios CV dentro de la clase de inhibidores de SGLT2, a la espera de los resultados de los ensayos clínicos de resultados CV en curso con la dapagliflocina (NCT01730534) y la ertugliflozina (NCT01986881) para discernir si los resultados CV beneficiosos de los estudios EMPA-REG OUTCOME y CANVAS son un efecto de clase.

Otros medicamentos hipoglucemiantes

Los datos sobre los resultados de ECV son limitados con otros medicamentos hipoglucemiantes, y existen numerosas nuevas clases de medicamentos que están disponibles recientemente o se encuentran en las últimas etapas de la fase III de investigación, resumidos en las **tablas 7-3** y **7-4**.[30] Estos nuevos fármacos comparten la ventaja de un riesgo muy bajo de hipoglucemia, y muchos no influyen en el peso o provocan la pérdida de peso. El *colesevelam*, un secuestrador de ácidos biliares aprobado inicialmente para el tratamiento

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de la hipercolesterolemia, también ha sido aprobado para su uso como fármaco hipoglucemiante en el tratamiento de la DM de tipo 2, y los *inhibidores de la α-glucosidasa* alteran la absorción intestinal de hidratos de carbono. Los efectos de estos fármacos sobre los resultados CV siguen siendo desconocidos, con la excepción de una menor incidencia de IM publicada con *acarbosa* en un ensayo clínico de prevención de la diabetes, STOP NIDDM.[30] Sin embargo, en el ensayo clínico más extenso sobre la ECA, que involucró a 6.522 pacientes chinos con CI y alteración de la tolerancia a la glucosa, la acarbosa no tuvo efecto en la reducción del criterio de valoración CV compuesto (HR, 0,98; IC al 95%, 0,86-1,11).[58b] La intolerancia digestiva ha limitado su uso clínico.[14]

Efectos cardiovasculares de las estrategias de control de la glucosa más intensiva frente a la menos intensiva

El ensayo clínico UKPDS asignó aleatoriamente a 5.102 pacientes con DM de tipo 2 recientemente diagnosticada a control intensivo de la glucosa con sulfonilurea o insulina o a tratamiento con dieta solamente; los que tenían sobrepeso al inicio del estudio (n = 795) también podían ser asignados al azar en el brazo de tratamiento intensivo a recibir metformina.[30] En los análisis de insulina y sulfonilurea, que presentaban concentraciones de hemoglobina (Hb) A_{1c} del 7 y del 7,9% respectivamente, durante un promedio de seguimiento de 10 años, el control intensivo disminuyó el riesgo de un criterio de valoración compuesto de todas las complicaciones relacionadas con la diabetes (RRR, 12%; P = 0,029) y mejoró significativamente el riesgo de enfermedad microvascular (RRR, 25%; P = 0,01). Aunque el control intensivo mostró una tendencia hacia la disminución del riesgo de IM (14,8 frente al 16,8%, P = 0,052), el número de accidentes cerebrovasculares se incrementó, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (5,6 frente al 5,2%, P = 0,52). En los pacientes con sobrepeso, la metformina produjo un mejor control de la glucosa (HbA_{1c} 7,4 frente al 8%) y disminuyó significativamente el riesgo de IM (RRR, 39%; P = 0,01) y mortalidad por todas las causas (RRR, 36%; P = 0,011). El seguimiento a largo plazo de la cohorte de prueba del ensayo clínico UKPDS ha ampliado estas observaciones a una duración media de 10 años,[30] durante los cuales el control de la glucosa convergió rápidamente después de la interrupción del tratamiento del estudio. Estos análisis revelan una reducción importante del riesgo de IM en los pacientes asignados al azar originalmente al control intensivo, tanto en el grupo de la insulina como en el de las sulfonilureas (RRR, 15%; P = 0,01) y en el grupo de metformina (RRR, 33%; P = 0,005). La continua divergencia de las curvas de episodios CV a lo largo del todo el seguimiento después de la asignación al azar del estudio de tratamiento se suspendió, y, a pesar de la rápida convergencia del control de la glucemia medio al final del estudio, indica un «legado» de beneficio CV del control de la glucemia asiduo inicial, un hallazgo observado de manera similar en el Diabetes Control and

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Complications Trial (DCCT) de seguimiento a largo plazo en pacientes con DM de tipo 1.[30] No se conocen bien los fundamentos biológicos de este efecto.

Los resultados de tres ensayos clínicos valoraron los efectos sobre ECV del control de la glucosa más intensivo frente al estándar en pacientes con diabetes de tipo 2 y riesgo CV elevado.[30] Involucraron a más de 23.000 pacientes tratados en el protocolo del estudio durante 3-5 años, y ninguno de los tres ensayos clínicos demostró un beneficio relevante sobre las ECV del control intensivo de la glucosa comparado con el tratamiento actual de la glucosa.

El ensayo clínico ACCORD comparó el control de glucosa intensivo frente al estándar en 10.251 pacientes con DM de tipo 2 que tenían un alto riesgo de ECV, y alcanzaron una HbA_{1c} del 6,4 frente al 7,5%.[30] Este ensayo clínico se suspendió de forma prematura debido al exceso de mortalidad por todas las causas en el grupo tratado de forma intensiva (257 frente a 203 episodios; $P = 0,04$), sin la observación de diferencias significativas en el criterio de valoración de ECV compuesto primario de mortalidad CV, IM y accidente cerebrovascular (HR, 0,9; IC al 95%, 0,78-1,04). Las observaciones iniciales del ensayo clínico persistieron hasta 17 meses de seguimiento en esta cohorte,[30] período durante el cual los riesgos de los resultados compuestos primarios combinados fueron similares. El riesgo de mortalidad por todas las causas fue un 19% mayor en los pacientes asignados de forma aleatoria a la estrategia de control de la glucosa más intensiva del estudio ($P < 0,05$), y el HR para el IM no mortal fue de 0,83 ($P < 0,05$). El motivo del aumento de la mortalidad permanece sin resolver; posibles explicaciones son el aumento de la hipoglucemia que desencadena la mortalidad CV, efectos nocivos de fármacos específicos o de combinaciones de fármacos, y un hallazgo fortuito dentro del contexto de los demás ensayos clínicos publicados. La ausencia de asignación aleatoria a tratamientos específicos hace que el análisis *post hoc* de la causa sea especialmente difícil.

El ensayo clínico ADVANCE involucró a 11.140 pacientes con diabetes de tipo 2 y ECV, enfermedad microvascular u otro factor de riesgo vascular al inicio del estudio.[30] Se asignaron pacientes de forma aleatoria para recibir un control de glucosa intensivo con gliclacida más otros fármacos en el brazo intensivo, en comparación con el control estándar con otros fármacos. De manera similar al ensayo clínico ACCORD, el ADVANCE no demostró una mejoría estadísticamente significativa en el criterio de valoración de ECV compuesto de mortalidad CV, IM y accidente cerebrovascular con control intensivo (HbA_{1c} alcanzada del 6,4 frente al 7%), a pesar de la determinación de 1.147 episodios (RRR, 6%; IC al 95%, −6-16%). Al contrario de los efectos observados en UKPDS, los datos de seguimiento durante 5 años del ADVANCE no mostraron reducción de episodios macrovasculares en el grupo tratado inicialmente con control intensivo.[59]

En la Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), 1.791 veteranos estadounidenses con DM de tipo 2 y un control inadecuado de la glucosa

booksmedicos.org

booksmedicos.org

fueron asignados de forma aleatoria a control de la glucosa intensivo o estándar.[30] A pesar de una amplia separación en los valores de control de glucosa (HbA_{1c} del 6,9 frente al 8,4%) y determinación de 499 ECAM primarios, este ensayo clínico no encontró mejoría relevante en los resultados CV con el control intensivo (29,5 frente al 33,5%; $P = 0,14$). Sin embargo, datos de seguimiento obtenidos 3,3 años más tarde en el 78% de la población inicial del estudio indican que el control intensivo de la glucosa comparado con el tratamiento estándar conduce a una reducción significativa del 17% ($P = 0,04$) del criterio de valoración primario.[60]

A partir del análisis *post hoc* de los datos para cada uno de estos estudios y apoyado por las observaciones a largo plazo de UKPDS en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes en el inicio del estudio, ha surgido el concepto de que un control más intensivo de la glucemia puede ser más seguro y puede tener efectos CV más favorables cuando se usa en pacientes diagnosticados recientemente de diabetes, especialmente en los que no tienen ECV. El corolario de esta estrategia es que los objetivos de glucemia más liberales pueden ser aceptables en pacientes seleccionados con mayor riesgo, como los pacientes de edad muy avanzada y en los que tienen una alta carga de al menos una enfermedad coexistente, especialmente en quienes tienen ECV prevalente. Aunque estas hipótesis deben confirmarse en ensayos clínicos adicionales, las directrices más recientes de ADA/EASD para el tratamiento crónico de la glucosa en pacientes con DM de tipo 2 avalan esta estrategia de segmentación de la intensidad del control de la glucosa en el contexto del riesgo de ECV general, elección de una HbA_{1c} objetivo del 8% (o posiblemente mayor) para pacientes seleccionados, como los que tienen ECV moderada a grave.[14,15] Una consideración primordial de este enfoque es la limitada evidencia sobre los beneficios a corto plazo de la reducción de la enfermedad microvascular en pacientes con una esperanza de vida limitada.

En resumen, mientras que estos recientes ensayos aleatorizados no demostraron beneficios CV incrementales significativos del control más intensivo de la glucosa en comparación con los objetivos actuales, en el análisis de los criterios de valoración primarios compuestos de cada estudio de valores calculados del RRR, estos van del 6 al 12%, todos con límites superiores de confianza del 95% de entre 1,04 y 1,06. Estos resultados proporcionan una garantía importante del margen de seguridad CV con un control más intensivo de la glucosa, apoyado por un metaanálisis de datos disponibles publicado recientemente, que demuestra reducciones estadísticamente significativas de IM (HR, 0,83; IC al 95%, 0,75-0,93), sin efectos relevantes en accidentes cerebrovasculares (HR, 0,93; IC al 95%, 0,81-1,06) o mortalidad por todas las causas (HR, 1,02; IC al 95%, 0,87-1,19). Estos límites de confianza superiores observados están dentro de los márgenes de no inferioridad recientemente adoptados por las agencias reguladoras europeas y estadounidenses para el registro de medicamentos antidiabéticos, para excluir el límite superior de confianza del 95% de no inferioridad de 1,3 (o el 95% de certeza no mayor del 30% peor que el comparador) sobre la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

seguridad CV.

Resumen del tratamiento de la glucosa

El control intensivo de la glucosa afecta favorablemente al riesgo de enfermedad microvascular, pero su importancia en la modificación del riesgo de ECV es desconocida. Como reflejo de los datos acumulados, las directrices más recientes de la ADA y la EASD avalan un enfoque más individualizado que el previamente recomendado, con objetivos de HbA_{1c} más liberales para pacientes con esperanza de vida prevista más corta y con enfermedades coexistentes importantes, como ECV prevalente (**fig. 7-10**), lo que indica un objetivo de HbA_{1c} del 8% (o superior).[14,15] Hasta hace poco, en el contexto de la escasez de datos de resultados clínicos para la mayoría de los fármacos antidiabéticos utilizados para la DM de tipo 2, la prescripción de medicamentos hipoglucemiantes añadidos después de la metformina se dejaba al criterio del profesional, teniendo en cuenta en las determinaciones del tratamiento al paciente individual y las características de cada medicamento. Dadas las conclusiones destacadas de los estudios EMPA-REG OUTCOME, LEADER, IRIS y SUSTAIN-6, es importante el *método* para bajar los valores de glucosa, particularmente en pacientes con ECV establecida. Se desconoce si la empagliflocina, la liraglutida, la semaglutida o la pioglitazona serían eficaces en la prevención primaria.

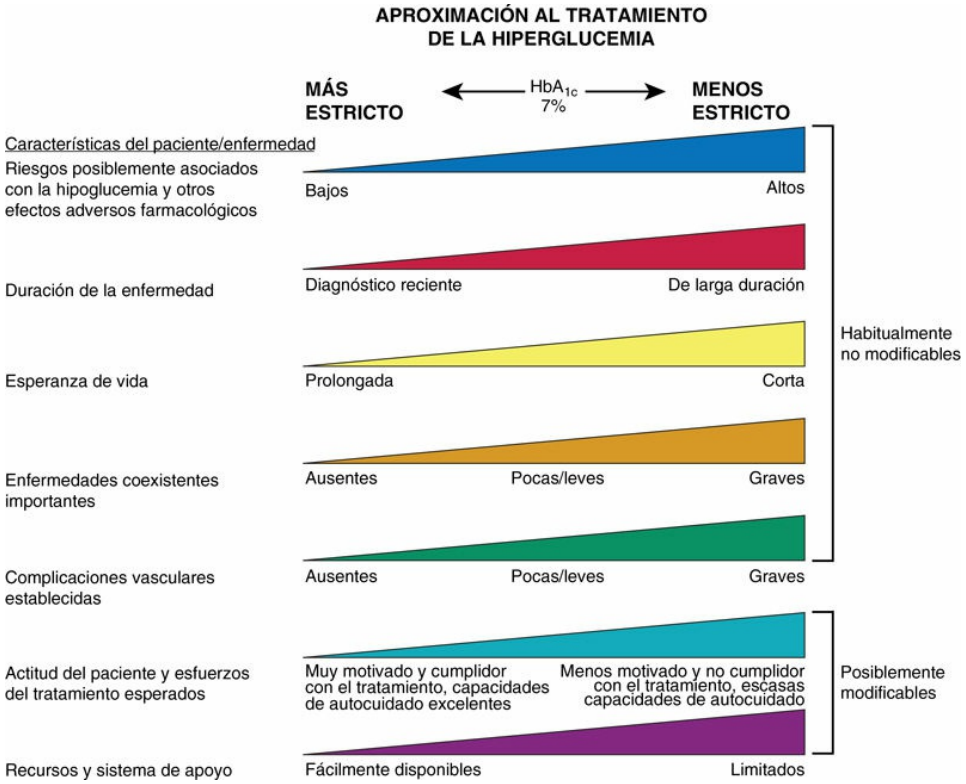


FIGURA 7-10 Modulación de la intensidad de la disminución de la glucosa en la diabetes mellitus (DM) de tipo 2. Representación de factores de la enfermedad y del paciente que pueden ser utilizados por el facultativo para determinar los

booksmedicos.org

objetivos de HbA_{1c} óptima en pacientes con DM de tipo 2. Los problemas principales con respecto a un dominio concreto se representan por el aumento de la altura de la rampa correspondiente. Por tanto, las características/tendencias hacia la *izquierda* justifican esfuerzos más estrictos para reducir la HbA_{1c}, mientras que hacia la *derecha* indican (de hecho, a veces obligan) esfuerzos menos estrictos. Siempre que sea posible, estas decisiones deben tomarse junto con el paciente, reflejando sus preferencias, necesidades y valores. Esta «escala» no está diseñada para ser aplicada de forma rígida, sino para ser utilizada como una construcción amplia que oriente la toma de decisiones clínicas. (Tomado de Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:141.)

Síndromes coronarios agudos

A la vista del alto riesgo asociado con la diabetes en la situación del SCA, gran parte de la investigación se ha centrado en esta población. En general, como avalan las directrices más recientes del SCA,[61,62] el tratamiento de los pacientes diabéticos debe imitar al de la población general. Se recomiendan también algunos tratamientos específicos para los pacientes diabéticos.

Detección sistemática de la diabetes en pacientes con SCA

Los pacientes con SCA con frecuencia tienen diabetes, y aproximadamente un tercio de los pacientes con SCA tienen diabetes diagnosticada previamente.[6,63] Además, muchos pacientes acuden con un episodio de SCA como primera complicación de la diabetes, y en esta situación la diabetes no detectada previamente también es frecuente y afecta hasta a un 20-25% adicional de los pacientes con SCA.[63] Por tanto, deben realizarse pruebas de detección sistemática de diabetes a todos los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SEST).[63,64] Dada la hiperglucemia de estrés asociada con episodios de SCA que puede dar lugar a confusión en los análisis de glucemia, la detección sistemática debe extenderse más allá de la valoración de la glucemia en ayunas e incluir el análisis de la HbA_{1c} y/o una prueba de sobrecarga oral de glucosa antes del alta.[10,63,65] El diagnóstico temprano de diabetes en la evolución dentro del hospital es importante, porque tiene influencia sobre decisiones terapéuticas posteriores.

Administración de insulina y control de la glucosa

Los estudios durante décadas han evaluado la función de la modulación metabólica del miocardio durante episodios de SCA, y la administración de insulina ha sido el foco principal de la investigación. Casi todos los ensayos clínicos realizados hasta la fecha que evalúan la función de la insulina por vía intravenosa (i.v.) en el SCA utilizan dosis muy elevadas de insulina apoyadas en la administración de glucosa exógena para evitar la hipoglucemia, con o sin administración adjunta de potasio, la llamada terapia de glucosa-insulina-

booksmedicos.org

potasio (GIK). Estos protocolos habitualmente tienen como objetivo una hiperglucemia permisiva de 126-200 mg/dl durante la perfusión. Esta estrategia se ha comprobado que al final es inútil para el tratamiento actual del SCA en el ensayo clínico CREATE ECLA GIK, que asignó al azar a 20.201 pacientes con IM con elevación del segmento ST (IMEST) para recibir terapia GIK frente a la atención habitual y en el que se acumularon 1.980 fallecimientos –que no demostró ningún beneficio de la terapia GIK comparada con la atención habitual–.[66] Estos resultados han dado lugar al abandono de la terapia GIK en pacientes con SCA.

No hay ensayos clínicos sobre resultados con potencia estadística adecuada hasta la fecha en casos de SCA sobre la evaluación del objetivo del control de la glucosa con insulina i.v. o con otros tratamientos. El ensayo clínico Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) asignó al azar a 620 pacientes con hiperglucemia en el inicio de un IM para recibir una perfusión intensiva de insulina seguida de inyección de varias dosis subcutáneas de insulina o la atención habitual, con una observación de la reducción notable de la mortalidad demostrada en el grupo tratado con insulina durante un seguimiento a largo plazo.[66] DIGAMI utilizó una perfusión intensiva de insulina en dosis altas (5 unidades/h), junto con la administración i.v. de glucosa con un objetivo del protocolo de hiperglucemia permisiva de 126-198 mg/dl, un protocolo de dosificación de insulina utilizado en ensayos clínicos de GIK posteriores, como el estudio CREATE ECLA GIK negativo previamente resumido. A menudo malinterpretado como un ensayo clínico de control intensivo de la glucosa, este estudio proporcionó la base para las recomendaciones de las directrices ACCF/AHA sobre el control intensivo de la glucosa en el tratamiento de episodios de SCA desde 2004. Sin embargo, a falta de pruebas sobre los efectos beneficiosos del control intensivo de glucosa en poblaciones con SCA, y con una serie de ensayos clínicos en otras situaciones de unidades de cuidados intensivos (UCI) que en su mayor parte no demuestran beneficios relevantes,[66] y el aumento de la mortalidad mediante el control intensivo de la glucosa con insulina i.v. en las unidades de cuidados intensivos médicas y quirúrgicas en el ensayo clínico más extenso hasta la fecha, las directrices sobre el tratamiento de la hiperglucemia en casos de SCA han cambiado considerablemente.[66] Tanto las directrices ACCF/AHA como las ESC actualmente defienden la insulina i.v. para tener como objetivo valores de glucosa menores de 180 mg/dl en los pacientes con SCA, con un enfoque clave de evitar la hipoglucemia.[10,62,64]

El riesgo de hipoglucemia asociada con el control intensivo de la glucosa en pacientes con enfermedad aguda sigue siendo un problema importante, con una incidencia de hipoglucemia grave tan alta como del 19% en los ensayos clínicos con asignación al azar publicados en varias situaciones de UCI. Este problema puede ser importante, especialmente en el tratamiento del SCA, en el que la respuesta contrarreguladora relacionada con la hipoglucemia puede resultar especialmente nociva para el miocardio isquémico. Datos de estudios

booksmedicos.org

booksmedicos.org

observacionales han demostrado el mayor riesgo asociado con la hipoglucemia en cohortes de SCA, pero se desconoce si la hipoglucemia es un simple marcador de la gravedad de la enfermedad o contribuye a los resultados adversos.[66] En el ensayo clínico Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR),[66] la incidencia de hipoglucemia relacionada con la perfusión de insulina fue la más baja (6,8%) de la obtenida en todos los ensayos clínicos publicados, y hasta la fecha este es el único ensayo clínico que demuestra un aumento de la mortalidad estadísticamente significativo con el control intensivo de la glucemia en la UCI, lo que indica que pueden existir mecanismos alternativos que intervienen en los efectos adversos de la perfusión de insulina. Esta observación implica que la capacidad para evitar la hipoglucemia excesiva no justifica el uso continuado de perfusiones de insulina cuyo objetivo sea el control estricto de la glucemia en pacientes de UCI, como los que tienen SCA.[66]

Medicamentos antiagregantes plaquetarios

El tratamiento con ácido acetilsalicílico es eficaz en una situación de SCA, con o sin diabetes. Sin embargo, debido a las alteraciones de la función plaquetaria asociadas con la diabetes, un significativo interés y la investigación se han centrado en la posibilidad de tratamientos antiagregantes más intensivos para proporcionar un beneficio, especialmente para los pacientes diabéticos que experimentan episodios de SCA.

Antagonistas del receptor $P2Y_{12}$

El incremento de la eficacia de la adición de los antagonistas del receptor plaquetario $P2Y_{12}$ tienopiridínicos y no tienopiridínicos (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) al ácido acetilsalicílico en el tratamiento del SCA se ha demostrado en ensayos clínicos con asignación al azar que incluyeron un número importante de pacientes diabéticos.[67,68] En el ensayo clínico Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE),[67] que incluyó a 2.840 pacientes diabéticos, el beneficio calculado del tratamiento con clopidogrel en esta subpoblación con RRR del 15% fue numéricamente similar al de los resultados generales de los ensayos clínicos (14,2 frente al 16,7%, $P > 0,05$). El prasugrel (una tienopiridina de tercera generación) añadido al tratamiento con ácido acetilsalicílico, comparado con el clopidogrel más ácido acetilsalicílico, redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de ECV en el subconjunto de diabetes del estudio Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON–TIMI 38), que incluyó a pacientes con SCA sometidos a una estrategia de tratamiento primario invasivo (12,2 frente al 17%; $P < 0,001$).[69] Es de destacar que la reducción adicional del riesgo de ECV con prasugrel dentro del subconjunto de diabéticos no conllevó un aumento importante de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

complicaciones hemorrágicas mayores (2,6 frente al 2,5%). En el ensayo clínico posterior Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS), sin embargo, que incluyó a pacientes con IM en tratamiento médico sin revascularización, asignados aleatoriamente a tratamiento con clopidogrel o prasugrel,[70] no se encontraron diferencias relevantes entre los grupos en el criterio de valoración primario compuesto de mortalidad CV, IM e ictus en la población general del estudio, ni el subgrupo de diabéticos, en el que no fue evidente la interacción de la eficacia del tratamiento con prasugrel sobre el estado de la diabetes observada en el estudio TRITON. Finalmente, en el ensayo clínico Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), que inscribió a 18.624 pacientes con SCA con o sin elevación del segmento ST, a quienes se asignó al azar para recibir ticagrelor o clopidogrel, el ticagrelor (un antagonista no tienopiridina del $P2Y_{12}$) redujo de forma significativa el criterio de valoración principal compuesto de mortalidad por causas vasculares, IM y accidente cerebrovascular (9,8 frente al 11,7%; $P < 0,001$).[69] Se encontraron datos similares en el subconjunto de 4.662 pacientes diabéticos al inicio del estudio.[68]

En conjunto, estas observaciones apoyan los beneficios adicionales del tratamiento antiagregante plaquetario más potente añadido al tratamiento con ácido acetilsalicílico en pacientes diabéticos con episodios de SCA, junto con la superioridad del prasugrel y el ticagrelor frente al clopidogrel. Los antagonistas del receptor $P2Y_{12}$ deben considerarse como parte del tratamiento clínico habitual en los pacientes diabéticos con SCA.

Antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los inhibidores de la ECA ejercen varios efectos favorables en caso de episodios de SCA que pueden ser especialmente beneficiosos en el paciente diabético, como mejoras de la estructura y la función ventricular, la función endotelial, el sistema fibrinolítico y efectos metabólicos y neurohormonales. Fundamentado en estudios observacionales y en subestudios de pacientes diabéticos de ensayos clínicos con asignación aleatoria, la incidencia de IC y la mortalidad parecen ser mayores en casos de pacientes diabéticos. Por tanto, el empleo habitual de los inhibidores de la ECA en pacientes diabéticos es una recomendación de nivel I (A) en todo el espectro de episodios de SCA.[10,62,71]

Aunque los ARA ejercen efectos sobre los marcadores intermedios de estructura y función miocárdica similares a los efectos de los inhibidores de la ECA, la base de pruebas de sus efectos globales sobre los resultados clínicos sigue siendo menos sólida, especialmente en el subgrupo de pacientes diabéticos. Por ejemplo, en el Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL), un estudio con asignación aleatoria que incluyó a pacientes con episodios de IM complicados con IC, el losartán, a diferencia del captopril, se asoció con una tendencia hacia el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aumento de la mortalidad (RR, 1,13; IC al 95%, 0,99-1,28), aunque las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.[27] Por el contrario, en el Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT), que inscribió a pacientes en los primeros 10 días de un IM agudo complicado con IC, e incluidos 3.400 pacientes diabéticos, no se demostraron diferencias en la mortalidad relevantes entre los pacientes asignados al azar a tratamiento con captopril o valsartán, y los efectos en el subconjunto de diabéticos reflejaron los observados en la cohorte global del estudio.[27,28] Por tanto, los ARA deben considerarse una alternativa solamente para los pacientes con intolerancia a los inhibidores de la ECA.

Además de sus efectos sobre la retención de sodio y la excreción de potasio, la *aldosterona* también puede estimular directamente la síntesis de mediadores inflamatorios, provocar fibrosis miocárdica, y potenciar la disfunción endotelial y la rigidez vascular, lo que provocó el estudio de la función del bloqueo de la aldosterona en el contexto del SCA. El Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) comparó el antagonista de la aldosterona selectivo de mineralocorticoides eplerenona con placebo, añadido al tratamiento óptimo, en una población de 6.632 pacientes con IM y fracción de eyección (FE) disminuida que tenían o IC manifiesta o, sin IC manifiesta, diabetes.[72] En la cohorte total del estudio, el tratamiento con eplerenona comparada con el placebo redujo el riesgo de mortalidad CV un 17% (RR, 0,83; IC al 95%, 0,72-0,94), con observaciones numéricamente similares en el subconjunto de 2.232 pacientes diabéticos. Fundamentado en este ensayo clínico, se recomienda el uso de un antagonista de la aldosterona en los pacientes diabéticos con FE reducida (con o sin signos de IC) después de un IM en todo el espectro de episodios de SCA,[62,71] con la salvedad importante de que este tratamiento no debe emplearse en pacientes con deterioro de la función renal (creatinina > 2 mg/dl) o hiperpotasemia (concentración de potasio [K^+] > 5 mEq/l). Además, en los pacientes diabéticos se debe controlar de forma seriada la [K^+], debido a la elevada prevalencia de acidosis tubular renal de tipo 4 en la población diabética.

Fármacos bloqueantes β-adrenérgicos

A pesar de las pruebas sobre la eficacia adicional para el tratamiento de pacientes diabéticos después de episodios de SCA, los β-bloqueantes siguen prescribiéndose poco en este grupo.[6] Los efectos biológicos que respaldan la eficacia adicional de los β-bloqueantes en el contexto de la diabetes son la restauración del equilibrio simpaticovagal en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica y la reducción del metabolismo de ácidos grasos dentro del miocardio, lo que disminuye la demanda miocárdica de oxígeno. Por tanto, se deben prescribir los β-bloqueantes en todos los pacientes después de episodios de SCA, independientemente del estado de la diabetes, a menos que existan otras contraindicaciones.[10,62,64,71] En su elección, se deben

booksmedicos.org

booksmedicos.org

considerar los efectos variables de los β-bloqueantes disponibles sobre los parámetros glucometabólicos, con efectos favorables de algunos (p. ej., carvedilol, labetalol) y desfavorables de otros (p. ej., metoprolol, atenolol), aunque la relevancia clínica de estas consideraciones es menos clara.[73]

Estrategia invasiva primaria para el SCA sin elevación del segmento ST

En ensayos clínicos con asignación al azar que comparan estrategias primarias invasivas con las no invasivas para los episodios de SCA, los subconjuntos de pacientes diabéticos obtienen beneficios similares o superiores que los pacientes no diabéticos con una estrategia de tratamiento invasivo primario, aunque las tasas de mortalidad y reinfarto fueron todavía más elevadas en los grupos de diabéticos en ambos brazos de tratamiento.[64,71] A pesar de estos beneficios, se sigue infrautilizando la estrategia invasiva primaria en pacientes diabéticos con episodios de SCA.[6]

Terapia de reperfusión primaria para el IM con elevación del segmento ST

El análisis de ensayos clínicos de intervención coronaria percutánea (ICP) primaria señala un mayor beneficio en pacientes diabéticos que en los que no tienen diabetes, y la angioplastia primaria se ha demostrado que es superior a la trombólisis en estos pacientes.[74] De manera similar, en los análisis de subconjuntos de diabéticos tomados de ensayos clínicos aleatorizados de fibrinolíticos, los pacientes diabéticos obtienen mayor beneficio absoluto del tratamiento con fibrinolíticos que los no diabéticos.[62] Por tanto, los pacientes diabéticos con IMEST deben someterse a terapia de reperfusión en casos de ausencia de contraindicaciones, preferiblemente con una estrategia de ICP primaria cuando esté disponible.[10]

Consideraciones sobre la revascularización coronaria

Los principales objetivos de la revascularización coronaria en pacientes diabéticos con EAC estable son la mejora de los síntomas y del pronóstico.[75] Las directrices actuales recomiendan el tratamiento médico, que incluye fármacos antiisquémicos como tratamiento de primera línea en esta población de pacientes. Para los pacientes que necesitan revascularización, la estrategia óptima de revascularización sigue siendo controvertida. Por tanto, tiene una especial importancia en esta población de alto riesgo la evaluación cuidadosa del tratamiento general y la consideración de la estrategia terapéutica óptima.

Tratamiento médico óptimo frente a revascularización en la diabetes

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los estudios que analizan el tratamiento médico óptimo (TMO) frente a una estrategia de revascularización en pacientes diabéticos con EAC estable son escasos. El ensayo clínico de este tipo más extenso, el Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D), asignó al azar a 2.368 pacientes diabéticos con EAC obstructiva a revascularización inmediata (injerto de derivación arterial coronaria [IDAC] $n = 347$; ICP, $n = 765$), además de TMO o solamente a TMO. Con respecto a la cohorte del estudio completo, el ensayo clínico BARI-2D no mostró una diferencia significativa en términos de exención de enfermedad en los episodios cardíacos y cerebrovasculares adversos mayores (ECCAM) o en la mortalidad entre los grupos de revascularización y el grupo de TMO solamente (88,3 frente al 87,8%; $P = 0,97$) después de 5 años. Aun así, en el subgrupo del estrato de IDAC, a pesar de sufrir una EAC más avanzada, se demostró una tasa significativamente más elevada de exención de ECCAM y mortalidad comparada con la del grupo de TMO solo (77,5 frente al 69,6%; $P = 0,01$). Por el contrario, en el estrato de ICP comparado con TMO solo, no hubo diferencias en la exención de ECCAM (77 frente al 78,9%; $P = 0,15$).[74] Por tanto, BARI-2D demostró que el TMO es una opción terapéutica razonable en pacientes diabéticos con EAC menos avanzada, independientemente de la presencia de isquemia. Por otra parte, en relación con la comparación indirecta entre IDAC e ICP en este estudio, la mortalidad global fue significativamente menor con IDAC que con ICP a los 5 años de seguimiento (19,4 frente al 34,5%; $P = 0,003$).[74] Esto indica que, en los pacientes con EAC más extensa e isquemia demostrada, la IDAC puede ser la modalidad de tratamiento de elección, mientras que en los pacientes de bajo riesgo con diabetes (EAC o angiografía menos avanzada, situación clínica estable, función ventricular izquierda normal) con cumplimiento fiable del tratamiento médico, un abordaje farmacológico conservador puede ser una opción preferible.[74]

Un análisis conjunto de ensayos clínicos finalizados con un total de 5.034 pacientes diabéticos,[76] que incluye el subgrupo de diabéticos de los estudios Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE), BARI-2D, así como el FREEDOM, que comparó la ICP directamente con la IDAC en pacientes diabéticos (v. más adelante), investigó el logro de los cuatro objetivos principales del TMO (PA, C-LDL, abandono del tabaco, HbA_{1c}) con resultados decepcionantes: solamente el 18% de los pacientes del COURAGE, el 23% de los pacientes del BARI-2D y el 8% de los pacientes del FREEDOM alcanzó los cuatro objetivos especificados previamente del tratamiento al cabo de 1 año de seguimiento. Estos datos señalan enérgicamente que los objetivos del TMO a menudo no se logran, lo que exige esfuerzos más intensos para garantizar una gestión de factores de riesgo adecuada y la adherencia médica.

Intervención coronaria percutánea frente a IDAC

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los pacientes diabéticos tienen peores desenlaces clínicos que los no diabéticos después de la revascularización, tanto con ICP como con IDAC. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo significativamente mayor de episodios CV recidivantes después de la ICP, en concreto de reestenosis intraendoprótesis, revascularización del vaso diana, IM y trombosis de la endoprótesis.[77] Después de la IDAC, los pacientes diabéticos son especialmente propensos a infecciones de la herida esternal, lesión renal aguda, IC y fallecimiento.[74] La estrategia óptima de revascularización coronaria para pacientes diabéticos sigue siendo controvertida.

Varios ensayos clínicos extensos han comparado la ICP con la IDAC,[78-81] pero, dados los avances técnicos tanto en la cardiología intervencionista como en la cirugía coronaria a lo largo de las últimas décadas, algunos de los resultados de estos ensayos clínicos se pueden aplicar solo parcialmente hoy.[82] El ensayo clínico Coronary Artery Revascularization in Diabetes (CARDia), que comparó la ICP con la IDAC en 510 pacientes diabéticos y EAC de múltiples vasos, no encontró diferencias entre los grupos del criterio de valoración principal combinado de mortalidad o IM (ICP 13% frente a IDAC 10,5%; $P = 0,39$).[79] Sin embargo, la adición de revascularización repetida al criterio de valoración combinado mostró un beneficio a favor de la IDAC (11,3 frente al 19,3%; $P = 0,016$) al cabo de 1 año de seguimiento. Fueron limitaciones importantes del ensayo clínico CARDia el uso mixto de endoprótesis de metal no cubierto (EPM, 31%) y endoprótesis liberadoras de fármacos (EPLF) de primera generación (sirolimús) en el brazo de la ICP, y el tamaño de la muestra relativamente pequeño.[79]

Un subanálisis de los 452 pacientes diabéticos con EAC del tronco común izquierdo o de tres vasos inscritos en el ensayo clínico Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) sobre ICP frente a IDAC demostró tasas más altas de ECCAM con ICP que empleaba endoprótesis liberadoras de paclitaxel (EPLP) en comparación con IDAC al cabo de 1 año (26 frente al 14,2%; $P = 0,003$), así como después de 5 años de seguimiento (46,5 frente al 29,6%; $P < 0,001$),[78] diferencias motivadas por más revascularizaciones repetidas en el grupo de ICP al cabo de 1 año (ICP 20,3% frente al IDAC 6,4%; $P < 0,001$) y a los 5 años (ICP 35,3% frente a IDAC 14,6%; $P < 0,001$). Con respecto a la complejidad de la lesión de acuerdo con la puntuación SYNTAX, solamente los pacientes diabéticos con mayor complejidad de la enfermedad (puntuación de SYNTAX ≥ 33) se beneficiaron del tratamiento con IDAC.[78]

A diferencia de estos estudios, el ensayo clínico Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multi-Vessel Disease (FREEDOM) fue diseñado y realizado en una cohorte limitada de pacientes con DM de tipo 2 y enfermedad de múltiples vasos.[81] Entre 1.900 pacientes inscritos, el criterio de valoración combinado principal (mortalidad, IM o accidente cerebrovascular) fue menor en los pacientes tratados con IDAC que en los tratados con ICP al cabo de 1 año (IDAC 18,7% frente a ICP

booksmedicos.org

booksmedicos.org

26,6%; *P* = 0,005), así como a los 5 años de seguimiento (IDAC 11,8 frente a ICP 16,8%; *P* = 0,004).[81] Es de destacar que este resultado estuvo impulsado en gran medida por las diferencias significativas a favor de la IDAC en mortalidad (IDAC 10,9% frente a ICP 16,3%; *P* = 0,049) e IM (IDAC 6% frente a ICP 13,9%; *P* < 0,001) a los 5 años. Además, la incidencia de revascularización repetida pasado 1 año desde la revascularización inicial fue significativamente mayor con ICP que con IDAC (12,6 frente al 4,8%; *P* < 0,01). Sin embargo, el riesgo de accidente cerebrovascular fue mayor en el grupo de IDAC (5,2 frente al 2,4%; *P* = 0,03) y no se observaron diferencias en la mortalidad CV. Desafiando a la generalización actual, se emplearon EPLF de primera generación (endoprótesis liberadoras de sirolimús [EPLS] 51% y endoprótesis liberadoras de paclitaxel [EPLP] 43%), y se inscribieron una proporción relativamente baja de mujeres (28,6%), de pacientes con FE menor del 40% (2,5%) y de pacientes con EAC poco avanzada (puntuación SYNTAX < 22; 35,5%).[81]

Fundamentada en estos ensayos clínicos, para pacientes diabéticos con EAC estable, la directriz de ACC/AHA del año 2014 actualizó su recomendación anterior a favor de la IDAC frente a la ICP desde la clase II (A) a la clase I (A),[83] en particular si la arteria mamaria inferior izquierda (AMII) se puede anastomosar con la arteria ascendente anterior izquierda (AAI), siempre que el paciente sea un buen candidato para la intervención quirúrgica. Del mismo modo, la directriz sobre revascularización miocárdica de la ESC/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) del año 2014 actualizó su recomendación anterior de IDAC frente a ICP en pacientes diabéticos y enfermedad de múltiples vasos con un riesgo quirúrgico aceptable a una recomendación de clase 1 (A).[84] Hay que considerar que las recomendaciones de estas directrices se basan en ensayos clínicos que no emplearon endoprótesis de última generación, y que los metaanálisis señalan la superioridad de las endoprótesis más nuevas comparadas con las EPLF de primera generación en los pacientes diabéticos.[85]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Insuficiencia cardíaca en el paciente diabético

Alcance del problema

Aunque el IM y la hipertensión son los factores de riesgo más frecuentes relacionados con la IC, la diabetes también es un factor predictivo independiente de IC, con un incremento del riesgo asociado del doble al quíntuple.[7,86,87] Una vez que se presenta la IC, la diabetes conlleva un pronóstico especialmente adverso de mortalidad y morbilidad posteriores.[7] En pacientes con diabetes y EVA prevalente observada en la historia clínica durante 4 años, la IC en el inicio del estudio se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad CV ($HR_{ajustado}$, 2,5; IC al 95%, 2,2-2,8).[87] A la vista de estas observaciones, la mejor comprensión de los fundamentos patobiológicos que unen la diabetes y la IC, y la optimización de las estrategias para la prevención y el tratamiento de la IC en esta población siguen siendo consideraciones clave de salud pública.

Consideraciones mecanicistas

Los pacientes con y sin diabetes comparten las causas comunes de la IC, como CI, hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y FA. Sin embargo, estos factores de riesgo comunes no son responsables por completo del riesgo aumentado de IC en los diabéticos, lo que indica un aumento de la vulnerabilidad miocárdica en los casos de diabetes y probablemente efectos sinérgicos entre estos factores y la diabetes que aumentan el riesgo de IC,[7] lo que da lugar al concepto del «octeto ominoso» de afecciones comunes en la diabetes que pueden ser la base del riesgo de IC[7] (**fig. 7-11**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

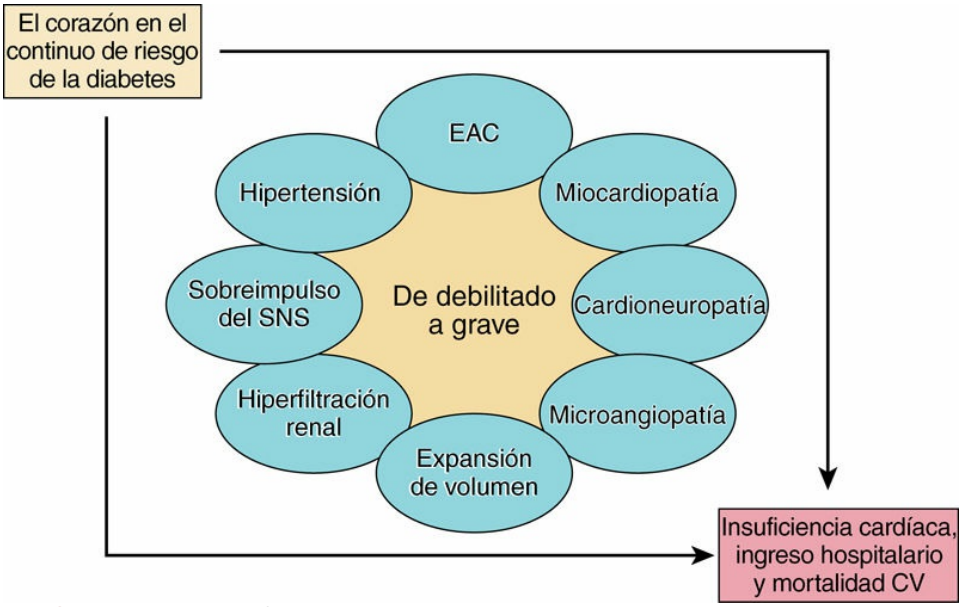


FIGURA 7-11 Insuficiencia cardíaca en la diabetes mellitus (DM) de tipo 2: el «octeto ominoso» –múltiples enfermedades coexistentes asociadas habitualmente con la DM de tipo 2 que individualmente y en conjunto contribuyen al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca en dichos pacientes–. *CV,* cardiovascular; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *SNS,* sistema nervioso simpático. (Tomado de Standl E, Schnell O, McGuire DK. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes. Circ Res 2016;118:1831.)

Cardiopatía isquémica e hipertensión

A la vista de su alta prevalencia entre los pacientes diabéticos, la CI sigue siendo el principal factor de riesgo de IC en estos pacientes, tanto en el entorno ambulatorio crónico como después de episodios de SCA. Además de la carga de ateroesclerosis coronaria, otros factores contribuyentes a este aumento del riesgo pueden ser el aumento de la prevalencia de síntomas silentes o atípicos de isquemia que retrasa el diagnóstico y la intervención, el uso subóptimo de las intervenciones terapéuticas, el equilibrio simpaticovagal alterado, el medio protrombótico, la alteración de la función endotelial coronaria y el metabolismo miocárdico isquémico desordenado.[7] En conjunto, estos efectos y otros probablemente incrementan la carga isquémica, aumentan el tamaño del infarto y afectan de forma adversa a la remodelación en el contexto de la CI y episodios de SCA. La prevalencia de hipertensión, que afecta tanto al riesgo de CI como al de IC, supera el 70% en las poblaciones de diabéticos. Entre los pacientes con DM de tipo 2, el riesgo de IC aumenta entre el 12 y el 14% por cada incremento de 10 mmHg de la PA sistólica[27] (**v. fig. 7-7**).

Metabolismo y estructura del miocardio

Los efectos directos de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina sobre el metabolismo de la célula miocárdica pueden contribuir a la disfunción cardíaca en la diabetes,[7] con la alteración del suministro de sustrato

booksmedicos.org

booksmedicos.org

energético y el deterioro del cambio de sustrato metabólico en condiciones de estrés. El miocardio utiliza predominantemente ácidos grasos libres (AGL) en condiciones aeróbicas, pero progresivamente cambia a la glucólisis y la oxidación de piruvato durante la isquemia (**fig. 7-12**).[7] En el corazón del diabético, la resistencia a la insulina altera ese cambio de sustrato y el trasporte de la glucosa hacia el interior de las células, dando lugar a la oxidación anaerobia de los ácidos grasos y afectando a la eficiencia del ciclo energético del miocardio, además de generar subproductos oxidativos nocivos. El exceso sistémico de AGL, combinado con la desregulación celular del metabolismo de los lípidos en la DM de tipo 2, contribuye a la acumulación de triglicéridos en el miocito (esteatosis miocárdica), que provoca más perturbaciones del metabolismo de los miocitos y la inducción de apoptosis debida a la lipotoxicidad, además de su influencia adversa sobre la función mecánica cardíaca atribuible al aumento de la masa miocárdica.[7]

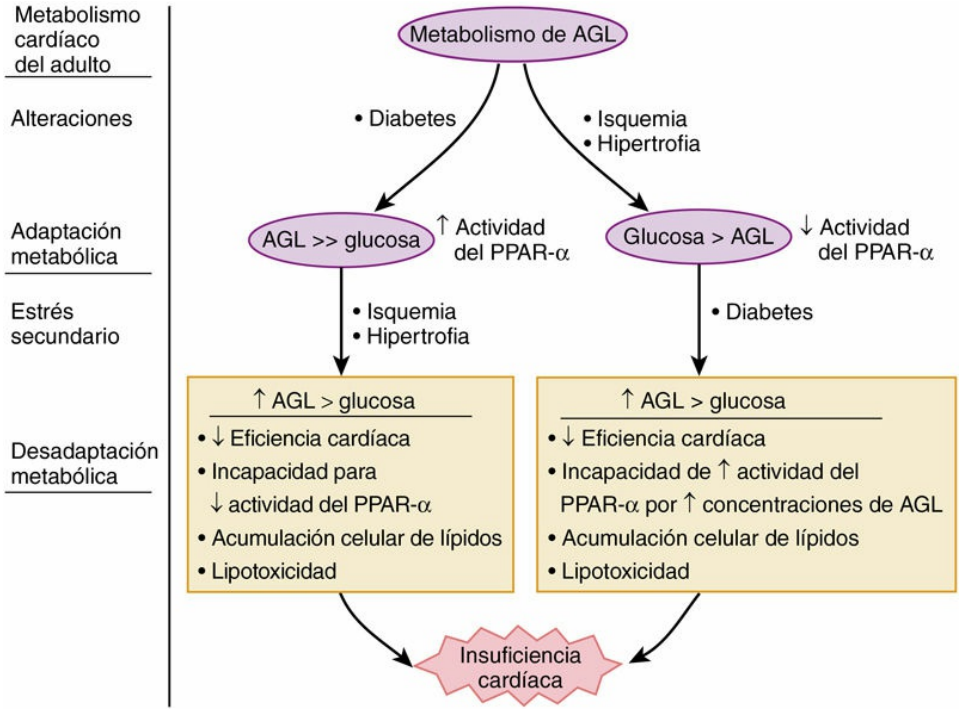


FIGURA 7-12 Resumen esquemático de los cambios metabólicos adaptativos y desadaptativos cardíacos que ocurren en respuesta a la diabetes con o sin isquemia o hipertrofia superpuestas, que culminan en una miocardiopatía manifiesta. *AGL*, ácidos grasos libres; *PPAR-α*, receptor α activado por proliferadores de peroxisomas. (Tomado de Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: Update on pathophysiological mechanisms. Herz 2008;33:184.)

La diabetes causa varios cambios morfológicos sobre el miocardio, con anomalías de los miocitos, la matriz extracelular (MEC) y los microvasos.[7] Considerando que dichas alteraciones suelen estar presentes en las causas de la miocardiopatía, tienden a ser más frecuentes y graves en el contexto de la diabetes. Además, más específico de la diabetes, la acumulación de productos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

finales de la glucación avanzada (AGE), como las macromoléculas no modificadas enzimáticamente por la glucosa, cuya formación y acumulación depende de la gravedad de la hiperglucemia, puede contribuir al riesgo de IC. Los depósitos de AGE dentro de la MEC del miocardio afectan negativamente a las funciones cardíacas sistólica y diastólica, lo que es atribuible, en gran parte, a la reticulación de AGE de la matriz de colágeno.

Prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la diabetes

En general, la farmacoterapia para la IC evaluada en la población general de pacientes con riesgo y enfermedad suele tener una eficacia similar, si no mejor, en los pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos.

Modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En los pacientes diabéticos, un metaanálisis sobre los efectos de los inhibidores de la ECA demuestra una tendencia a la reducción de la incidencia de IC (RR, 0,87; IC al 95%, 0,72-1,06),[27,28] y en pacientes con disfunción sistólica moderada a grave, la reducción importante de la mortalidad (RR, 0,84; IC al 95%, 0,7-1)[56,88] –observaciones numéricamente similares a las observadas en pacientes sin diabetes–. Del mismo modo, un metaanálisis de ensayos controlados con placebo demuestra una reducción importante de la incidencia de IC con ARA (HR, 0,7; IC al 95%, 0,59-0,83).[27] En el tratamiento de pacientes con IC prevalente, los datos con los ARA son menos constantes. Por tanto, los inhibidores de la ECA deben ser los fármacos de primera elección para la prevención y el tratamiento de la IC en los pacientes diabéticos, y los ARA pueden considerarse una alternativa en los pacientes con intolerancia a los inhibidores de la ECA.[10,72]

El efecto de antagonistas de la aldosterona (p. ej., espironolactona, eplerenona) en pacientes diabéticos y con IC sistólica no se ha estudiado de forma extensa. En el ensayo clínico con asignación aleatoria EPHESUS en pacientes después de un IM, se observó una eficacia superior de eplerenona en el subgrupo de 2.122 pacientes diabéticos, similar a la global del ensayo. Fundamentado en estos resultados, se recomienda la eplerenona para todos los pacientes diabéticos e IM agudo con FE disminuida, excepto en presencia de contraindicaciones, como disfunción renal o hiperpotasemia, tal como se describió anteriormente.[10,62,64]

Inhibición de la neprilisina-angiotensina

La neprilisina es una endopeptidasa circulante que metaboliza varios péptidos vasoactivos, como péptidos natriuréticos, bradicinina, y adrenomedulina. La inhibición de la neprilisina aumenta las concentraciones de estas sustancias y sus efectos positivos sobre el tono vasomotor y el manejo renal de sodio. La eficacia clínica y la seguridad del inhibidor de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

neprilisina *sacubitrilo* en combinación con dosis fijas de valsartán (LCZ696) se comparó con el enalapril en pacientes con IC sistólica en el ensayo clínico PARADIGM HF.[89] El ensayo clínico inscribió a 8.442 pacientes con IC de clase II a IV y FE del 40% o menor para recibir LCZ696 (200 mg) o enalapril (10 mg), ambos dos veces al día. En general, LCZ696 redujo significativamente el riesgo del criterio de valoración combinado de ingreso hospitalario por IC y mortalidad CV (HR, 0,8; IC al 95%, 0,73-0,87), mortalidad por cualquier causa (HR, 0,84; IC al 95%, 0,76-0,93) y mortalidad CV (HR 0,8; IC al 95%, 0,71-0,89). En el subgrupo de 2.907 pacientes diabéticos en el inicio del estudio (39,4%), LCZ696 frente a enalapril tuvo una eficacia comparable sobre el criterio de valoración combinado de ingreso hospitalario por IC y mortalidad CV como se observó en el ensayo clínico general, pero hubo heterogeneidad en el efecto de mortalidad CV, con un efecto numéricamente menor en el grupo de diabéticos frente al de no diabéticos ($P_{interacción}$ = 0,05), con una diferencia que fue significativamente mayor. Por tanto, en los pacientes diabéticos, la morbilidad parece mejor con LCZ696 frente a enalapril en pacientes con o sin diabetes, pero no hay ningún beneficio claro sobre la mortalidad de LCZ696 sobre enalapril en pacientes diabéticos.

β-bloqueantes

Los β-bloqueantes y los diuréticos reducen notablemente la incidencia de IC en pacientes diabéticos.[27] Además, algunos β-bloqueantes, como el succinato de metoprolol, el carvedilol y el bisoprolol, han demostrado beneficios en casos de IC con disfunción sistólica, y parece que estos efectos son similares, independientemente del estado de la diabetes.[10,72,88] El carvedilol puede tener ventajas en pacientes diabéticos debido a sus efectos favorables sobre la sensibilidad a la insulina y los perfiles de lípidos plasmáticos, pero la relevancia clínica de estas observaciones sigue siendo incierta.[73] Todos los β-bloqueantes probados para el tratamiento de la IC parece que producen efectos similares en los pacientes diabéticos.[10,72]

Consideraciones sobre estrategias de tratamiento de la glucosa y fármacos antihiperglucémicos en la insuficiencia cardíaca

El control glucémico deficiente se asocia con el riesgo de IC en pacientes diabéticos, con una relación mayor en las mujeres que en los hombres. Se desconoce si la disglucemia es un factor causal o simplemente es un marcador asociado del riesgo subyacente de ECV. Hasta la fecha, ningún estudio ha valorado con rigor el efecto del control de la glucosa con un objetivo de concentración terapéutica específica, o del efecto que compare el tratamiento existente de forma aislada o en combinación en relación con su influencia o con episodios adversos importantes de IC.[7] Un metaanálisis de datos disponibles no demuestra ningún efecto relevante del control de la glucosa más estricto frente al menos intenso sobre el riesgo de IC. Por tanto, la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

función del control de la glucosa sobre la prevención y el tratamiento de la IC es todavía poco conocida y, en espera de más datos, los pacientes diabéticos con IC deben ser tratados para alcanzar el recientemente objetivo de HbA_{1c} liberal menor del 8% sin hipoglucemia, como el refrendado para los pacientes con ECV moderada a grave conocida.[14,15]

Algunas consideraciones específicas justifican la atención con respecto a los medicamentos y estrategias utilizadas para el tratamiento de la hiperglucemia en casos de IC.[7] Los fármacos que pueden provocar hipoglucemia, especialmente las sulfonilureas y la administración de insulina exógena, deberían utilizarse con cierta precaución, porque la respuesta al estrés de la hipoglucemia estimula el eje neurohormonal implicado en las complicaciones clínicas de la IC.

Los fármacos tiazolidinedionas tienden a aumentar el volumen plasmático y a desencadenar el inicio o empeoramiento de la IC; su uso requiere precaución en pacientes con cualquier grado de IC, y están contraindicados en pacientes con IC de clase III o IV de la NYHA.[90] Aunque los factores que modulan el eje de las incretinas, los AR GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 parecen tener algunos efectos positivos sobre varios marcadores intermedios relacionados con la disfunción miocárdica y la IC, ensayos clínicos extensos sobre resultados CV que involucran a varios miembros de estas dos clases de medicamentos no han demostrado beneficios sobre los resultados de la IC, y la saxagliptina y la alogliptina posiblemente aumentan el riesgo de IC,[49] como se refleja ahora en sus prospectos en EE. UU.

Aunque tradicionalmente se pensaba que la metformina estaba contraindicada en casos de IC, estas advertencias del producto se eliminaron en el año 2006 fundamentadas en la ausencia de aumento de riesgo de acidosis láctica en un metaanálisis de todos los datos comparativos,[34] así como de estudios observacionales de poblaciones con IC que no obtuvieron signos de riesgo de acidosis láctica y señalaban un beneficio clínico neto. El prospecto del producto mantuvo una advertencia sobre su uso específicamente en el contexto de IC aguda o descompensada. La mejor evidencia disponible apoya la consideración de la metformina en pacientes con IC estable y compensada, especialmente en el contexto de los datos disponibles sobre resultados de ECV, bajo riesgo de hipoglucemia, bajo coste y perfil de tolerancia favorable.

El tratamiento con insulina sigue siendo una opción en los pacientes que no alcanzan beneficios del tratamiento hipoglucemiante oral convencional, aunque persisten algunos basados en la verosimilitud de que la insulina pueda exacerbar los signos y síntomas de la IC al aumentar la recuperación renal de sodio, lo que contribuye al aumento del volumen intravascular.[7] En el ensayo clínico ORIGIN se demostró la tendencia de los pacientes asignados aleatoriamente a recibir insulina glargina frente a la atención habitual hacia un menor número de ingresos hospitalarios por IC, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (4,9 frente a 5,5%; $P = 0,16$).[44] Estas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

observaciones procedentes de un ensayo clínico con asignación aleatoria que estudió 653 episodios de ingresos hospitalarios por IC apoyan la posibilidad de que las asociaciones epidemiológicas de peores resultados en pacientes con IC tratados con insulina procedan de factores de confusión de la indicación, más que del efecto nocivo de la insulina, y desafiar el concepto de que la insulina puede ser nociva a causa de sus efectos sobre el equilibrio de sodio. Por tanto, en pacientes con IC que no logran unos objetivos de HbA_{1c} aceptables con fármacos orales, la insulina sigue siendo una opción aceptable.[7]

Como se señaló anteriormente, el inhibidor de SGLT2 empagliflocina redujo los ingresos hospitalarios por IC en un 38% en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, que involucró a más de 7.000 pacientes con DM de tipo 2 y ECV establecida.[54,55] Este beneficio aparentemente se extendía a los pacientes con o sin IC en el inicio del estudio, y estos últimos constituían aproximadamente el 10% del estudio de cohortes. Se observó un efecto similar con la canagliflocina en CANVAS. Actualmente hay estudios en curso con otros inhibidores de la SGLT2 para evaluar si estos efectos se extienden a toda la clase, posiblemente relacionados con sus propiedades diuréticas.

En resumen, la IC es común entre los pacientes diabéticos y, además de los factores patológicos habituales que contribuyen a la IC en la población general, numerosas anomalías metabólicas y patológicas asociadas a la diabetes pueden explicar el riesgo aumentado de IC y orientar los esfuerzos de desarrollo farmacológico hacia nuevos objetivos terapéuticos.[7] Aunque la seguridad y la eficacia de los fármacos y las estrategias de control de la glucosa en pacientes con IC se desconocen, la mayor parte de las pruebas acumuladas del arsenal terapéutico más amplio para el tratamiento de la IC en la población general indican que los pacientes diabéticos obtienen al menos (y a menudo más) beneficio de estos tratamientos basados en pruebas. En consecuencia, además de los estudios actuales sobre este tema, los esfuerzos clínicos deberían centrarse en la aplicación óptima del tratamiento que disminuye el riesgo existente en pacientes diabéticos con IC. En cuanto a los fármacos específicos que reducen la cantidad de glucosa, se ha demostrado que la metformina tiene ventajas, y probablemente también los inhibidores de SGLT2. Las tiazolidinedionas deben evitarse. Los AR GLP-1 parecen seguros. Los datos con respecto a los inhibidores de DPP-4 varían de un fármaco a otro. La saxagliptina y la alogliptina probablemente deberían evitarse en pacientes con IC hasta que se hayan acumulado más datos sobre su seguridad.

Fibrilación auricular

La DM de tipo 2 está relacionada de forma independiente con la FA[8] y agrava el riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia sistémica,[9] lo que da lugar a las recomendaciones en las directrices sobre la anticoagulación sistémica en todos los pacientes diabéticos que presentan FA.[10] Aunque la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

warfarina ha sido tradicionalmente el pilar de la anticoagulación sistémica para la FA, los anticoagulantes orales directos dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán ahora son otras alternativas. Para todos los tratamientos, los subanálisis de eficacia y seguridad en pacientes con diabetes que participaron en los ensayos clínicos de registro esenciales de estos medicamentos indicaron un equilibrio de riesgo/beneficio similar o incluso amplificado a su favor.[91] De hecho, con reducciones del riesgo relativo similares con los nuevos fármacos frente a la warfarina y el mayor riesgo absoluto de accidente cerebrovascular observado en todos los estudios, los pacientes con diabetes, comparados con los que no la tienen, tuvieron valores del número que es necesario tratar (NNT) beneficiosos.[91]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Resumen y perspectivas futuras

En general, la diabetes aumenta el riesgo de casi todas las complicaciones de la ECV y, sobre todo, de enfermedad vascular ateroesclerótica, IC y FA. Prácticamente todos los avances en la atención de los pacientes con riesgo de complicaciones de ECV de las últimas décadas se aplican a los pacientes diabéticos, con beneficios similares o incluso mayores en esta población de alto riesgo. No obstante, el gradiente de riesgo asociado con la diabetes persiste. El progreso adicional requiere esfuerzos constantes en dos áreas: en primer lugar, una mayor y óptima aplicación de las pruebas existentes de reducción del riesgo de ECV tiene una gran importancia, con estudios que demuestran constantemente un hueco relevante entre las pruebas acumuladas y su aplicación a los pacientes diabéticos. En segundo lugar, la continuación de la investigación sobre tratamientos y estrategias específicas dirigidas hacia los riesgos únicos de la ECV asociada con la diabetes continúa siendo un imperativo crucial de salud pública. En este sentido, impulsados ampliamente por la evolución regulatoria sobre la necesidad de evaluaciones de la eficacia y seguridad sobre ECV en todos los fármacos hipoglucemiantes desarrollados para el tratamiento de la diabetes, están en curso o en desarrollo ensayos clínicos con asignación al azar sobre resultados de ECV, lo que es prometedor para el tratamiento futuro de la ECV diabética. En la actualidad, tres de estos medicamentos tienen beneficios comprobados sobre la ECV: la empagliflocina, la liraglutida y la semaglutida, así como la pioglitazona en pacientes con resistencia a la insulina.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Dimensión del problema

1. American Diabetes Association Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl 1):S13–S22.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:4–14.
3. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009;119:1728–1735.
4. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514–1523.
5. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314:52–60.
6. Gore MO, Patel MJ, Kosiborod M, et al. Diabetes mellitus and trends in hospital survival after myocardial infarction, 1994 to 2006: data from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:791–797.
7. Standl E, Schnell O, McGuire DK. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes. *Circ Res*. 2016;118:1830–1843.
8. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108:56–62.
9. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the EuroHeart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272.
10. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for

booksmedicos.org

booksmedicos.org

the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035–3087.

11. Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost*. 2011;105(suppl 1):S43–S54.
12. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2016: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl 1):S4–S5.
13. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132:691–718.
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach—update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–149.
15. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care*. 2015;38(suppl):S1–S2.
16. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.
17. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556–2564.
18. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 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;32:1769–1818.
19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives

booksmedicos.org

booksmedicos.org

of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397.
21. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–1499.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDLCI. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–1509.
22a. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722.
22b. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Sept 14: doi:10.1016/S2213-8587(17)30313-3. [Epub ahead of print.].
23. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875–1884.
24. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR. ORIGIN trial investigators, et al. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:309–318.
25. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Aim-High investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255–2267.
26. THRIVE HPS. Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25,673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study

booksmedicos.org

booksmedicos.org

treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279–1291.
27. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–615.
28. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799–2810.
29. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891.
30. Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:165–179.
31. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
32. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:2694–2701.
33. Smith RJ, Goldfine AB, Hiatt WR. Evaluating the cardiovascular safety of new medications for type 2 diabetes: time to reassess? *Diabetes Care*. 2016;39:738–742.
34. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD002967.
35. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:2668–2675.
36. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. 2016.
37. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin

booksmedicos.org

booksmedicos.org

secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32:1900–1908.
38. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:938–953.
39. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med*. 2016;13:e1001992.
40. Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis AV, et al. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:14.
41. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA). *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:164–174.
42. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321–1331.
43. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, et al. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease. *Diabetes Care*. 2016;39:1684–1692.
44. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al; ORIGIN trial investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367:319-328.
44a. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(8):723-732.
45. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–1326.
46. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–1335.
47. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385:2067–2076.
48. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242.
49. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al; Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin Study Group. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2016;1:126-135.
50. Yu OH, Filion KB, Azoulay L, et al. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care*. 2015;38:277–284.
51. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247–2257.
52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.
52a. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–1239.
53. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.
54. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
55. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526–1534.
56. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

57. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134:752–772.
58. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2016;37:3192–3200.
58a. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. *Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657.
58b. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Sep 12: pii: S2213-8587(17)30309-1. doi:10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
59. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392–1406.
60. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:2197–2206.
61. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:e426–e579.
62. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–e425.
63. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168: 466-470 e1.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

64. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
65. Arnold SV, Lipska KJ, Inzucchi SE, et al. The reliability of in-hospital diagnoses of diabetes mellitus in the setting of an acute myocardial infarction. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2:e000046.
66. Kosiborod M, McGuire DK. Glucose-lowering targets for patients with cardiovascular disease: focus on inpatient management of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;122:2736–2744.
67. Hall HM, Banerjee S, McGuire DK. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8:245–253.
68. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31:3006–3016.
69. Kumbhani DJ, Marso SP, Alvarez CA, McGuire DK. State-of-the-art: hypo-responsiveness to oral antiplatelet therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015;9:4–22.
70. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297–1309.
71. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126:875–910.
72. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.
73. Arnold SV, Spertus JA, Lipska KJ, et al. Type of beta-blocker use among patients with versus without diabetes after myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168: 273-279 e1.
74. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574–e651.
75. Piccolo R, Giustino G, Mehran R, Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet*. 2015;386:702–713.
76. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1607–1615.
77. Harskamp RE, Park DW. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients: should choice of stents be influenced? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:541–553.
78. Banning AP, Westaby S, Morice MC, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1067–1075.
79. Kapur A, Bartolini D, Finlay MC, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization in Type 1 and Type 2 Diabetes Study: 5-year follow-up of revascularization with percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in diabetic patients with multivessel disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11:26–33.
80. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:808–816.
81. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375–2384.
82. Farkouh ME, Domanski M, Fuster V. Revascularization strategies in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2013;368:1455–1456.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

83. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014;130:1749–1767.
84. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–2619.
85. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117,762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873–2891.

Insuficiencia cardíaca en el paciente diabético

86. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:843–851.
87. Cavender MA, Steg PG, Smith Jr SC, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132:923–931.
88. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134:e282–e293.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

89. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
90. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:112–120.
91. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Contaminación ambiental y enfermedad cardiovascular

Aruni Bhatnagar

Composición de la contaminación ambiental
- Partículas
- Contaminantes gaseosos
- Contaminación ambiental en el interior y el exterior

Contaminación ambiental y mortalidad cardiovascular

Efectos cardiovasculares de la contaminación ambiental
- Infarto de miocardio
- Arritmogenia
- Insuficiencia cardíaca
- Hipertensión

Fisiopatología

Exposiciones ambientales

Manejo e intervenciones

Bibliografía

Aunque la contaminación química del entorno natural ha sido consecuencia inevitable del desarrollo del hábitat humano y la civilización desde los tiempos prehistóricos, los niveles de contaminación ambiental en el aire han aumentado de forma más significativa tras la Revolución industrial. La acumulación de contaminantes emitidos por fuentes industriales, por el tráfico, en el entorno doméstico y por la actividad agrícola en el aire genera efectos negativos sobre la salud de las poblaciones expuestas. La estimación realizada en 2010 por el estudio Global Burden of Disease indica que la exposición a la contaminación del aire ambiental y doméstico es una causa importante de muerte a nivel mundial.[1] De forma global, cada año se pueden atribuir a la contaminación del aire 7 millones de muertes prematuras, que incluyen 200.000 muertes en EE. UU., 1,6 millones en China y 1,3 millones en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la India cada año. Casi el 80% de estas muertes se deben a enfermedad cardiovascular (ECV), y más del 60% de ellas derivan de la contaminación aérea dentro de espacios cerrados. En relación con la repercusión sobre la salud, la exposición a la contaminación compite con los efectos de la hipertensión, el tabaco o la inactividad física.[2] La exposición al aire contaminado es inevitable, y en algunas zonas, ubicua. Actualmente, más del 95% de la población urbana reside en ciudades cuyos niveles de contaminación ambiental superan las recomendaciones para la calidad del aire establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).[2] Por tanto, aunque la exposición a la contaminación ambiental aumenta el riesgo de ECV y muerte solo de forma ligera para un individuo, la repercusión global sobre la salud de la población es notable.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Composición de la contaminación ambiental

Partículas

Las personas que residen en áreas urbanas están expuestas a contaminantes aéreos generados tanto dentro como fuera de los espacios cerrados. El origen de las fuentes externas que generan los contaminantes y el tipo de estos dependen de la localización geográfica, el clima y la urbanización local. La mayor parte de la contaminación aérea son aerosoles que contienen mezclas de gases y partículas. Dentro de estos, las *partículas,* o materia particulada (PM, *particulate matter*), suspendidas en el aire son las que más atención han recibido, porque es fácil medirlas y resulta sencillo vincularlas con los efectos negativos para la salud del aire contaminado. Cuando se analiza la masa, la distribución de partículas en el aire urbano presenta dos picos, que se corresponden con *partículas gruesas,* que miden 10-20 μm, y *partículas finas,* cuyo diámetro oscila entre 0,1-2,5 μm. Estas partículas finas solo representan entre uno y dos tercios de la masa total de PM. Dentro de este grupo, un pequeño porcentaje se corresponde con *partículas ultrafinas* (PUF). Este porcentaje, aunque es una parte modesta del volumen de PM total, contiene el mayor número de partículas, por lo que representa la máxima área superficial (**tabla 8-1**).

Tabla 8-1

Aerosoles en el aire ambiental y efectos cardiovasculares (CV)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CONTAMINANTE	ESTÁNDAR DE LA EPA EN EE. UU.	FUENTES	EFECTOS CV AGUDOS	EFECTOS CV CRÓNICOS
PM_{10} (diámetro aerodinámico > 2,5 μm)	150 $\mu g/m^3$ (24 h)	Tierra aventada, agricultura, minería de superficie, plantas	Aumento de la mortalidad por todas las causas, mortalidad ECV, aumento de la PA, agravamiento del asma, accidente cerebrovascular, ingresos hospitalarios, supresión de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	Agravamiento de la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva
$PM_{2,5}$ (diámetro aerodinámico 0,1-2,5 μm)	35 $\mu g/m^3$ (24 h)	Partículas de combustión, niebla tóxica *(smog)*, gasoil, gasolina	Mortalidad por todas las causas, mortalidad por ECV, IM, fibrilación auricular, muerte súbita cardíaca, enfermedad arterial periférica, agravamiento de la insuficiencia cardíaca, aumento de la PA, accidente cerebrovascular, ingreso hospitalario, supresión de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	Formación de lesiones ateroescleróticas, aumento del grosor de la íntima-media, calcificación de la arteria coronaria
SO_4	75 ppb (1 h)	Combustión de combustibles que contienen azufre: carbón y petróleo	Mortalidad por todas las causas, mortalidad por ECV	—
NO_2	100 ppb (1 h)	Combustión de combustibles fósiles, centrales eléctricas, automóviles	IM agudo	—
Ozono	70 ppb (8 h)	Fotólisis UV de NOx y COV	Mortalidad por todas las causas	—

COV, compuestos orgánicos volátiles; *ECV,* enfermedad cardiovascular; *EPA,* Environmental Protection Agency; *IM,* infarto de miocardio; *NOx,* óxidos de nitrógeno; *PA,* presión arterial; *PM,* materia particulada; *ppb,* partes por cada 1.000 millones; *UV,* ultravioleta.

En la atmósfera existen partículas primarias y secundarias. Las *partículas primarias* se emiten directamente hacia la atmósfera, mientras que las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

partículas secundarias se producen por la conversión de gas a partículas dentro del aire. Los *aerosoles primarios* son el polvo mineral, los metales, el hollín, las partículas de sales, el polen y las esporas, mientras que los *aerosoles secundarios* se generan por los sulfatos, nitratos y compuestos orgánicos. La formación de aerosoles secundarios ocurre por el proceso de *nucleación*, en el cual los gases pasan a una fase líquida o sólida mediante condensación o por una reacción química, que condiciona la formación de núcleos o partículas tras la cual se produce la condensación de los gases calientes y la coagulación o aglomeración de partículas mediante turbulencia, sedimentación por gravedad o movimiento browniano para generar partículas secundarias. La naturaleza, la composición y la distribución por tamaño de las partículas secundarias dependen de varios factores atmosféricos, como la humedad, la temperatura y la luz solar, además de los gases y partículas primarias específicos. En consecuencia, la composición en PM varía según las distintas regiones en función de las fuentes de emisión locales. En la mayor parte de las ciudades de EE. UU., la concentración media diaria actual de partículas finas ($PM_{2,5}$) oscila entre 5 y 15 $\mu g/m^3$, aunque no es raro que se produzcan episodios en los que se superan 100 $\mu g/m^3$. La concentración $PM_{2,5}$ en las ciudades de los países en vías de desarrollo es mucho más alta; el valor medio de $PM_{2,5}$ en 24 h en China oscila entre 18 y 116 $\mu g/m^3$, con un valor medio de 60 $\mu g/m^3$ (**v. tabla 8-1**).[3,4]

Contaminantes gaseosos

Además de PM, el aire ambiental y doméstico contiene también otros tipos de contaminantes, incluidos gases o compuestos en fase de vapor, como monóxido de carbono (CO), hidrocarburos distintos del metano, óxidos de nitrógeno (NOx), óxidos de azufre (SOx), ozono (O_3) y carbonos orgánicos volátiles (COV). La mayor parte de estos gases aparecen de forma natural en la atmósfera, pero su abundancia aumenta cuando se generan por los procesos de combustión, como la quema de combustibles fósiles o procesos industriales a alta temperatura. Estos contaminantes gaseosos también pueden deberse a la «liberación fugitiva» por diversas actividades humanas (p. ej., agricultura) o fenómenos naturales (p. ej., erosión, erupciones volcánicas). Además, se generan gases contaminantes secundarios por un mecanismo químico atmosférico mediado por la luz del sol, el agua y el vapor. Este tipo de mecanismo químico da lugar a muchos gases, como sulfatos, nitratos y amoníaco, que se asocian a PM y constituyen su componente orgánico. Estas reacciones atmosféricas generan algunos contaminantes, como los radicales hidroxilo, el nitrato de peroxiacetilo, el ácido nítrico, el ácido fórmico y el ácido acético, además del formaldehído y la acroleína. Los COV (p. ej., formaldehído, acroleína, benceno, xileno, 1,4-butadieno) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) se reparten entre las fases gaseosa y de partículas, y contribuyen a formar O_3. Muchos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

COV se oxidan en la atmósfera para generar compuestos orgánicos semivolátiles que posteriormente se dividen dentro de las partículas y contribuyen a aumentar la masa y la composición de las mismas.

Dada la compleja estructura química de los contaminantes gaseosos, sus variables reacciones de condensación y las múltiples interacciones con las partículas transmitidas por el aire, la naturaleza de la contaminación ambiental varía según la hora, la estación, el tiempo atmosférico y la temperatura. En el entorno urbano, los NOx, CO y COV se coemiten con carbono negro, y por eso su concentración es máxima durante la «hora punta» del tráfico de vehículos, mientras que O_3 y otros oxidantes fotoquímicos alcanzan el máximo por la tarde, sobre todo en días soleados. Esta variabilidad en los contaminantes gaseosos que coexisten contribuye a que las exposiciones sean distintas según el área geográfica y las condiciones naturales, dificultando su identificación y caracterización.

Contaminación ambiental en el interior y el exterior

La atmósfera exterior o ambiental contiene PM generada por fuentes naturales y antropomórficas. Algunos procesos, como las erupciones volcánicas, los incendios forestales espontáneos, los aerosoles marinos y la erosión del terreno, representan fuentes naturales que generan PM atmosférica, pero esta también puede aparecer a partir de las carreteras sin pavimentar, el tráfico rodado, la minería, la industria, la construcción y otras actividades humanas. La mayor parte de la PM *gruesa* (PM_{10}) deriva del polvo y del material de la tierra, las endotoxinas, los granos de polen, las esporas de hongos, la vegetación y el detritus, mientras que la *fina* ($PM_{2,5}$) suele derivar de la niebla tóxica *(smog),* el tráfico y la combustión. En la mayor parte de los ambientes urbanos, el tráfico es la principal fuente de PM; en Londres, el 83% de la PM_{10} atmosférica se debe al tráfico. En general, la combustión de cualquier combustible fósil –madera, gas, gasoil y gasolina– genera PM, sobre todo finas y ultrafinas.

En los países en vías de desarrollo, la mayor parte de la contaminación del aire doméstico se debe a los combustibles de biomasa, el carbón y el queroseno, que se queman en cocinas abiertas para calentarse o cocinar.[5] El cocinado, y sobre todo la fritura, es una fuente importante de contaminación interna. La mayor parte de las partículas generadas por la fritura son *ultrafinas,* y cocinar dentro de una casa puede aumentar 10 veces el número de estas partículas. Las PUF se generan también por la llama del gas y el humo de la madera. La combustión de velas o incienso puede ser origen también de un elevado nivel de contaminación ambiental por partículas. Los ambientadores generan xileno, aldehído y ésteres, que pueden reaccionar con el O_3 generando contaminantes secundarios, como formaldehído, aerosoles orgánicos secundarios y PUF. En muchos edificios residenciales, el aire

booksmedicos.org

booksmedicos.org

doméstico contiene polen, caspa, mohos tóxicos y polvo, que con frecuencia contiene hongos, endotoxinas y bacterias, además de humo de tabaco. En función del patrón de construcción y del uso, el aire doméstico puede contaminarse también por contaminantes del aire ambiental o externo. En los países desarrollados, el nivel de contaminantes en el aire doméstico suele ser muy inferior, aunque se correlaciona de forma estrecha con la concentración en el exterior. Existen pocas fuentes domésticas de $PM_{2,5}$, que tienen en general un origen exterior y en el tráfico. Por tanto, residir cerca de una calle principal aumenta las concentraciones de $PM_{2,5}$ dentro del domicilio y la exposición a contaminantes generados por el tráfico, como NOx y COV.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Contaminación ambiental y mortalidad cardiovascular

Los datos derivados de los primeros estudios de cohortes longitudinales demostraron que la mortalidad ajustada entre las ciudades más y menos contaminadas era 1,26 (1,08-1,47). La contaminación ambiental se asoció de forma positiva a las muertes por cáncer pulmonar y enfermedad cardiopulmonar. Estudios posteriores demostraron que un 80% de las muertes en exceso atribuibles a la exposición crónica a contaminación ambiental se deben a ECV, sobre todo cardiopatía isquémica (CI), arritmias, insuficiencia cardíaca y parada cardíaca. Se ha estimado que cada aumento de 10 $\mu g/m^3$ de las concentraciones de $PM_{2,5}$ se asocia a un incremento del 8-18% en el riesgo de mortalidad cardiovascular (CV), con un riesgo igual o superior en los fumadores que en los no fumadores.[3] El riesgo persiste incluso en concentraciones muy inferiores a las autorizadas por las normas actuales, y no se ha detectado ningún umbral por debajo del cual la contaminación del aire no afecte a la salud o mortalidad CV. La relación exposición-respuesta entre la exposición prolongada a $PM_{2,5}$ y el riesgo de muerte por ECV no es lineal, sino que es bastante empinada para niveles bajos de exposición y se aplana en niveles altos, dado que la mayor parte del riesgo se debe a los niveles bajos de exposición y los efectos marginales con concentraciones más altas disminuyen. Por tanto, el riesgo de mortalidad por ECV asociado a la exposición prolongada a $PM_{2,5}$ puede ser comparable en distintas ciudades, incluso con concentraciones de contaminantes aéreos muy distintas.

El aumento a corto plazo de la PM se asocia a un mayor riesgo de mortalidad total. Por cada incremento de 10 $\mu g/m^3$ en $PM_{2,5}$ se observa un aumento del 0,7-1,7% en la mortalidad por todas las causas en los días siguientes. En Europa se demostró que la contaminación ambiental era responsable de un 6% de la mortalidad total, y la mitad de la misma se podía atribuir a las emisiones de los vehículos. Es interesante recordar que el número de muertes que se atribuyen a la contaminación del aire supera la debida a accidentes de tráfico. Se han descrito estimaciones de riesgo parecidas para la mortalidad CV. La elevación a corto plazo de la concentración diaria de PM condiciona un mayor riesgo absoluto de muerte por ECV que por todas las demás causas. La mortalidad por ECV explica un 69% de todo el aumento de la mortalidad absoluta atribuible a la exposición a corto plazo a PM. Se ha descrito una asociación constante entre la mortalidad por ECV y el aumento a corto plazo de la PM en más de 100 ciudades de todo el mundo. En la mayor parte de los estudios, la relación entre la exposición a PM y este exceso de mortalidad parece independiente de los cocontaminantes gaseosos; sin embargo, la mortalidad por ECV se ha asociado también a aumentos episódicos de las concentraciones ambientales de NO_2, CO y O_3.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Aunque la exposición a PM aumenta el riesgo de mortalidad por ECV a nivel poblacional, los fumadores, ancianos, diabéticos y pacientes en insuficiencia cardíaca parecen tener un riesgo especial por la exposición a las mismas.

Al igual que sucede con la exposición externa, la exposición a la contaminación del aire doméstico se asocia a un exceso de mortalidad CV. Se ha estimado que la contaminación del aire doméstico se asocia a entre 1,6 y 3,5 millones de muerte cada año de forma global. La repercusión acumulada sobre la salud de la inhalación de la contaminación del aire doméstico en EE. UU. ($PM_{2,5}$, acroleína y formaldehído, que representan la inmensa mayoría de las pérdidas de años de vida ajustados según la discapacidad [AVAD]) es 400-1.100 AVAD perdidos cada año por cada 100.000 personas. Esta influencia es parecida o superior a la que se estima para el tabaquismo pasivo. En Europa, la exposición al humo de la biomasa se ha vinculado con 40.000 muertes prematuras al año. En los países en vías de desarrollo, la contaminación del aire doméstico ocasionada por la combustión de la biomasa se asocia a 2 millones de muertes anuales; muchas de estas muertes corresponden a mujeres muertas por ECV. Las evidencias epidemiológicas actuales indican que el uso de combustibles de biomasa para cocinar y calentar duplica a cuadriplica el riesgo de CI.[5]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Efectos cardiovasculares de la contaminación ambiental

La exposición a la contaminación del aire tiene muchos efectos CV agudos y crónicos[6] (**fig. 8-1**). La mayor parte de estos efectos se han vinculado con la contaminación del aire por partículas, dado que es un componente de la misma fácil de medir. Sin embargo, las concentraciones de PM varían de forma simultánea con otros contaminantes, por lo que resulta complicado descartar los efectos de otros cocontaminantes o que algunos de estos puedan actuar de forma aditiva o sinérgica con la PM. Además, la propia PM es una colección heterogénea de partículas cuyo tamaño y composición química son variables y, por eso, sus efectos biológicos pueden cambiar mucho en función de la composición. Todavía no está claro qué componentes de la PM se relacionan con los efectos específicos sobre la salud. Hasta el momento no se han identificado biomarcadores de exposición específicos para la PM, y por eso no es posible descartar errores de clasificación en la mayor parte de los estudios epidemiológicos. Además, tampoco se pueden atribuir estados patológicos característicos de forma específica a la PM. La exposición a PM influye sobre la vía final común de la ECV. La exposición a PM influye sistemáticamente sobre la presión arterial (PA), los lípidos, la resistencia a la insulina, la coagulación y algunos efectos específicos de órgano, como la activación neuronal, la excitabilidad del miocardio, el estrés oxidativo y la inflamación. En consecuencia, no es posible vincular de forma directa ningún rasgo patológico o estado clínico específico con la exposición a PM. A pesar de todo, los principales efectos de la PM sobre el tejido y la función CV se relacionan con los cuadros patológicos que se comentan a continuación.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

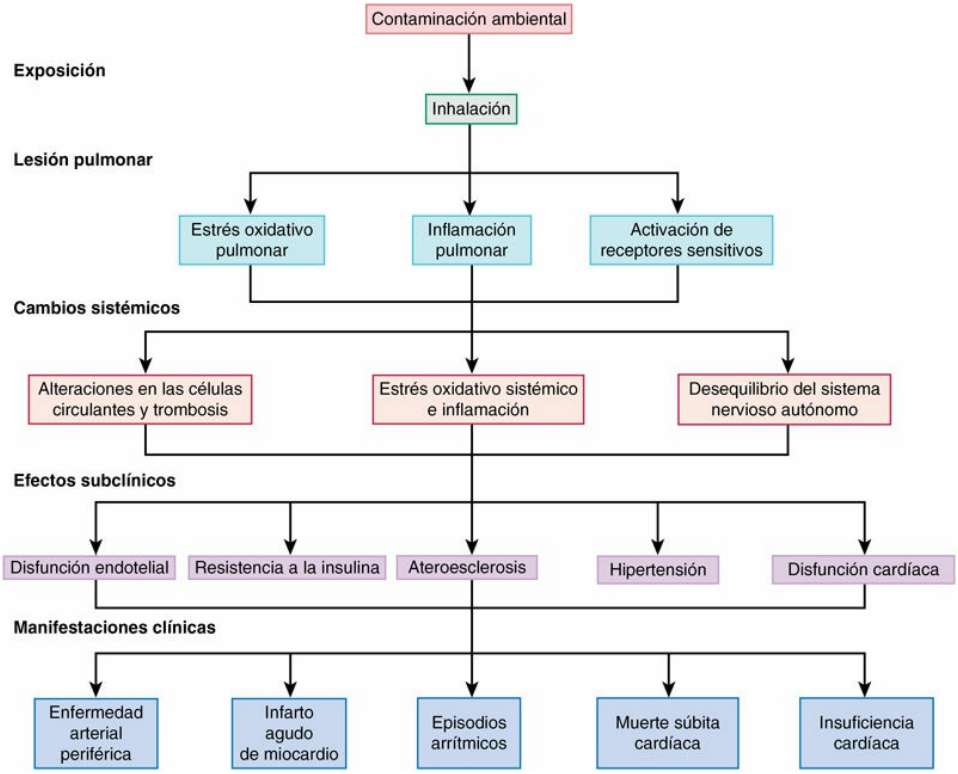


FIGURA 8-1 Efectos cardiovasculares de la exposición a partículas, o materia particulada (PM, *particulate matter*). Las partículas transportadas por el aire inhaladas del aire ambiental se depositan en los pulmones o transportan a la circulación, donde inducen estrés oxidativo y ocasionan un estado de inflamación leve. La exposición a PM también activa receptores sensitivos, con desequilibrio de la actividad del sistema nervioso autónomo. El estrés oxidativo sistémico y la inflamación ocasionados por la exposición a PM se asocian a alteraciones en los leucocitos circulantes y las células madre, y lesiones subclínicas en los tejidos cardiovasculares, con disfunción endotelial y exageración de la resistencia a la insulina, la aterogenia, la hipertensión y la disfunción cardíaca en individuos susceptibles. Estas alteraciones se manifiestan con un agravamiento de la enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca y episodios de arritmia, y pueden precipitar un infarto agudo de miocardio o una muerte súbita cardíaca.

Infarto de miocardio

La exposición a la contaminación ambiental incrementa de forma significativa el riesgo de infarto de miocardio (IM) agudo. El aumento del riesgo de IM se asocia a la exposición a las partículas en aire ambiental, los gases contaminantes, la contaminación del aire doméstico y los contaminantes generados por el tráfico. Tanto la exposición aguda como la crónica aumentan el riesgo. Este aumento del riesgo de IM se asocia a la exposición a una elevada cantidad de PM o a la exposición al tráfico en períodos de tan solo 1, 2 o 6 h o de unos pocos días. El riesgo agudo puede seguir siendo alto e incluso aumentar tras 2 días de exposición. El aumento del riesgo es variable y puede oscilar entre un 10 y un 20% de aumento por cada incremento de 10 $\mu g/m^3$ en las concentraciones de $PM_{2,5}$, según la localización geográfica, la estación y la vulnerabilidad individual. El riesgo se asocia más a la $PM_{2,5}$ que

booksmedicos.org

booksmedicos.org

a las PUF, a la PM_{10} o a los cocontaminantes gaseosos. En las concentraciones que existen en la mayor parte de las ciudades de EE. UU., la $PM_{2,5}$ representa una amenaza aguda sobre todo para los ancianos o para las personas con una enfermedad arterial coronaria (EAC) conocida o desconocida o una cardiopatía estructural. El riesgo resulta especialmente elevado en las mujeres obesas. Sin embargo, parece que las concentraciones diarias de $PM_{2,5}$ se asocian al riesgo de IM con elevación del segmento ST (IMEST), pero no de IM sin elevación del segmento ST (IMSEST).

La exposición aguda a la contaminación generada por el tráfico en la hora previa a un IM se asocia de forma importante al desarrollo de este (razón de posibilidades [OR, *odds ratio*], 2,9), lo que sugiere que los contaminantes generados por los vehículos a motor pueden desencadenar episodios agudos. Se estima que el 7,4% de los IM agudos podrían prevenirse si no existiera exposición a la contaminación del aire por el tráfico. La exposición prolongada a la contaminación aérea causada por el tráfico se asocia también a un aumento significativo de los IM agudos y de recaídas de los mismos. De un modo parecido, la exposición a largo plazo de concentraciones altas de $PM_{2,5}$ ambiental también incrementa el riesgo de CI, y cada incremento de 10 $\mu g/m^3$ en las concentraciones de $PM_{2,5}$ se asocia a un aumento de un 10-30% en los episodios isquémicos cardíacos en las personas que residen en áreas muy contaminadas. Se ha descrito un riesgo de muerte significativamente mayor en las personas que viven a menos de 50 m de una carretera grande con alta densidad de circulación, y el traslado desde una zona menos contaminada a otra más contaminada aumenta el riesgo de IM en las personas susceptibles. Por el contrario, una reducción de las concentraciones de $PM_{2,5}$ reduce los ingresos por CI. En EE. UU. se ha observado que la asociación entre las concentraciones de $PM_{2,5}$ y los episodios CV es más potente en la región nororiental que en otras, posiblemente por diferencias en el origen de dicha contaminación ambiental (p. ej., más contaminantes que contienen sulfatos generados por las centrales eléctricas orientales y un mayor contenido de nitratos en los contaminantes generados en las regiones occidentales por el transporte).

Arritmogenia

La exposición a la contaminación ambiental del aire y los contaminantes generados por el tráfico se asocia a inestabilidad eléctrica cardíaca, alteraciones del ritmo cardíaco y variabilidad de la frecuencia cardíaca. De un modo parecido, la exposición crónica a la contaminación del aire doméstico puede determinar perturbaciones eléctricas, con aumento del riesgo de arritmias. Aunque los individuos sanos pueden ser insensibles a los efectos arritmógenos de la exposición a la contaminación ambiental, los que tienen enfermedades previas pueden ser más sensibles. La exposición a las partículas contaminantes puede afectar al sistema nervioso autónomo y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

reducir el tono parasimpático. Algunos estudios han descrito que, incluso en individuos sanos, la exposición prolongada a la contaminación del aire se asocia a una prolongación de QT (OR, 1,6), retraso de la conducción intraventricular y dispersión de la repolarización ventricular, en parte por aumento de la modulación simpática de la frecuencia cardíaca. La repolarización ventricular también puede verse afectada por la exposición al humo de la madera en el domicilio. El riesgo de que la contaminación ambiental desencadene arritmias puede ser más alto en ancianos o pacientes con una cardiopatía de base. Las asociaciones a las arritmias parecen más importantes en el caso de PM_{10}, $PM_{2,5}$ y O_3, y también de los contaminantes generados por el tráfico. En los pacientes con desfibriladores-automáticos implantables (DAI), parece que un aumento, aunque solo sea moderado, de la contaminación ambiental se asocia a arritmias ventriculares a las 2 h de exposición, aunque los efectos pueden persistir mucho tiempo. Las concentraciones ambientales de $PM_{2,5}$ en los 1-2 días previos muestran una relación dependiente de la dosis positiva con el aumento del riesgo de parada cardíaca extrahospitalaria, sobre todo en los individuos con una alta carga de riesgo de ECV.

La exposición aguda a la contaminación ambiental u ocasionada por el tráfico puede aumentar el riesgo de fibrilación auricular (FA).[7] La exposición a la contaminación por $PM_{2,5}$ se asocia a prolongación de la duración de PR y aumento de la complejidad de la onda P, predictores de la FA y el aleteo (flúter) auricular. En los pacientes con una ECV conocida, cada aumento de 6 $\mu g/m^3$ en $PM_{2,5}$ incrementa el riesgo de FA un 26% tras 2 h de exposición. La exposición a la contaminación ambiental también aumenta ligeramente la frecuencia cardíaca máxima diaria, la frecuencia de bloqueo cardíaco y el porcentaje de tiempo en FA. Los episodios de FA paroxística detectados mediante un DAI aumentan a las pocas horas de la exposición a concentraciones de O_3 ambientales, aunque también se han descrito asociaciones significativas entre la FA y la $PM_{2,5}$, los contaminantes gaseosos y el CO atmosférico. La exposición a largo plazo a la contaminación ambiental generada por el tráfico se asocia en concreto a un aumento del riesgo de FA y taquicardia ventricular. Independientemente de otros factores de riesgo de ECV, la residencia cerca de una carretera grande también puede aumentar el riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) y CI mortal.[8] Se ha publicado un aumento lineal del 6% en la razón de riesgo por cada 100 m de aumento en la cercanía de la residencia a una carretera principal.

Insuficiencia cardíaca

Aunque no es tan potente como en el caso de la CI, se describe una relación significativa entre la muerte por insuficiencia cardíaca (IC) y la exposición a la contaminación aérea. Los cambios a corto plazo de la PM se asocian a un aumento de los ingresos hospitalarios diarios por IC, y un aumento de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

10 μg/m^3 en $PM_{2,5}$ durante ese mismo día se asocia a un aumento del 1-1,5% en los ingresos por IC, mientras que una reducción de este valor disminuye los ingresos por ese motivo. En la mayor parte de los países, las muertes por IC representan un 10% de todas las muertes por ECV, pero suponen un 30% de las muertes por ECV relacionadas con la exposición a PM, lo que sugiere que el corazón que está fallando puede resultar especialmente vulnerable a la contaminación ambiental. Durante la IC, el corazón sufre un remodelado adverso, que puede afectar a la función cardíaca y la conducción eléctrica. Se han descrito efectos directos de la exposición crónica a la contaminación ambiental sobre la función y remodelado cardíaco en estudios tanto animales como humanos. La residencia cerca de carreteras principales y un mayor nivel de contaminación ambiental en la zona de residencia se asocian a un aumento de la masa ventricular derecha e izquierda, incluso en una cohorte sin ECV clínica. Además, la exposición al NO_2 contaminante generado por el tráfico se asocia a un incremento del 5% de la masa del ventrículo derecho, dato parecido al que produce la diabetes o el tabaquismo. La asociación significativa entre la contaminación aérea por el tráfico y el aumento del riesgo de mortalidad tras IC confirma que la IC puede ser una situación especialmente vulnerable.[2]

Hipertensión

La exposición a la contaminación ambiental y doméstica se ha vinculado con cambios de la PA[3] (**v. capítulos 2 y 3**). Un incremento, incluso modesto, de la contaminación ambiental se asocia de forma aguda a cambios en la PA sistémica (aproximadamente 1-4 mmHg por cada 10 μg/m^3 de aumento en la PM), aunque estos efectos pueden ser más importantes en ancianos o en pacientes con una ECV preexistente. Se han descrito efectos más importantes (8-9 mmHg) a los 2-5 días de exposición a las concentraciones más altas de $PM_{2,5}$. La exposición crónica a unas concentraciones elevadas de contaminación ambiental puede producir hipertensión. Los pacientes que residen cerca de carreteras grandes y sufren por eso una exposición repetida a los contaminantes generados por el tráfico muestran una prevalencia de hipertensión más alta. Si se comparan los datos de pacientes que residen a menos de 100 m de una carretera principal de los que lo hacen a más de 1.000 m, se encuentra una prevalencia un 9% más alta. La influencia de la contaminación ambiental sobre la regulación de la PA se confirma gracias a los datos de estudios en los que adultos jóvenes sanos se exponían a la contaminación por partículas del aire. En estos estudios se ha observado que la exposición aguda a PM o el humo del gasoil podría producir un aumento modesto (3-4 mmHg), pero rápido, de la PA sistólica, y un aumento de menor importancia de la PA diastólica. Es probable que el efecto de la contaminación ambiental sobre la PA sea más importante en los pacientes con ECV o que la magnitud del efecto sea suficiente para desencadenar episodios agudos o

booksmedicos.org

booksmedicos.org

inducir una disfunción CV crónica. Es importante que los fármacos antihipertensivos parecen mitigar los efectos de la contaminación ambiental sobre la PA, de forma que un tratamiento médico adecuado de la hipertensión podría atenuar la repercusión de la exposición a la contaminación ambiental.[2]

Además de la contaminación ambiental y por el tráfico, la PA y la hipertensión también pueden verse condicionadas por la quema de biomasa en los domicilios con la consiguiente contaminación del aire interior.[5] En individuos sanos, la exposición a $PM_{2,5}$ generadas por la combustión de la biomasa incrementa la PA sistólica y, en menor medida, la diastólica. Este incremento es bastante pequeño, 2-4 mmHg de la sistólica y 0,5-2 mmHg de la diastólica, pero puede resultar significativo en personas con una enfermedad de base. La contaminación del aire doméstico por el uso de combustibles sólidos se asocia también a un aumento de la prevalencia de hipertensión y de los marcadores de estrés oxidativo, inflamación y adhesión celular, cambios que contribuyen de forma colectiva a la repercusión de los contaminantes domésticos sobre la salud CV.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Fisiopatología

La inhalación de partículas del aire ambiental (< 10 μm) determina el depósito de partículas transmitidas por el aire en los pulmones, sobre todo en las bifurcaciones o ramificaciones en ángulo del árbol bronquial por el flujo de aire y las turbulencias, aumentando de este modo la interacción entre la PM y la mucosa.[9] En el ser humano, el valor mediano del cociente entre el depósito en la carina/tubular de PM es 9:1. Dentro del pulmón, las partículas gruesas (PM_{10}) y finas ($PM_{2,5}$) se depositan por distintas vías y, como contienen componentes distintos, inducen respuestas diferentes. Las partículas más grandes se depositan exclusivamente en las vías respiratorias extratorácicas. La PM_{10} se deposita principalmente en las vías respiratorias bronquiales, mediante impactación y sedimentación, y este depósito induce una respuesta inmune innata, en parte mediada por endotoxinas y otros componentes bacterianos, que con frecuencia se asocian a la presencia de aerosoles de PM_{10} en la atmósfera ambiental. Sin embargo, independientemente de este material biológico, las interacciones entre la PM_{10} y las células epiteliales pulmonares condiciona la síntesis de interleucina (IL) 8, con el consiguiente reclutamiento de los neutrófilos hacia el pulmón e inflamación de la vía respiratoria. Las partículas finas se depositan en los pulmones, sobre todo en los alvéolos, mediante sedimentación y difusión browniana, y también pueden acceder a la circulación sistémica. Estas partículas asocian poco o nada de material biológico y se depositan en el pulmón en mayor cantidad que las partículas grandes. En los espacios alveolares, las partículas finas inicialmente se impactan en el revestimiento alveolar rico en surfactante. Las interacciones entre la PM y los lípidos del surfactante pueden condicionar una alteración física de la superficie pulmonar y participar en su eliminación por los macrófagos. Además, la alteración de la función del surfactante puede provocar inflamación crónica de la vía respiratoria distal. Las PUF se depositan fundamentalmente en el pulmón por un movimiento browniano y pueden pasar desde el pulmón a otros órganos periféricos, incluidos el corazón y el encéfalo.

El depósito de PM en los pulmones condiciona la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), como los radicales libres de oxígeno superóxido e hidroxilo. La capacidad de la PM de generar ROS se correlaciona con el contenido en metal global de las mismas. Las partículas transportadas por vía respiratoria contienen diversos metales (p. ej., Fe, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ti), y estos metales catalizan reacciones de tipo Fenton que generan ROS. Además, la PM recogida de las ciudades de EE. UU. también contiene radicales libres persistentes derivados de semiquinonas activas en oxidación-reducción. Los radicales parecidos a las semiquinonas se adsorben por mecanismo químico en las partículas y generan superficies con actividad de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

oxidación-reducción persistente de las partículas, de forma que en presencia de oxígeno sufren autocatálisis para generar radicales libres, como el superóxido. Además, los HAP presentes en las partículas, que pueden convertirse por mecanismo metabólico en quinonas activas en oxidación-reducción, pueden ser otra fuente de producción de ROS. Algunos investigadores sugieren que, aunque no existen ROS en la superficie, el núcleo de carbono de la PM ultrafina puede ocasionar estrés oxidativo sencillamente porque presenta una extensa área superficial. La PM podría aumentar también la producción de ROS estimulando un estallido oxidativo en los leucocitos polimorfonucleares (PMN) humanos en reposo de la sangre periférica. Por tanto, el depósito de partículas finas y ultrafinas podría condicionar una extensa formación de ROS en el pulmón. Los datos de modelos animales que demuestran que un aumento de la eliminación de ROS en el pulmón evita los efectos vasculares de la PM apoyan el concepto de que la generación local de ROS a nivel pulmonar desencadenan los efectos sistémicos de la PM.[10]

El aumento de la producción de ROS por la PM en los pulmones ocasiona estrés oxidativo, caracterizado por un agotamiento de la capacidad antioxidante y acumulación de productos de la peroxidación lipídica. En general, esto se asocia a una reducción de la capacidad pulmonar con inflamación, caracterizada por la producción de varias citocinas, como IL-8, IL-6, factor de necrosis tumoral α (TNF-α) e IL1β. Este aumento de producción de citocinas a nivel pulmonar fomenta la acumulación de neutrófilos, proteínas y fibrinógeno en el líquido broncoalveolar. Estos cambios suelen alterar la defensa del huésped, porque inducen apoptosis en los macrófagos alveolares e inhibe la fagocitosis de PMN y el estallido respiratorio. En consecuencia, la inhalación de PM induce un estado de inflamación pulmonar leve, cuyas consecuencias sistémicas agravan el riesgo de ECV. Además, la inhalación de PM activa de forma directa los receptores sensitivos.[11] La estimulación de estos receptores puede producir un desequilibrio en el sistema nervioso autónomo, que puede afectar al ritmo y la conducción cardíaca, con aumento del riesgo de arritmias y MSC, sobre todo en pacientes vulnerables.

La posibilidad de una relación directa entre la exposición a PM y los episodios CV adversos viene apoyada por los datos de estudios en humanos y animales expuestos a PM en condiciones bien controladas. Por ejemplo, incluso en adultos normales, la exposición a contaminantes ambientales, como el humo del gasoil, induce una respuesta inflamatoria en los pulmones. De un modo parecido, los humanos sanos responden a la PM ambiental concentrada con pequeños cambios en la vasoconstricción aguda de la arteria braquial y aumento de la PA diastólica, lo que sugiere que la exposición a PM afecta directamente al flujo de las arterias de conducción. Los estudios en animales han permitido evaluar de forma más detallada los efectos CV de la exposición a PM. La exposición a PM concentradas aumenta la inflamación vascular y acelera la formación de lesiones ateroescleróticas en ratones y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

conejos con tendencia a la ateroesclerosis y la exposición a las partículas del humo del gasoil determina una rápida activación de las plaquetas circulantes, lo que sugiere que la exposición a PM aumenta las trombosis periférica.[3] Los efectos aterógenos de la contaminación del aire también se identifican en las personas. Recientemente se ha publicado que la exposición a un aumento de la concentración de $PM_{2,5}$ o la contaminación del aire por el tráfico se asocia a la progresión de la calcificación coronaria,[12] algo compatible con la aceleración de la ateroesclerosis y que sugiere que la exposición a la contaminación ambiental aumenta la progresión de la ECV subclínica o el riesgo de ECV. De hecho, la exposición a altas concentraciones de PM se ha asociado a un aumento de la activación plaquetaria[13] e incremento de las concentraciones de fibrinógeno, incluso en adultos sanos. El trabajo más reciente ha demostrado que la exposición prolongada a PM concentradas exagera la inflamación del tejido adiposo y la resistencia sistémica a la insulina en modelos murinos de obesidad inducida por la dieta.[14] La exposición a PM se ha vinculado también con un aumento de la resistencia a la insulina y con la prevalencia e incidencia de diabetes en las personas.[2] En conjunto, estos datos apoyan la idea que la exposición a PM induce una serie de efectos CV adversos, lo que podría explicar al menos en parte las asociaciones positivas entre las concentraciones de PM, y la incidencia y la mortalidad de los episodios CV descrita en los estudios epidemiológicos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Exposiciones laborales

Además de las exposiciones domésticas, en el entorno y por el tráfico, muchos individuos se exponen a contaminación ambiental en el trabajo.[6] Entre las exposiciones de este tipo destacan los hongos, las endotoxinas, las partículas y algunos gases, como el formaldehído (generado a partir de la madera comprimida), y que pueden alterar la salud CV y aumentar el riesgo de ECV. Muchas oficinas contienen altas concentraciones de partículas y gases, y algunos equipos de oficina, como las fotocopiadoras que generan altas concentraciones de PM, aunque estas exposiciones se pueden considerar similares a las descritas en las zonas residenciales.

Sin embargo, los trabajadores de empresas que generan altas concentraciones de PM o contaminantes gaseosos (p. ej., formaldehído, acroleína, butadieno, benceno) pueden tener un riesgo especial, porque la exposición profesional a estos gases se ha vinculado a un aumento del riesgo de ECV. Los trabajadores de empresas vinculadas con la síntesis de aldehídos, como el formaldehído, los enterradores, los embalsamadores y los trabajadores del sector de la perfumería, tienen una incidencia aumentada de cardiopatía ateroesclerótica, posiblemente por la exposición repetida a aldehídos volátiles. La exposición a 1,3-butadieno, un gas empleado en la síntesis de la goma, se ha vinculado con un aumento de la incidencia de ECV, sobre todo en trabajadores afroamericanos de empresas que elaboran polímeros de estireno-butadieno. Estudios experimentales en animales han confirmado los potenciales efectos aterógenos del 1-3-butadieno. La exposición profesional crónica al cloruro de vinilo se ha relacionado con un aumento del riesgo de ECV, incluida la hipertensión, el IM y otros trastornos circulatorios. De un modo parecido, el uso de disolventes, como fenol y etanol, se asocia a un aumento del riesgo de ECV y la exposición al disulfuro de carbono a un aumento de la ateroesclerosis. La exposición al benceno provoca arritmogenia en animales, y los trabajadores expuestos al benceno presentan un aumento de la prevalencia de hipertensión arterial, defectos de la conducción y trastornos de la repolarización.

La contaminación aérea puede afectar también a trabajadores de profesiones que implican una exposición frecuente a fuego y humo, como bomberos y militares. Los bomberos pueden tener un riesgo especial.[15] La cardiopatía explica el 45% de las muertes de bomberos en EE. UU., y la probabilidad de fallecer por CI es de 12 a 136 veces mayor durante la supresión de un fuego que en tareas no urgentes. El riesgo de mortalidad CV aumenta durante la respuesta a una alarma (2,8-14 veces), pero es mucho menor que en la lucha contra fuegos activos, lo que sugiere que un componente de inhalación de humo participa en la precipitación de episodios CV. Algunos estudios han sugerido que los trabajadores de incineradoras, las comunidades que rodean a estas instalaciones y los veteranos de la Guerra del Golfo tienen un riesgo elevado de desarrollar una ECV por la exposición

booksmedicos.org

booksmedicos.org

recurrente al humo y los constituyentes del mismo; sin embargo, la evidencia es débil y necesita estudios adicionales.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Manejo e intervenciones

Dado que se trata de un problema en toda la comunicad, resulta difícil controlar la contaminación ambiental del aire de forma individual. Es evidente que la relación bien establecida entre la contaminación del aire y la cardiopatía debería espolear el desarrollo de normativa para limitar las emisiones industriales y el tráfico. De hecho, la reducción de la contaminación ambiental en las principales ciudades de EE. UU. se ha traducido en una disminución de los episodios e ingresos de origen CV y un aumento de la esperanza de vida. A pesar de todo, y dado que un 95% de la población urbana de las principales ciudades está expuesta a unos niveles de contaminación que superan los recomendados por la OMS en sus normas sobre la calidad del aire, es posible reducir la exposición gracias a opciones individuales que tratan de reducir la repercusión de la contaminación ambiental sobre la salud CV. Entre otras se incluye evitar las zonas muy contaminadas, sobre todo por tráfico, especialmente si la persona tiene alto riesgo de ECV. Dado que la residencia cerca de las principales carreteras aumenta la exposición a los contaminantes del tráfico, evitar este tipo de exposición puede resultar especialmente beneficioso en pacientes con antecedentes de un IM o IC.

Las iniciativas individuales pueden tener especial importancia para reducir la exposición a la contaminación doméstica. Es posible eliminar la mayor parte de los contaminantes domésticos (p. ej., hongos, endotoxinas, bacterias, polvo) manteniendo un entorno doméstico limpio, y se puede reducir la exposición a un gran número de PUF evitando el uso de velas, incienso o ambientadores dentro de los domicilios. En los países en vías de desarrollo se puede reducir de forma drástica la contaminación doméstica mediante el abandono de la biomasa sólida como combustible o usando chimeneas de madera para evitar que se acumulen partículas dentro de las casas. En los países desarrollados es posible reducir la exposición a las partículas generadas durante el cocinado y la fritura con una ventilación o filtración adecuadas. Una filtración adecuada del aire doméstico mejora la función endotelial y microvascular, y puede reducir la inflamación sistémica, incluso en personas asintomáticas. Es difícil eliminar los contaminantes gaseosos, pero es posible eliminar la mayoría de las partículas transmitidas por el aire mediante un precipitador electrostático con una eficiencia en un solo paso del 90% o más, incluso para las partículas más pequeñas. De modo parecido, el acondicionamiento del aire dentro del habitáculo de los vehículos puede reducir la exposición a los contaminantes generados por el tráfico. Dadas las extensas evidencias que confirman la relación entre la exposición pasiva al humo del tabaco y el riesgo de ECV, eliminar el tabaquismo podría tener un efecto muy robusto sobre la mejora de la calidad del aire doméstico. Por último, aunque se ha demostrado una eficacia marginal de algunas intervenciones dietéticas para reducir los efectos de la contaminación del aire,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

se necesitan estudios más amplios antes de poder establecer o adoptar este tipo de recomendaciones de forma generalizada.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260.
2. Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:627–642.
3. Brook RD, Rajagopalan S, Pope 3rd CA, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:2331–2378.
4. Zhang YL, Cao F. Fine particulate matter (PM 2.5) in China at a city level. *Sci Rep*. 2015;5:14884.
5. Fatmi Z, Coggon D. Coronary heart disease and household air pollution from use of solid fuel: a systematic review. *Br Med Bull*. 2016;118:91–109.
6. Bhatnagar A. Environmental Cardiology: Pollution and Heart Disease. UK Royal Society of Chemistry; 2011.
7. Link MS, Luttmann-Gibson H, Schwartz J, et al. Acute exposure to air pollution triggers atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:816–825.
8. Hart JE, Chiuve SE, Laden F, Albert CM. Roadway proximity and risk of sudden cardiac death in women. *Circulation*. 2014;130:1474–1482.
9. Falcon-Rodriguez CI, Osornio-Vargas AR, Sada-Ovalle I, Segura-Medina P. Aeroparticles, composition, and lung diseases. *Front Immunol*. 2016;7:3.
10. Haberzettl P, O'Toole TE, Bhatnagar A, Conklin DJ. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress. *Environ Health Perspect*. 2016;124:1830–1839.
11. Akopian AN, Fanick ER, Brooks EG. TRP channels and traffic-related environmental pollution-induced pulmonary disease. *Semin Immunopathol*. 2016;38:331–338.
12. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six

booksmedicos.org

booksmedicos.org

metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2016;388:696–704.
13. O'Toole TE, Hellmann J, Wheat L, et al. Episodic exposure to fine particulate air pollution decreases circulating levels of endothelial progenitor cells. *Circ Res*. 2010;107:200–203.
14. Haberzettl P, McCracken JP, Bhatnagar A, Conklin DJ. Insulin sensitizers prevent fine particulate matter–induced vascular insulin resistance and changes in endothelial progenitor cell homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310:H1423–H1438.
15. Tollerud D, Balmes J, Bhatnagar A, et al. Long-Term Health Consequences of Exposure to Burn Pits in Iraq and Afghanistan. US National Academy of Sciences; 2011.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rehabilitación cardíaca integral basada en el ejercicio

Paul D. Thompson

Philip A. Ades

Perspectiva histórica
Principios básicos de la fisiología del ejercicio y del entrenamiento
- Consumo máximo de oxígeno
- Consumo de oxígeno del miocardio
- Umbral ventilatorio
- Efectos de la enfermedad cardíaca sobre el rendimiento durante el ejercicio
- Efecto del entrenamiento físico sobre el rendimiento durante el ejercicio

Efectos de la rehabilitación cardíaca y el ejercicio físico sobre la morbilidad y la mortalidad
- Pacientes con angina de pecho
- Pacientes con enfermedad arterial coronaria

Pacientes después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea
- Pacientes con insuficiencia cardíaca

Aspectos prácticos de los programas de rehabilitación cardíaca
- Estructura del programa
- Cobertura del personal
- Diseño e implementación del programa de ejercicio físico
- Ejercicio sin supervisión

Otros componentes de la rehabilitación cardíaca integral
Cobertura del seguro
Retos actuales
Perspectivas futuras

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Perspectiva histórica

Hasta los años cincuenta, el tratamiento estándar del infarto de miocardio (IM) consistía en varias semanas de hospitalización, seguidas por meses de actividad física restringida. La rehabilitación cardíaca (RC) basada en el ejercicio se desarrolló para invertir la pérdida de la condición física producida por esta restricción de la actividad física. El ejercicio físico fue fundamental en este proceso y fue una de las pocas intervenciones que redujeron la angina de pecho de esfuerzo en la época anterior a los β-bloqueantes y las intervenciones de revascularización coronaria.[1]

La duración menor de la hospitalización, junto con los fármacos y las intervenciones eficaces para el tratamiento de la isquemia de miocardio, han cambiado los programas de RC. El entrenamiento con ejercicio aún resulta importante, pero los esfuerzos de rehabilitación actualmente incluyen la educación y el asesoramiento para aumentar comportamientos de prevención secundaria, mejorar el bienestar psicológico y aumentar el cumplimiento de medicaciones y dieta como componentes fundamentales.[2] Las directrices del Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) estadounidense reflejan estos cambios e indican que los programas de RC no solo proporcionen ejercicios de entrenamiento, sino que además incluyan educación y asesoramiento para modificar los factores de riesgo cardíaco. En consecuencia, los programas de RC suelen denominarse ahora «programas de rehabilitación cardíaca/prevención secundaria».[2] La American Heart Association (AHA) y la American College of Cardiology Foundation (ACCF) recomiendan encarecidamente programas de RC integrales (indicación de clase I) para los pacientes que se han sometido a una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o a un injerto de derivación arterial coronaria (IDAC), que han sufrido un síndrome coronario agudo, o que tienen angina de pecho estable o enfermedad vascular periférica.[3] Esta recomendación recibió el más alto nivel de evidencia (A) para todos los trastornos excepto la angina (nivel B).[3] Los ejercicios de entrenamiento son una recomendación de clase I para los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) sistólica crónica estable y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 35% o menor, mientras que la RC es una recomendación de clase IIa.[4] Los CMS también consideran la RC integral «razonable y necesaria» para los pacientes después de la cirugía valvular y el trasplante de corazón o de corazón y pulmón.[5] Los índices de participación en RC han sido bajos, en un rango del 19 al 34% a nivel nacional,[6] aunque la utilización creciente de registros médicos electrónicos puede incrementar las tasas de remisión.[7]

El ejercicio físico es fundamental en los programas de RC y reducción del riesgo, porque aumenta la resistencia física y reduce la isquemia cardíaca y la angina de pecho inducidas por el ejercicio. Los metaanálisis de los ensayos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

clínicos controlados aleatorizados (ECCA) sobre RC han demostrado los beneficios de los ejercicios de entrenamiento exclusivamente o de los ejercicios de entrenamiento combinados con prácticas exhaustivas de prevención secundaria.[8,9] Puesto que la disminución de los factores de riesgo se analiza con detalle en otra parte (**v. capítulos 1, 3 y 4**), este capítulo se refiere específicamente a la práctica de ejercicio en el proceso de RC.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Principios básicos de la fisiología del ejercicio y del entrenamiento

Consumo máximo de oxígeno

El músculo esquelético contiene solo pequeñas cantidades de energía para su uso inmediato. El ejercicio aumenta las necesidades de oxígeno (O_2) del organismo para suministrar energía al músculo durante el ejercicio. La cantidad de O_2 consumido (que se denomina consumo de oxígeno ventilatorio [$\dot{V}O_2$]) determina la cantidad de energía usada durante el ejercicio. Al reorganizar la ecuación de Fick (gasto cardíaco [Q] = $\dot{V}O_2$ /diferencia de O_2 arterial-venoso [Δ O_2 A-V]), se demuestra que $\dot{V}O_2$ es el producto de Q y Δ O_2 A-V. Por lo tanto, durante el ejercicio, las demandas metabólicas se cumplen mediante el aumento del aporte de O_2 a través del aumento del Q, que, a su vez, es el producto de la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen latido (VL), así como mediante el aumento de Δ O_2 A-V. Δ O_2 A-V aumenta durante el ejercicio por la redistribución del flujo sanguíneo desde los tejidos que no se están ejercitando (p. ej., riñones, lecho esplácnico) hasta los músculos que están trabajando, aumentando la extracción de O_2 en estos músculos, y por la hemoconcentración como consecuencia de las pérdidas de líquido plasmático en el espacio intersticial del músculo que está trabajando. El aumento de Q durante el ejercicio está muy relacionado con el aumento de $\dot{V}O_2$, de tal forma que un aumento de 1 l provoca un aumento de aproximadamente 6 l de Q. El $\dot{V}O_2máx$. (la cantidad máxima de oxígeno que un individuo puede transportar durante el ejercicio antes de estar limitado por la fatiga o la disnea) mide la capacidad máxima para el ejercicio. $\dot{V}O_2máx$. expresado como un valor absoluto (litros por minuto) o en relación con el peso corporal (mililitros por kilogramo por minuto) proporciona una medida de la capacidad de ejercicio altamente estable y reproducible. El máximo aumento de Δ O_2 A-V se fija aproximadamente al 15-17% en volumen. Puesto que el ritmo del ejercicio determina el $V{\cdot}o_2$, que es el producto de Q $V{\cdot}o_2$ y Δ O_2 A-V, y puesto que Δ O_2 A-V máxima es un valor relativamente fijo, proporciona una medida indirecta de la capacidad máxima de la bomba cardíaca, o Q y VL máximos.

Consumo de oxígeno del miocardio

La demanda de oxígeno del miocardio (Mo_2) puede estimarse como el producto de la FC y la presión arterial sistólica (PAS) –el llamado doble producto–. Aunque el ritmo de trabajo del ejercicio absoluto determina $\dot{V}O_2$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y Q, el aumento de la FC y la PAS está determinado por la necesidad de $\dot{V}O_2$ durante el ejercicio como un porcentaje del $\dot{V}O_2máx$. En consecuencia, para cualquier nivel de ejercicio absoluto, un individuo con un mayor $\dot{V}O_2máx$. utiliza menos capacidad máxima y tiene una respuesta de la FC y la PAS al ejercicio más baja. El punto clave es que la MO_2 no está determinada únicamente por el ritmo de trabajo del ejercicio externo, sino por el ritmo de trabajo *en relación con* la capacidad máxima para el ejercicio.

Umbral ventilatorio

El dióxido de carbono espirado ($\dot{V}CO_2$) también aumenta a medida que aumenta el ritmo de trabajo del ejercicio. Al principio, los aumentos del $\dot{V}O_2$ y el $\dot{V}CO_2$ son paralelos durante el ejercicio, pero la tasa de espiración del CO_2 aumenta más deprisa, y el acoplamiento de $\dot{V}O_2$ y de $\dot{V}CO_2$ diverge en lo que se denomina el *umbral ventilatorio* (UV). Esta divergencia es el resultado del aumento de ácido láctico en la sangre, el tamponamiento de los iones H^+ del ácido láctico por bicarbonato, y la posterior espiración de más CO_2. El UV también se ha llamado «umbral anaeróbico» y OBLA (*onset of blood lactate accumulation*, «comienzo de la acumulación de lactato en sangre»). Como el CO_2 estimula el impulso respiratorio, el UV también se asocia a un incremento no lineal de la frecuencia respiratoria y a disnea leve. El UV se produce aproximadamente al 50% del $\dot{V}O_2máx$. en los individuos no entrenados, pero a niveles más altos del porcentaje del $\dot{V}O_2máx$. en sujetos entrenados. El UV es una medida importante de la tolerancia al ejercicio, ya que representa el ritmo de trabajo constante máximo que se puede mantener durante el ejercicio submáximo.

Efectos de la enfermedad cardíaca sobre el rendimiento durante el ejercicio

El rendimiento durante el ejercicio puede ser normal para la edad y el sexo en los individuos con enfermedad cardíaca. Por otra parte, las enfermedades que limitan el VL máximo, deterioran la respuesta de la FC o causan isquemia de miocardio que produce síntomas limitantes o una disminución del aumento del VL, pueden reducir la capacidad para hacer ejercicio. Los fármacos que limitan la respuesta de la FC durante el ejercicio (p. ej., β-bloqueantes) o las restricciones de la actividad física que producen un efecto de desentrenamiento también pueden contribuir a la disminución de la tolerancia al ejercicio en los pacientes cardíacos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Efecto del entrenamiento físico sobre el rendimiento durante el ejercicio

El entrenamiento, ya sea aeróbico o de fuerza, aumenta la capacidad de ejercicio. El entrenamiento de fuerza produce un aumento del tamaño, la fuerza y la resistencia musculares en los músculos trabajados. El entrenamiento de ejercicio aeróbico principalmente aumenta la capacidad de realizar ejercicio, reflejado en un aumento del $\dot{V}O_2máx$. Este aumento de la capacidad máxima de ejercicio significa que cualquier ritmo de trabajo submáximo requiere un menor porcentaje de $\dot{V}O_2máx$., lo que reduce la respuesta de la FC y la PAS y las necesidades de MO_2. El entrenamiento de resistencia también aumenta el UV absoluto y el UV como un porcentaje del $\dot{V}O_2máx$. Muchas adaptaciones contribuyen a mejorar la tolerancia al ejercicio aeróbico después del entrenamiento, como el aumento del VL y el aumento de ΔO_2 A-V.

La magnitud del aumento del $\dot{V}O_2máx$. durante el ejercicio de resistencia depende de múltiples factores, como la edad del sujeto, el estado físico de base la intensidad y la duración del régimen de entrenamiento, factores genéticos, enfermedades subyacentes, y si en las pruebas y el entrenamiento se utilizan ejercicios similares, lo que se conoce como «especificidad» del entrenamiento. En general, en los sujetos jóvenes que han entrenado intensivamente, aumenta más la tolerancia al ejercicio. El $\dot{V}O_2máx$. aumenta un promedio del 11 al 36% en los pacientes de RC,[10] aunque la respuesta varía según la gravedad de la enfermedad subyacente. Por ejemplo, los individuos con una disminución notable de la función ventricular pueden lograr gran parte del aumento de su capacidad para el ejercicio por el aumento de ΔO_2 A-V, mientras que, en algunos pacientes cardíacos, el aumento de Q se ha documentado tras 12 meses de entrenamiento.[1] Además de aumentar la capacidad máxima para el ejercicio, el ejercicio de resistencia –debido a sus efectos sobre el UV– incrementa la capacidad de resistencia. Este efecto es muy importante, porque el aumento de la capacidad de resistencia al ejercicio submáximo reduce la disnea a los ritmos de trabajo submáximos y facilita la realización de la mayoría de las tareas diarias.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Efectos de la rehabilitación cardíaca y el ejercicio físico sobre la morbilidad y la mortalidad

Pacientes con angina de pecho

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con angina de pecho controlan sus síntomas con fármacos o los eliminan sometiéndose a una ACTP o a un IDAC. En consecuencia, con raras excepciones,[11] gran parte de la evidencia de que el ejercicio físico mejora la tolerancia al esfuerzo en pacientes con angina de pecho se obtuvo antes de 1990. El entrenamiento aumenta el tiempo de ejercicio hasta la aparición de la angina de pecho –o elimina la angina por completo– al menos por dos mecanismos. En primer lugar, como se ha analizado antes, el ejercicio aumenta el $V\cdot O_2$máx., lo que reduce la respuesta de la FC y la PAS al ejercicio submáximo. Esta disminución en el doble producto reduce los requisitos de MO_2 y retrasa la aparición de la angina de pecho. En segundo lugar, el ejercicio mejora la función endotelial.[11] Las arterias coronarias normales se dilatan con el ejercicio, pero las arterias coronarias con ateroesclerosis con frecuencia no logran dilatarse o se contraen. Los ejercicios de entrenamiento mejoran la función vasodilatadora endotelial, según se puede medir por angiografía coronaria cuantitativa durante la infusión de acetilcolina.[12] En algunos pacientes también se producen aumentos del producto de la velocidad por la presión en la aparición de la angina de pecho después de solo un corto período de ejercicio,[1] lo que también indica una mejoría de la función endotelial (**fig. 9-1**).

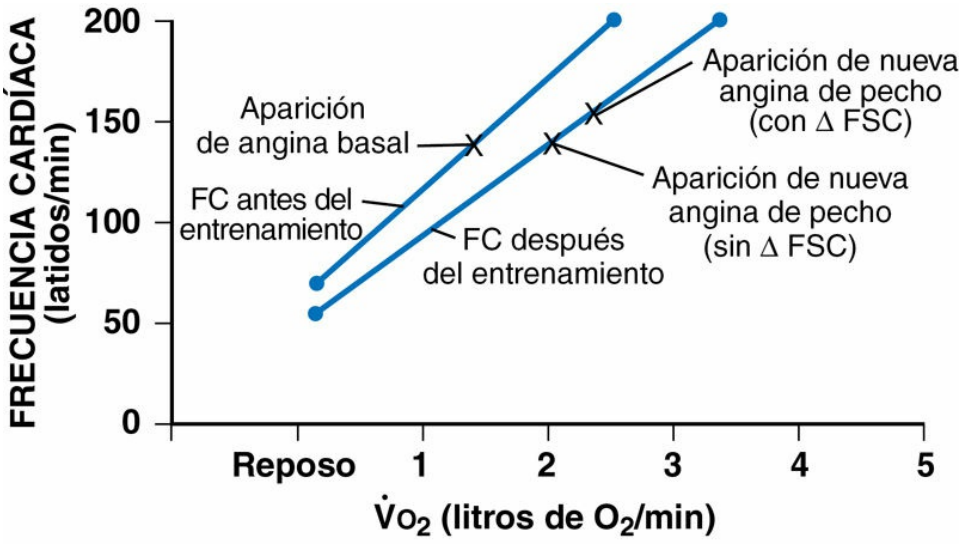


FIGURA 9-1 Cambios de la tolerancia al ejercicio y la aparición de la angina de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pecho con el ejercicio físico. La frecuencia cardíaca *(FC)* frente a la pendiente del consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) se desplaza de manera que cualquier ritmo de trabajo ($\dot{V}O_2$) provoca una respuesta de la FC más lenta. La angina de pecho se retrasa, pero se produce a la misma FC si no hay cambios del flujo sanguíneo coronario (*FSC;* aparición de nueva angina [sin Δ FSC]). La angina de pecho se retrasa, pero se produce a una FC mayor si el FSC aumenta debido a la mejora de la función endotelial. (Reproducido a partir de Thompson PD: Exercise prescription and proscription for patients with coronary artery disease. Circulation 2005;112:2354.)

El ejercicio físico es particularmente útil en pacientes con angina de pecho que no son candidatos para intervenciones coronarias, pero, en un estudio clínico de 101 hombres de 70 años de edad o menos, se observó que la práctica de ejercicio es útil en otros pacientes con angina estable.[11] Los participantes se asignaron al azar para hacer ejercicio durante 1 año o para la ACTP. El ejercicio consistía principalmente en sesiones diarias de 20 min de ejercicio en una bicicleta estática en su casa, más una sesión semanal de 60 min supervisada. En cada grupo, 47 participantes completaron el ensayo. El nivel de ejercicio al comienzo de la isquemia aumentó un 30% en el grupo que había realizado ejercicios de entrenamiento y un 20% en el grupo de ACTP (*P* = NS), una diferencia no significativa, pero la capacidad máxima de ejercicio (20 frente al 0%) y el $V\cdot O_2$ máx. (16 frente al 2%) aumentaron significativamente en el grupo de ejercicios de entrenamiento. A 1 año, el 88% de los participantes de ACTP frente a solo el 70% de los participantes en ejercicios de entrenamiento sufrieron un episodios cardiovascular (CV) importante (*P* = 0,023) (**fig. 9-2**). Este estudio fue previo al uso generalizado de las endoprótesis liberadoras de fármacos, pero solo el 15% del grupo de ACTP demostró más de un 50% de estenosis en el punto de la ACTP, e incluso asumiendo que no hubiera reestenosis en la endoprótesis, el grupo de ejercicio aún presentaría una tasa de supervivencia libre de episodios mayor (88 frente al 72%; *P* = 0,039). Los autores señalaron que la angioplastia solo trata una lesión culpable, mientras que los ejercicios de entrenamiento están dirigidos frente a la disfunción endotelial en todo el sistema vascular. Estos resultados podrían no tener aplicación a todos los individuos con angina estable, pero sí documentan la adecuación de los ejercicios de entrenamiento para el tratamiento de pacientes seleccionados con angina.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

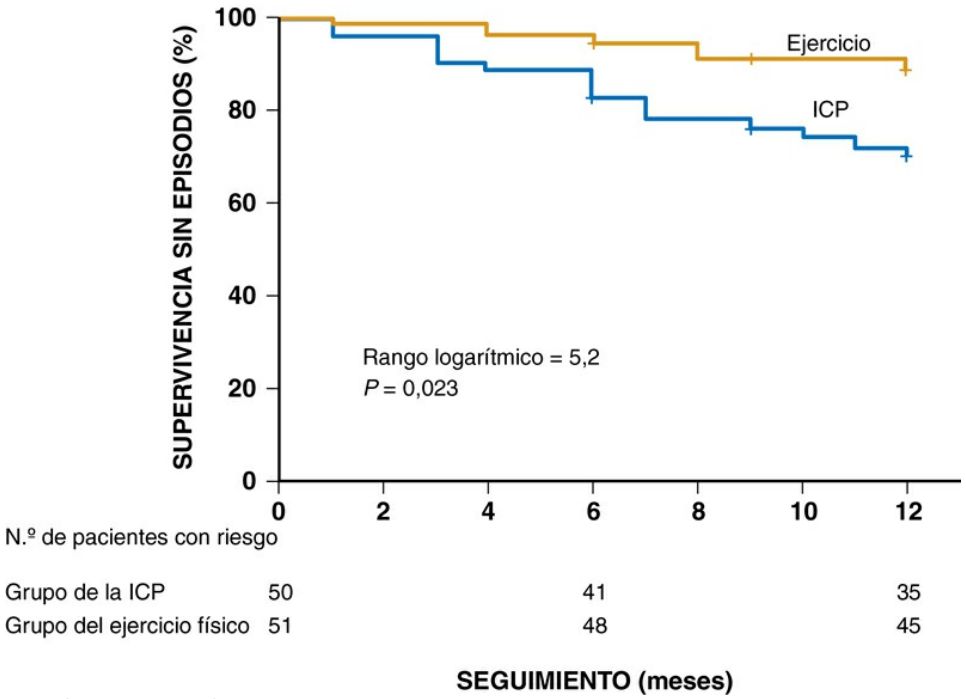


FIGURA 9-2 Supervivencia sin episodios en 101 pacientes cuidadosamente seleccionados, con angina de pecho estable, asignados aleatoriamente para una intervención coronaria percutánea (ICP/endoprótesis) o para realizar ejercicio físico durante 1 año. Los números de la parte inferior indican los pacientes libres de episodios. La supervivencia sin episodios fue significativamente mejor en el grupo del ejercicio físico (88 frente al 70%; *P* = 0,02 mediante la prueba de rangos logarítmicos). (Reproducido a partir de Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. Circulation 2004;109:1371.)

Pacientes con enfermedad arterial coronaria

En una revisión sistemática, se identificaron 47 estudios en los que 10.794 pacientes con IM, IDAC, ACTP o angina de pecho se asignaron aleatoriamente para la RC basada en el ejercicio o para los cuidados habituales.[8] La mortalidad total y la mortalidad CV fueron un 13 y un 26% menores, respectivamente, a los 12 meses o más de seguimiento, mientras que los ingresos hospitalarios fueron un 31% menores en el primer año del estudio ($P < 0,05$ para todos). El IM, el IDAC o la ACTP posteriores no disminuyeron. El metaanálisis más reciente incluyó 63 estudios sobre 14.486 pacientes con IM, ACTP, IDAC, angina o enfermedad coronaria definida por angiografía.[9] La mortalidad CV y los ingresos hospitalarios disminuyeron el 26 y el 18%, respectivamente, con la RC. La mortalidad total fue un 11% inferior con la RC ($P > 0,05$), pero estos datos de mortalidad se vieron afectados por un extenso estudio en el que la intervención de RC fue generalmente de una vez a la semana durante 6-8 semanas y en el que los datos a 1 año sugerían que los controles estaban realizando más ejercicio que los aleatorizados para RC.[13] La RC demostró beneficios similares independientemente de la naturaleza del programa (solo ejercicio frente a

booksmedicos.org

booksmedicos.org

otros).[8,9]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Pacientes después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea

Se han realizado pocos estudios grandes en los que se hayan analizado los efectos de la RC basada en el ejercicio en los pacientes después de la ACTP. En un análisis retrospectivo de 2.395 pacientes después de la ACTP, se observó una disminución de alrededor del 45% de la mortalidad ($P < 0,001$) en el 40% de los pacientes que participaron en la RC.[14] La rehabilitación no afectó al IM recurrente o a la revascularización posterior, pero la disminución de la mortalidad no fue diferente según el sexo, la edad o la urgencia de la ACTP, lo que indica que la RC beneficia a casi todos los pacientes después de la ACTP. Desafortunadamente, el sesgo de la autoselección podría contribuir a estos resultados, pero coincide con la cuestión abrumadora de que la RC mejora los resultados clínicos.

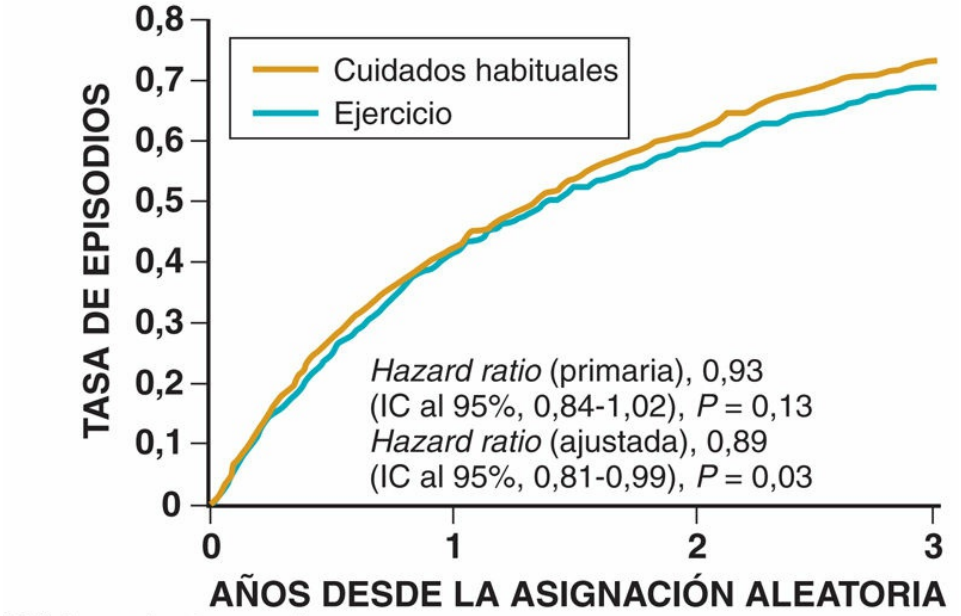
Pacientes con insuficiencia cardíaca

Hasta 2009, los datos de metaanálisis apoyaron el beneficio del ejercicio en los pacientes con IC.[15] El Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) fue el primer estudio a gran escala realizado correctamente para analizar el efecto del ejercicio físico sobre los resultados CV en pacientes con IC estable.[16] En el HF-ACTION se asignaron aleatoriamente 2.331 pacientes con una FEVI del 35% o menos a un grupo de entrenamiento con ejercicios o a un grupo de control. A los sujetos del grupo de entrenamiento se les animó a participar en 36 sesiones de ejercicio supervisadas durante 3 meses y después cambiaron a hacer ejercicio en casa, con el objetivo de entrenar cinco veces a la semana durante 40 min.

La duración media del seguimiento fue de 3,1 años, con un rango de 1 a 4 años. La mortalidad total (–4%, $P = 0,7$), la mortalidad CV o la hospitalización CV (–8%, $P = 0,14$), y la mortalidad CV o la hospitalización por IC (–13%, $P = 0,06$) disminuyeron más de forma insignificante en el grupo de ejercicio que en el grupo de control. Estos resultados volvieron a evaluarse después de ajustarse por factores de confusión preestablecidos, como la duración basal del ejercicio, la FEVI, un índice de depresión psicológica y los antecedentes de fibrilación o aleteo auricular. Después de este ajuste, la mortalidad total o la hospitalización (–11%, $P = 0,03$), la mortalidad CV o la hospitalización (–9%, $P = 0,09$), y la mortalidad CV o la hospitalización CV (–15%, $P = 0,03$) disminuyeron, lo que indica que el ejercicio físico tuvo efectos beneficiosos en los pacientes con IC (**fig. 9-3**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org



N.º de pacientes en riesgo

Cuidados habituales	1.172	651	337	146
Ejercicio	1.159	656	352	167

FIGURA 9-3 Mortalidad por cualquier causa u hospitalización por cualquier causa en el HF-ACTION. La tasa de riesgo no se redujo en los datos no ajustados, pero fue estadísticamente significativa cuando se ajustó para la duración del ejercicio de referencia, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la escala Beck Depression Inventory II, los antecedentes de fibrilación o aleteo auricular y la causa de la insuficiencia cardíaca. (Reproducido a partir de O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1439.)

Los resultados del HF-ACTION fueron menos robustos de lo esperado, dado el metaanálisis previo que sugería que los ejercicios de entrenamiento reducían la mortalidad global un 35%,[17] pero el HF-ACTION podría haber subestimado los beneficios de los ejercicios de entrenamiento en pacientes con IC. El análisis utilizó un abordaje de intención de tratamiento, pero el grupo de ejercicio tuvo poco cumplimiento de los ejercicios de entrenamiento. Solo 736 pacientes (60%) completaron las 36 sesiones de ejercicios supervisados. La mala adhesión al ejercicio es importante, porque el volumen de los ejercicios resultó un predictor altamente significativo de mortalidad CV y de hospitalización por IC,[18] e incluso el ejercicio moderado se asoció a reducciones superiores al 30% del riesgo posterior.[18] Los investigadores intentaron potenciar la adhesión al ejercicio a largo plazo proporcionando cintas de andar o bicicletas de ejercicio, monitores de FC y otras estrategias para la optimización de dicha adhesión.[16] A pesar de tales esfuerzos, el $\dot{V}O_2$ pico aumentó solo un 4% en el grupo de ejercicios de entrenamiento. Este efecto se quedó corto respecto al 10% de aumento proyectado por los investigadores del estudio y muy por debajo del 17% de aumento descrito en cuanto a FC en los pacientes que realizaron ejercicio en sesiones supervisadas.[15] El HF-ACTION utilizó una intervención de solo ejercicio y no

booksmedicos.org

booksmedicos.org

incluyó el asesoramiento considerado un componente de la RC exhaustiva para la IC.

Por el contrario, un estudio italiano con una adhesión al ejercicio del 88% a lo largo de 10 años sugirió que el entrenamiento con ejercicios prolongado puede afectar profundamente a los resultados clínicos en pacientes con IC.[19] Este estudio asignó aleatoriamente a 123 pacientes con una FEVI menor del 40% para entrenamiento formal con ejercicios o controles. Las sesiones de ejercicio se realizaban dos veces a la semana, y se animaba a los participantes a realizar una tercera sesión por su cuenta. La mayor parte del entrenamiento se realizaba en un «club cardíaco», que también fomentaba estilos de vida saludables. El $V\cdot O_2$ aumentó un 14,7% en el grupo de entrenamiento con ejercicios y disminuyó un 2,5% en el grupo de control después de 1 año. A los 10 años, el $V\cdot O_2$máx. era un 21,8% mayor en el grupo de entrenamiento. Sorprendentemente, la FEVI aumentó solo en el grupo de entrenamiento con ejercicios, y esta diferencia apareció solo a los 5 años del estudio (**fig. 9-4**). En los sujetos del grupo de entrenamiento se produjeron 12 episodios cardíacos, y 35 en los sujetos del grupo de control, una disminución del 45% (intervalo de confianza [IC] al 95%, disminución del –28 al –74%; $P < 0{,}001$) (**fig. 9-5**). Del mismo modo, se produjeron 4 muertes en el grupo de entrenamiento y 10 muertes en el grupo de control –una disminución del 32% (IC al 95%, disminución del –28 al –70%)–.

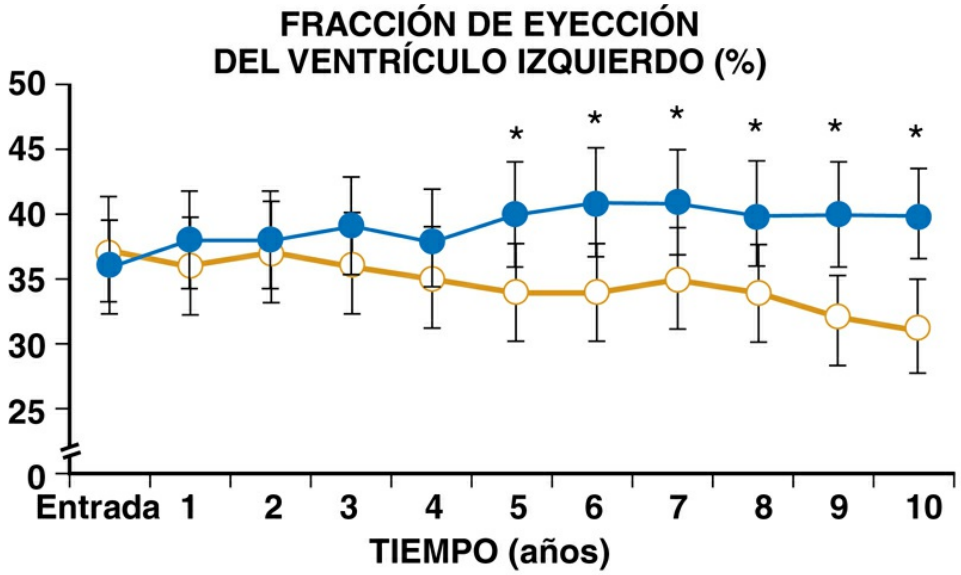
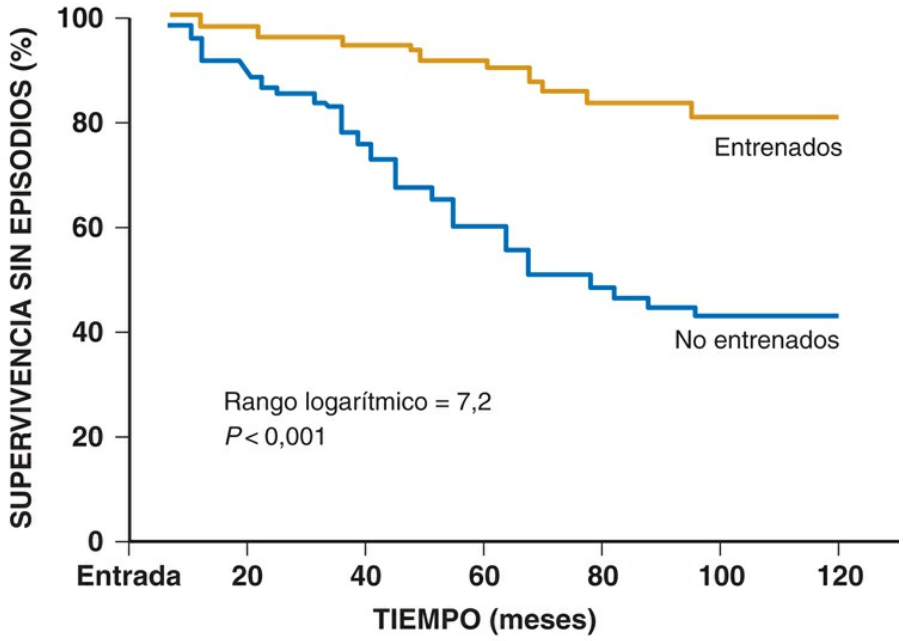


FIGURA 9-4 Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en los pacientes con insuficiencia cardíaca que realizaron ejercicio físico *(círculos sólidos)* y que no realizaron ejercicio físico *(círculos vacíos)* a través del tiempo. Los cambios de la FEVI fueron diferentes entre los grupos a lo largo del tiempo, pero no hasta 5 años después de empezar a practicar ejercicio. (Reproducido a partir de Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-Year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2012;60:1521.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org



N.º de pacientes en riesgo						
Entrenados	2	2	3	3	2	1
No entrenados	6	5	6	8	9	2

FIGURA 9-5 Supervivencia sin episodios de los pacientes con insuficiencia cardíaca que realizaron ejercicio físico y que no lo realizaron a través del tiempo. (Reproducido a partir de Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A: 10-year exercise training in chronic heart failure: A randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 60:1521, 2012.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Aspectos prácticos de los programas de rehabilitación cardíaca

Estructura del programa

Los programas de RC se dividen en tres fases basadas en el estado clínico del paciente. La fase 1 de la RC se refiere a los programas que se realizan durante la hospitalización y que comienzan poco después del episodio cardíaco agudo o de la intervención. Estos programas son poco frecuentes en la actualidad, debido a la brevedad de la estancia en el hospital en la mayoría de los casos, aunque algunos países europeos tienen programas de rehabilitación para pacientes hospitalizados que duran hasta varias semanas. Los programas de la fase 1 siguen siendo útiles para la movilización de pacientes ancianos después de episodios cardíacos complicados, así como para muchos tipos de pacientes después de la cirugía cardíaca. En EE. UU., estos programas suelen dirigirlos los departamentos de fisioterapia o el personal de RC dedicado. La fase 1 también es una forma excelente de presentar el concepto de RC a los pacientes y de solicitar las derivaciones apropiadas a la fase 2. En EE. UU. no está disponible el reembolso independiente de los programas de fase 1, porque los cargos por el episodio agudo incluyen este servicio, si se proporciona.

La fase 2 de la RC se refiere a los programas ambulatorios supervisados por médicos durante el período posterior al alta. Generalmente, en estos programas, los pacientes hacen ejercicio tres veces a la semana, durante 3-4 meses, hasta un total de 36 sesiones. Los seguros médicos suelen cubrir estos programas, aunque los copagos y las franquicias pueden limitar la participación. Otros abordajes de la RC, como los programas domésticos autosupervisados simples, los programas domésticos supervisados por personal de enfermería que hace visitas a domicilio, y los programas domésticos con monitorización electrocardiográfica (ECG) telefónica, se han analizado en entornos de investigación y se han comparado favorablemente con programas estándar realizados en instituciones.[20] Aunque la mayoría de las aseguradoras no cubren tales programas alternativos, deben desarrollarse estos programas de RC, porque muchos pacientes no pueden asistir a los programas estándar de base institucional por muchas razones, incluyendo la falta de programas locales.[20]

La fase 3 de la RC se refiere a los programas de mantenimiento a largo plazo sin seguimiento ECG. Estos programas normalmente son proporcionados por los mismos centros que ofrecen los programas de la fase 2, pero, como los programas de la fase 3 no incluyen supervisión médica directa, también pueden proporcionarlos los clubes de salud y los gimnasios. Generalmente, los seguros médicos no cubren estos programas en EE. UU.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cobertura del personal

El programa de RC estándar cuenta con un director médico, un miembro del personal de enfermería, y otras personas con formación en fisiología del ejercicio que diseñan los ejercicios y los programas educativos, y supervisan las sesiones de entrenamiento. En EE. UU., para tener derecho al reembolso de Medicare, los programas de RC de la fase 2 deben tener un director médico. Esta persona debe revisar y aprobar un plan de tratamiento para cada paciente cada 30 días[21] y debe estar disponible inmediatamente durante las sesiones de rehabilitación. La definición del término «disponible inmediatamente» está abierta a interpretación, pero, en general, significa estar en la instalación y disponible en unos instantes para cualquier urgencia. Todo el personal de RC debe tener formación en soporte vital cardíaco avanzado. Un miembro del personal de enfermería debe estar disponible durante las sesiones de rehabilitación con ejercicio para manejar las urgencias y administrar los fármacos. Las recomendaciones sobre el personal son un miembro del personal por cada cinco participantes durante los programas de la fase 2, y un miembro del personal por cada 10 a 15 participantes durante las sesiones de la fase 3.

Diseño e implementación del programa de ejercicio físico

Los pacientes que se derivan a la RC deben someterse a una prueba de esfuerzo limitada por los síntomas antes de entrar en el programa, para identificar y evaluar todos los síntomas importantes, la isquemia o las arritmias que pueden requerir otras intervenciones antes de la práctica del ejercicio. La prueba de esfuerzo también establece la capacidad de referencia para hacer ejercicio y determina la FC máxima para preparar una prescripción de ejercicios de entrenamiento. Generalmente, las pruebas se realizan cuando los pacientes están tomando sus fármacos habituales para imitar la respuesta probable de la FC que se producirá durante el entrenamiento.

Una sesión de entrenamiento típica para los pacientes de RC consta de 5 min de calentamiento, seguido de 20 a 45 min de ejercicio aeróbico y de 5 a 15 min de enfriamiento. La sesión de calentamiento consiste en estiramientos y ejercicios de calistenia ligeros. También deben realizarse algunos ejercicios de resistencia utilizando pesas ligeras o máquinas de ejercicio, a menudo después de la sesión aeróbica y como parte de un período de enfriamiento prolongado. Los ejercicios de resistencia deben trabajar la mayoría de los grupos musculares principales para aumentar la capacidad de los pacientes para realizar las tareas domésticas y laborales, como levantar y cargar.

El componente de ejercicio aeróbico se realiza generalmente al 60-70% del $\dot{V}O_2$máx., que corresponde aproximadamente al 70-80% de la FC máxima. Algunos pacientes necesitan intensidades de entrenamiento inferiores. Aunque la norma es practicar ejercicio durante 20-45 min, períodos más cortos también son beneficiosos, y es casi seguro que sesiones más largas proporcionan más beneficios. La mayoría de los programas de RC

booksmedicos.org

booksmedicos.org

recomiendan otras actividades, como caminar o jardinería, los días que los pacientes no asisten a las sesiones supervisadas.

Estudios recientes han examinado el uso de entrenamiento a intervalos de gran intensidad (HIIT, *high-intensity interval training*) en la RC para acelerar el efecto de los ejercicios de entrenamiento.[22,23] Un protocolo típico comienza con un calentamiento 10 min andando seguido de cuatro intervalos de 4 min de caminatas al 90-95% de la FC máxima, seguidos de períodos de recuperación de 3 min al 50-70% de la FC máxima. El HIIT consigue potenciar las mejorías en el pico de $V \cdot O_2$ máx. en pacientes con IC sistólica, tras un IDAC y tras un IM en comparación con el entrenamiento continuo de intensidad moderada.[22,23] El HIIT no parece incrementar el riesgo cardíaco, pero los estudios hasta la fecha son relativamente pequeños. Muchos pacientes lo consideran menos «aburrido» que el entrenamiento estándar.

Las pruebas de esfuerzo antes de iniciar la RC son útiles, pero no se realizan a todos los pacientes –especialmente a los que han sufrido un IM reciente–. Los pacientes que no se someten a la prueba de esfuerzo antes de comenzar un programa de RC pueden hacer ejercicio a una FC 20 latidos más rápida que su valor en reposo. Otro enfoque consiste en que los pacientes hagan ejercicio hasta su FC en reposo, más un porcentaje adicional especificado de su FC en reposo. Por ejemplo, durante el primer mes, un paciente podría hacer ejercicio hasta su FC en reposo más el 20-30% de su FC en reposo; en el segundo mes, hasta su FC en reposo más el 20-40% de su FC en reposo; y en el tercer mes, hasta su FC en reposo más el 20-50% de su FC en reposo. Como alternativa, estos pacientes pueden hacer ejercicio hasta el punto de disnea leve y mantener ese nivel durante la sesión de entrenamiento. Como se ha mencionado antes, el inicio de la disnea se aproxima al UV e indica la intensidad adecuada para un estímulo de entrenamiento. Por último, los pacientes pueden entrenarse hasta un nivel «un poco difícil» utilizando escalas numéricas diseñadas para estimar la intensidad del esfuerzo, como la Borg Scale of Perceived Exertion modificada.

Ejercicio sin supervisión

Muchos pacientes no pueden asistir a las sesiones de ejercicios supervisadas, pero hay que aconsejarles que realicen ejercicio para su beneficio CV. A aquellos pacientes sin problemas ortopédicos en las extremidades inferiores se les debe recomendar que caminen a paso ligero como su modalidad de entrenamiento. En general, a los pacientes que están en programas sin supervisión se les debe alentar a hacer ejercicio hasta que aparezca disnea leve, por las razones mencionadas anteriormente. Este enfoque evita la necesidad de monitorizar el pulso. Muchos pacientes, o bien no pueden monitorizar con precisión su FC, o bien se preocupan excesivamente por las irregularidades del pulso causadas por extrasístoles auriculares o ventriculares. A las personas que hacen ejercicio por su cuenta también se les

booksmedicos.org

booksmedicos.org

puede aconsejar que juzguen la intensidad del ejercicio utilizando la «prueba del habla» –que consiste en entrenar al ritmo más rápido que todavía permita tener una conversación cómoda–. Este ritmo de trabajo corresponde al rango de entrenamiento recomendado para los pacientes cardíacos.[1]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Otros componentes de la rehabilitación cardíaca integral

El asesoramiento nutricional, psicológico y vocacional, así como el tratamiento de los factores de riesgo de lípidos séricos, presión arterial (PA) y tabaquismo, son componentes esenciales de la RC y requeridos por Medicare. Abordar cuestiones como la PA, el tratamiento de los lípidos y dejar de fumar suele requerir equilibrar las funciones del personal de RC y el médico de atención primaria. Generalmente, el personal de RC se centra en los aspectos del asesoramiento para el tratamiento de los factores de riesgo. También pueden interpretar los resultados de laboratorio y las instrucciones del médico, y actuar como mediadores entre los pacientes y los que les proporcionan los cuidados sanitarios primarios. (**Véase también el capítulo 1**.)

Los programas difieren en la forma en que se ofrecen el asesoramiento y la formación. En muchos programas se utiliza el tiempo que pasa el paciente en la máquina de ejercicios para visitarle y enseñarle. En algunos programas simplemente se diseña material impreso que se pone a disposición de los participantes. En otros programas se utilizan monitores de televisión y programas de vídeo comerciales o diseñados específicamente para dar consejos o enviar mensajes sobre la reducción de riesgos. En algunos programas se han sustituido las sesiones de ejercicio por programas educativos. Actividades en clase diseñadas de forma creativa además de las sesiones de ejercicios permiten a los participantes modelar los programas educativos que mejor cubren sus necesidades.

Aproximadamente el 80% de los pacientes en RC tienen sobrepeso o están obesos.[24] Una pérdida significativa de peso no se consigue solo con ejercicio de la RC.[24] La RC ofrece la oportunidad de asesoramiento conductual sobre la pérdida de peso con una prescripción de ejercicios que recomienda casi a diario, caminatas de larga distancia. Tales programas de «ejercicio con alto gasto calórico» pueden conseguir una pérdida de peso del 5 al 10%. Esta pérdida de peso se asocia a mejorías en sensibilidad a la insulina, PA, lípidos, factores de coagulación y función endotelial.[24]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cobertura del seguro

Es importante que el seguro cubra las actividades de RC para que los pacientes puedan recibir estos servicios.[25] Normalmente Medicare ofrece el reembolso a los pacientes que tienen angina de pecho estable, han sufrido IM agudo o se han sometido a IDAC, reparación o sustitución de válvulas cardíacas, ACTP o trasplante de corazón o de corazón y pulmón en los 12 meses anteriores. Desde 2014, los CMS también cubren la RC en aquellos con IC sistólica estable con una FEVI inferior al 35% en tratamiento médico óptimo.[26] Muchas aseguradoras privadas siguen los procedimientos de reembolso de Medicare. La cobertura habitual incluye 36 sesiones de ejercicio.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Retos actuales

La RC basada en ejercicios tiene una recomendación de clase Ia en las directrices de la AHA, pero está infrautilizada. Solo del 14 al 35% de los supervivientes a un IM y aproximadamente el 31% de los pacientes tras una revascularización coronaria participan en programas de RC.[20] Mujeres, pacientes de mayor edad, grupos minoritarios y pacientes en situación socioeconómica baja –precisamente los grupos con mayor riesgo de episodios recurrentes– presentan índices de remisión especialmente bajos.[20] Técnicas sencillas y disponibles pueden aumentar dicha referencia. Por ejemplo, sistemas de remisión electrónicos automáticos de base médica permiten casi triplicar las tasas de remisión,[7] pero tales abordajes tienen poca utilidad. El respaldo del médico a la RC es uno de los predictores más importantes para la participación.[20] Por qué no envían de rutina los médicos a los pacientes para rehabilitación no está claro, aunque la subestimación de los médicos de los beneficios del ejercicio, la falta de conocimientos sobre el entrenamiento con ejercicios y la ausencia de promotores del ejercicio similares a los representantes farmacéuticos pueden contribuir. La remisión de los médicos para RC probablemente aumentará cuando y si la referencia para tales programas se constituye como una medida esencial de la actuación hospitalaria.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Perspectivas futuras

El uso de la RC debe aumentar en gran medida si los CMS adoptan la remisión para RC como una medida de actuación esencial en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria y tras una cirugía cardíaca, según se ha propuesto.[26] Más aún, la capacidad de la RC para reducir la mortalidad cardíaca y posiblemente la recurrencia de episodios cardíacos constituirá probablemente un componente de cualesquiera esfuerzos para controlar los costes de la atención médica por los organizaciones gestoras de la atención.[20] Los esfuerzos para contener el gasto también podrían dar lugar a un uso más generalizado de la prevención secundaria por RC basada en ejercicios como método para reducir los reingresos hospitalarios. Aún más, el papel de la RC, junto con un tratamiento médico óptimo para el tratamiento de la angina de pecho estable antes de proceder a intervenciones más costosas, como la ACTP o un IDAC, requiere consideración y más investigación. Tal cambio parece improbable en el actual medio de pago por servicios, pero resultará de mayor importancia en sistemas de pago por capitación.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Thompson PD. Exercise prescription and proscription for patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112:2354–2363.
2. Thomas RJ, King M, Lui K, et al. AACVPR/ACCF/AHA 2010 update: performance measures on cardiac rehabilitation for referral to cardiac rehabilitation/secondary prevention services. A report of the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Cardiac Rehabilitation). *Circulation*. 2010;122:1342–1350.
3. Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124:2458–2473.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147–e239.
5. Decision Memo for Cardiac Rehab (CAG-00089R). Manual 100-3 §20.10. 2012.
6. Suaya JA, Shepard DS, Normand SL, et al. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation*. 2007;116:1653–1662.
7. Grace SL, Russell KL, Reid RD, et al. Effect of cardiac rehabilitation referral strategies on utilization rates: a prospective, controlled study. *Arch Intern Med*. 2011;171:235–241.
8. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD001800.
9. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cardiac rehabilitation for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1–12.
10. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2005;111:369–376.
11. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*. 2004;109:1371–1378.
12. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation*. 2001;103:E1–E6.
13. Doherty P, Lewin R. The RAMIT trial, a pragmatic RCT of cardiac rehabilitation versus usual care: what does it tell us? *Heart*. 2012;98:605–606.
14. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, et al. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*. 2011;123:2344–2352.
15. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med*. 2004;116:693–706.
16. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1439–1450.
17. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328:189.
18. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, et al. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1899–1905.
19. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1173–1182.
20. Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, et al. Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:2951–2960.
21. King M, Bittner V, Josephson R, et al. Medical director responsibilities for outpatient cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2012 update. A statement for health care professionals from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:2535–2543.
22. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115:3086–3094.
23. Keteyian SJ, Hibner BA, Bronsteen K, et al. Greater improvement in cardiorespiratory fitness using higher-intensity interval training in the standard cardiac rehabilitation setting. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34:98–105.
24. Ades PA, Savage PD, Toth MJ, et al. High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation*. 2009;119:2671–2678.
25. Medicare Improvements for Patients and Providers Act of 2008. H.R. 6331. 2016.
26. Decision memo for cardiac rehabilitation (CR) programs. Chronic heart failure (CAG-00437N). 2016.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

10

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Abordajes integradores del tratamiento de pacientes con cardiopatía

Stephen Devries

Cardiología integradora
- Modalidades de tratamiento asociadas
- Necesidad de colaboración interprofesional

Estrategias integradoras para condiciones cardíacas específicas
- Cardiopatía isquémica
- Hipertensión
- Dislipidemia
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Arritmias

Conclusión

Bibliografía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cardiología integradora

La cardiología integradora es más una filosofía de atención que una descripción de un conjunto particular de prácticas. La cardiología integradora se centra en la prevención de la enfermedad, con énfasis en la maximización de los beneficios de la nutrición y de las intervenciones sobre hábitos de vida. Completamente incluyente del tratamiento médico basado en las directrices, la cardiología integradora busca dar poder a los pacientes hasta el mayor grado posible con objetivos de salud y planes terapéuticos desarrollados en colaboración (**fig. 10-1**).



FIGURA 10-1 Elementos clave de un abordaje integrador en cardiología.

La cardiología integradora es importante, porque cubre necesidades no atendidas por los tratamientos convencionales. A pesar de los avances tecnológicos, un informe de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estadounidenses describe una meseta reciente en el declinar de la enfermedad cardiovascular (ECV), en gran medida una manifestación de los problemas relacionados con los hábitos de vida de la obesidad y la diabetes.[1]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Típicamente no se hace énfasis en la nutrición y en los hábitos de vida durante la formación o la práctica de la cardiología. Por ejemplo, en el actual documento de 38 páginas del Accreditation Council for Graduate Medical Education que detalla los requisitos específicos para la formación posgrado en ECV, no se hace mención a requisitos para incluir la nutrición en el currículum.[2] El abordaje integrador busca cubrir esta deficiencia resaltando la nutrición y los hábitos de vida como componentes integrales del plan terapéutico.

Uno de los principios de la cardiología integradora es el énfasis en la capacitación de los pacientes. La necesidad de prestar mayor atención a la toma compartida de decisiones viene ejemplificada por un reciente análisis de las conversaciones entre cardiólogos y pacientes respecto a la intervención coronaria percutánea (ICP). En este estudio, los cardiólogos solo preguntaron sobre las preferencias de los pacientes en cuanto a tratamiento en el 54% de las entrevistas y mencionaron alternativas para la ICP únicamente en el 25%.[3]

Lo que es más importante, la adopción de un abordaje integrador en cardiología puede conducir a mejores resultados. Un ejemplo excelente, como se expone más adelante, son los mejores resultados con las modificaciones de los hábitos de vida que se implementan tras un procedimiento ablativo por fibrilación auricular.

Modalidades de tratamiento asociadas

Nutrición

Aunque se puede argüir que la nutrición es (o debería ser) una parte del total de la atención médica, las consideraciones dietéticas cobran un papel especialmente prominente en un modelo integrador. Las intervenciones nutricionales son la base de la atención cardíaca tanto para la prevención como para el tratamiento de la ECV.

Tratamiento de mente/cuerpo

Como reconocimiento de la fuerte influencia de los pensamientos y el estado emocional sobre la salud cardiovascular (CV), un abordaje integrador resalta la conexión entre mente y cuerpo. Además de los abordajes más tradicionales con tratamiento cognitivo conductual y medicación, entre las modalidades que se podrían recomendar en un modelo integrador se incluyen la meditación, los ejercicios respiratorios, el yoga, la biorretroalimentación, el tacto curativo y el reiki.

Acupuntura

Aunque se asocia más frecuentemente a la acupuntura con el tratamiento del dolor musculoesquelético, datos emergentes resultan prometedores sobre su uso como tratamiento adyuvante para un rango de condiciones CV, incluida la hipertensión.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Suplementos y productos botánicos

Es obligación del cardiólogo al menos cierto conocimiento sobre los suplementos que utilizan con mayor frecuencia los pacientes cardíacos. Además, a algunos clínicos la revisión de la evidencia les puede llevar a considerar el uso selectivo de algunos productos sin receta médica (p. ej., pacientes intolerantes a la prescripción de estatinas). Aunque se considera buena práctica médica documentar todos los productos sin receta tomados por los pacientes, esta información tiene un valor limitado si el clínico desconoce el producto y no sabe cómo obtener información científica fiable sobre el mismo. Afortunadamente hay disponibles varias fuentes excelentes que ayudan a los clínicos a conocer la base científica de los suplementos (**tabla 10-1**).

Tabla 10-1

Fuentes para la evaluación basada en la evidencia de los suplementos

RECURSO	DESCRIPCIÓN
National Library of Medicine, de MedlinePlus de EE. UU. https://medlineplus.gov/druginfo/herb_All.html	Resumen clínico de los suplementos con referencias esenciales (gratuito)
Natural Medicines Database http://www.naturaldatabase.com	Extensas revisiones sobre suplementos con enlaces hacia la información original; incluye folletos para los pacientes (de pago)
ConsumerLabs.com http://www.ConsumerLabs.com	Análisis de laboratorio independiente de los productos de venta sin receta sobre sus dosis y su pureza (de pago)
Office of Dietary Supplements de los National Institutes of Health estadounidenses http://ods.od.nih.gov	Fichas informativas sobre suplementos; disponible en versión española (gratuitas)
CredibleMeds https://www.crediblemeds.org	Información de medicamentos de venta con y sin receta que pueden prolongar el intervalo QT y provocar arritmias (gratuita)

Necesidad de colaboración interprofesional

La necesidad de una estrecha colaboración entre todos los miembros del equipo CV resulta evidente, pero la comunicación entre los cardiólogos y el resto de profesionales sanitarios implicados en el tratamiento integrador ha resultado históricamente un reto. Independientemente de las diferencias en léxico y perspectivas, es esencial el respeto mutuo y una comunicación abierta entre todos los profesionales sanitarios, convencionales y alternativos, para un óptimo tratamiento de los pacientes.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Estrategias integradoras para condiciones cardíacas específicas

La base de la cardiología integradora comienza con un tratamiento basado en las directrices. En estas secciones se describe un grupo seleccionado de abordajes basados en la evidencia que no se utilizan a menudo en un tratamiento convencional. Estas herramientas, añadidas al tratamiento basado en las directrices, pueden ampliar los beneficios y proporcionar oportunidades adicionales para implicar y capacitar más a los pacientes.

Cardiopatía isquémica

Nutrición

Quizá ningún tratamiento de la medicina clínica tiene tanto impacto como las intervenciones nutricionales para la prevención y el tratamiento de la cardiopatía isquémica. El informe final del Lyon Diet Heart Study, un estudio sobre la dieta de tipo mediterráneo en pacientes con un infarto de miocardio (IM) previo, demostró una reducción del 72% en las muertes cardíacas y la recurrencia de infartos.[4] La dieta de tipo mediterráneo promueve la ingesta de verduras y frutas, granos integrales en lugar de granos refinados, frutos secos, pescado en lugar de carnes rojas y aceite de oliva como aceite de cocina predominante.

Un estudio más reciente sobre la dieta de tipo mediterráneo en un grupo de prevención primaria de alto riesgo, PREDIMED, se interrumpió prematuramente por resultados positivos precoces: una reducción del 30% del riesgo de eventos CV mayores.[5] De forma interesante, el componente primario que diferenció los grupos de intervención y dietético de control fue la fuente de grasas en la dieta. Ambas ramas de la intervención de tipo mediterráneo, alto consumo bien de aceite de oliva virgen extra o de frutos secos, mostraron beneficios en comparación con la dieta control.

Entre los componentes de una dieta cardioprotectora, las verduras de hoja verde, incluidas las espinacas y el kale, parecen especialmente beneficiosas. Datos combinados del Nurses' Health Study y del Health Professionals Follow-Up Study demostraron que cada ración diaria de verduras de hoja verde (0,5 tazas cocinadas) redujo el riesgo ajustado de enfermedad coronaria en el 23% en las mujeres ($P = 0{,}0004$) y en el 11% en los hombres ($P = 0{,}02$).[6]

Las *antocianinas* son flavonoides de la dieta que potencian la función endotelial y tienen propiedades antioxidantes y antihipertensivas. Los alimentos ricos en antocianinas, especialmente los arándanos y las fresas, están fuertemente asociados a salud cardíaca. Durante un seguimiento de 18 años del Nurses' Health Study, que incluyó a 93.600 mujeres, la ingesta de cuatro o más raciones de arándanos y fresas se asoció a una reducción del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

riesgo de IM del 34%.[7]

El consumo de nueces también está fuertemente asociado a reducción del riesgo de cardiopatía y a mayor longevidad. Las propiedades promotoras de la salud de las nueces están probablemente relacionadas con su rico contenido en magnesio, esteroles, vitamina E, ácido α-linoleico y grasas monoinsaturadas. En un metaanálisis de 18 estudios prospectivos, el riesgo relativo de cardiopatía isquémica se redujo un 28% con cada ración diaria de nueces.[8] En otro estudio, la ingesta de nueces se asoció a una reducción del 21% del riesgo de fallecimiento durante un período de 5 años en quienes presentaban un consumo más alto de nueces frente al más bajo ($P < 0,05$).[9]

Conexión mente/corazón

No existe mejor ejemplo de la conexión entre la mente y el corazón que el síndrome de *takotsubo,* una enfermedad con fallo agudo y grave del ventrículo izquierdo precipitado por el estrés psicológico.[10] El síndrome de *takotsubo,* de presentación bastante espectacular, solo es una de las muchas manifestaciones del estrés y del estado emocional sobre la salud cardíaca.

Meditación

La asociación entre mente y corazón puede ser aprovechada para la prevención de la cardiopatía isquémica. En un estudio aleatorizado controlado sobre la meditación añadida al tratamiento cardíaco convencional en 201 individuos con patología coronaria, el grupo con meditación experimentó una reducción del 48% del riesgo de un punto de análisis compuesto que incluía mortalidad por todas las causas, IM y accidente cerebrovascular ($P = 0,025$).[11] El mecanismo subyacente al beneficio resulta incierto, pero probablemente incluye un efecto favorable sobre la presión arterial (PA). La reducción del estrés basada en plenitud de conciencia también ha sido asociada a una atenuación de la respuesta inflamatoria, otro mecanismo potencialmente cardioprotector.[12]

Taichí

Se puede describir el taichí como una «meditación en movimiento», y en él se practican una serie de movimientos ejecutados de manera fluida y suave. Una práctica regular del taichí puede alterar favorablemente los factores de riesgo asociados a la ateroesclerosis. Un estudio sobre mujeres con múltiples factores de riesgo coronario encontró que un programa de 8 semanas de taichí se asoció a una marcada disminución de las citocinas proinflamatorias asociadas a la ECV.[13]

Tacto curativo

Aunque desconocido para muchos profesionales sanitarios, el tacto curativo y el reiki son modalidades de popularidad creciente utilizadas para el manejo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

del estrés y la reducción del dolor. En ambos, el practicante utiliza el tacto suave y los movimientos de la mano sobre el cuerpo para redirigir la «energía». Independientemente del mecanismo, muchos pacientes refieren un alivio significativo. En un estudio de 237 pacientes ingresados para recuperación de una cirugía de derivación coronaria, los asignados aleatoriamente para recibir tacto curativo tuvieron menores puntuaciones de ansiedad, así como una duración del ingreso más corta (6,9 frente a 7,2 días; $P = 0,04$).[14]

Medioambiente

El entorno físico puede influir en los factores de riesgo que contribuyen a la ECV. Se monitorizó ambulatoriamente la frecuencia cardíaca (FC) en entornos urbanos con y sin vegetación. Los que paseaban en espacios urbanos verdes presentaron una FC significativamente menor que los que se movían en espacios urbanos sin zonas verdes.[15] La tendencia a una menor FC cuando se visitan parques y espacios verdes puede ser un reflejo de la «biofilia», la afinidad innata que la mayoría de las personas experimentan en contacto con la naturaleza.

Suplementos

Ácidos grasos ω-3

Los primeros estudios sugirieron un beneficio cardíaco con los ácidos grasos ω-3, pero publicaciones más recientes no han confirmado consistentemente estos hallazgos preliminares. No obstante, las preguntas que se mantienen respecto a la dosis óptima de ácidos ω-3, así como sobre selección de los pacientes, hacen que el papel final de los suplementos de ω-3 sea incierto. Subrayando la posibilidad de que se precisen dosis elevadas, un estudio reciente sobre pacientes tras un IM demostró un efecto favorable sobre la remodelación del VI con 3,4 g de ácido docosahexaenoico (ADH) y ácido eicosapentanoico (AEP) combinados, una dosis mucho mayor que la utilizada en muchos estudios previos.[16]

Actualmente, una recomendación ampliamente apoyada es la obtención de ácidos grasos ω-3 del pescado, con al menos dos raciones de pescado rico en ω-3 por semana. No obstante, para los que no pueden o no quieren comer pescado, los suplementos de ω-3 pueden resultar particularmente beneficiosos. Hay disponibles comercialmente varias marcas de ácidos grasos ω-3 para tal prescripción.

También hay que considerar los suplementos de aceite de pescado sin receta, pero su dosificación requiere una atención especial. Muchos suplementos sin receta de ω-3 tienen una etiqueta frontal en la que se indica el contenido total de ω-3. Sin embargo, esta cantidad puede inducir a error, porque la dosis exacta depende del contenido de ADH y AEP, que pueden ser únicamente una fracción de la cantidad total de ω-3 indicada. Si se

booksmedicos.org

booksmedicos.org

prescriben, por ejemplo, 1.000 mg de ADH y AEP combinados, hay que avisar a los pacientes de que revisen la etiqueta posterior de los productos con ω-3 sin receta y tomen tantas pastillas como sea necesario para alcanzar los 1.000 mg totales combinados de ADH y AEP. A pesar de que la etiqueta frontal indique 1.000 mg de aceite de pescado por píldora, con algunos preparados de ω-3 son necesarias 2-3 píldoras al día para alcanzar los 1.000 mg combinados totales de ADH y AEP.

Los veganos también pueden aumentar su ingesta de ácidos grasos ω-3 con suplementos de aceites de algas que contienen tanto ADH como AEP. Los estudios demuestran una significativa elevación de los niveles plasmáticos y eritrocíticos de ADH con el consumo de suplementos de ADH derivados de algas.[17]

Multivitaminas

Los ensayos clínicos más extensos sobre el uso de complejos multivitamínicos para la prevención de la cardiopatía no han demostrado efectos beneficiosos, incluidos un estudio limitado a hombres (Physicians' Health Study II)[18] y un extenso ensayo clínico en mujeres (Women's Health Initiative).[19] Sin embargo, un análisis más reciente de los datos del Physicians' Health Study I, que incluyó a 18.530 hombres, encontró que una duración del uso de multivitaminas de 20 o más años se asociaba con un 44% menos de riesgo de un evento CV mayor (P = 0,05).[20]

Antioxidantes

Los ensayos clínicos iniciales y menos extensos sobre antioxidantes presentaban resultados prometedores para la prevención de la enfermedad isquémica. No obstante, estudios más recientes y extensos sobre vitaminas E y C no han logrado demostrar beneficios.[21,22] Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre la vitamina E solo evaluaron una única isoforma de la vitamina E (principalmente α-tocoferol) del total de ocho isoformas de vitamina E (cuatro tocoferoles, cuatro tocotrienoles) del complemento completo, algunas de las cuales tienen efectos opuestos. Se requieren estudios adicionales que incluyan formulaciones variables de vitamina E. Mientras tanto, se sabe de forma definitiva que las fuentes de alimentos completos ricos en antioxidantes, especialmente verduras y frutas, son fuertemente cardioprotectoras.[23]

Hipertensión (v. capítulo 3)

Nutrición

Dieta DASH y potasio

Los abordajes dietéticos son intervenciones extremadamente potentes para el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

tratamiento de la hipertensión. La dieta mejor estudiada para la hipertensión es la basada en los Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). La dieta DASH, de forma similar a la dieta mediterránea, incluye de 8 a 10 raciones combinadas de verduras y frutas, además de productos lácteos desnatados. Entre los pacientes con hipertensión de base, las PA sistólica y diastólica se redujeron en 11,4 y 5,5 mmHg, respectivamente ($P < 0,001$).[24] Hay una impresión errónea habitual de que los cambios dietéticos requieren un período largo para conseguir beneficios. Por el contrario, el efecto máximo de reducción de la PA con la dieta DASH se hizo evidente durante las primeras 2 semanas del estudio y se mantuvo a lo largo de todo el período de evaluación.

La dieta DASH fue diseñada para potenciar la ingesta de potasio hasta aproximadamente el percentil 75 del consumo en EE. UU. Está bien establecida una relación inversa entre el potasio y la reducción de la PA.[25] La ingesta elevada de potasio de la dieta DASH, a partir de un aumento del consumo de frutas y verduras ricas en potasio, fue probablemente la responsable de una parte significativa del efecto reductor de la PA.

El contenido en sodio tanto en la rama de intervención como en la de control en la dieta DASH original era similar, aproximadamente de 3 g/día. En un estudio de seguimiento de la dieta DASH, una reducción paulatina del consumo de sodio se superpuso a la dieta original. Este subgrupo de participantes en dieta DASH que consumieron las menores cantidades de sodio frente a los que consumieron las más elevadas tuvo una reducción adicional de la PA de 3 mmHg en la sistólica y de 1,6 mmHg en la diastólica.[26]

Nitratos de la dieta

Los nitratos de la dieta desempeñan un papel clave en la reducción de la PA a través de la producción de óxido nítrico vasodilatador. El mecanismo por el cual se produce este hecho es novedoso. Los nitratos de la dieta se absorben rápidamente a la circulación, donde una cantidad significativa es captada activamente y concentrada por las glándulas salivales, lo que da lugar a una concentración salivar de nitratos aproximadamente 10 veces superior a la plasmática. Los nitratos concentrados en la saliva interactúan con bacterias facultativas de la boca que los reducen a nitritos, el sustrato para la producción de óxido nítrico.

Las bebidas hechas a partir de preparados concentrados de alimentos ricos en nitratos dietéticos, como la rúcula, las espinacas y la remolacha, se asociaron a reducción de la PA de 5 a 7 mmHg en las primeras 2,5 h desde su consumo.[27] En otro estudio, el zumo de remolacha, consumido diariamente durante 4 semanas, llevó a una reducción de la PA ambulatoria de 7,7 mmHg en la sistólica y de 5,2 mmHg en la diastólica ($P < 0,001$ para ambas).[28]

Hay que señalar que el uso de enjuagues antisépticos puede interrumpir la reducción apoyada en las bacterias de nitratos a nitritos en la boca. El uso de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

un enjuague antiséptico durante 1 semana redujo la producción oral de nitritos un 90%, lo que se asoció a un aumento de la PA tanto sistólica como diastólica de 2-3 mmHg ($P < 0,001$).[29]

Actividad física

El ejercicio aeróbico, que incluye la alta repetición de movimientos de grandes grupos musculares, es la forma de actividad física mejor estudiada para la reducción de la PA, con datos suficientes para considerar una valoración de clase I, nivel de evidencia (NDE) A, en el informe científico de la American Heart Association (AHA).[30]

Peor considerados están el potencial de la resistencia dinámica (clase IIa, NDE B) y los ejercicios isométricos con empuñaduras (clase IIa, NDE C) para ayudar a la reducción de la PA.[30] El sexo parece ser un factor en la respuesta al ejercicio, y las mujeres muestran una mayor reducción de la PA tras ejercicios de resistencia en comparación con el ejercicio aeróbico. Los hombres presentan efectos reductores de la PA similares con ambas formas de ejercicio.

De especial interés son los estudios sobre ejercicios isométricos con empuñaduras. Aunque los datos son limitados, los estudios disponibles demuestran un efecto reductor de la PA particularmente intenso con estos ejercicios. Los hallazgos incluyen la observación de que los ejercicios con empuñaduras parecen requerir una duración relativamente corta para la reducción de la PA, un promedio de 33 min por semana.[30]

Conexión mente/corazón

Ejercicios respiratorios

Los ejercicios respiratorios que incluyen períodos de inspiraciones lentas y profundas son parte integral de la meditación y el yoga, y ayudan a facilitar el reflejo y la relajación. Más recientemente, se ha demostrado también que protocolos de respiraciones lentas controladas mediante dispositivos tienen efectos reductores de la PA (clase IIa, NDE B). Un ejercicio diario controlado mediante dispositivos de 7 min de respiración lenta a lo largo de 15 min ha demostrado reducir la PA un promedio de 4 mmHg en la sistólica y de 3 mmHg en la diastólica pasadas 1-2 semanas.[30] Aunque no está tan bien estudiado, hay disponible un amplio rango de instrucciones para la realización de ejercicios respiratorios autocontrolados, con las ventajas de promover la capacidad del paciente y de ser gratuitas y accesibles para todos los pacientes.

Biorretroalimentación

La biorretroalimentación (clase IIb, NDE B), una tecnología que permite a los individuos visualizar sus respuestas fisiológicas a los ejercicios de respiración

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y relajación, también ha demostrado eficacia en el control de la PA.[30] La biorretroalimentación puede resultar una modalidad especialmente atractiva para las personas a las que les gusta la automonitorización cuantitativa.

Meditación

La meditación trascendental (clase IIb, NDE B) ha sido particularmente bien estudiada para el tratamiento de los pacientes con hipertensión establecida, con una reducción de la PA de hasta 15 mmHg en la sistólica.[30] Los mecanismos no están bien definidos, pero probablemente incluyen un impacto favorable sobre el sistema nervioso autónomo, del cual resulta una reducción de la FC y del tono vascular. Los individuos que se sienten atraídos por la autorreflexión pueden estar particularmente interesados en considerar la meditación como una herramienta adyuvante para el control de la PA.

Acupuntura

Un ensayo aleatorizado controlado evaluó recientemente la acupuntura practicada dos veces a la semana durante 8 semanas, con un seguimiento adicional de 4 semanas. Al final del seguimiento, la PA sistólica había disminuido 9 mmHg, y la diastólica, 8 mmHg.[31] Se apreciaron diferencias significativas en las mediciones de variabilidad de la FC entre los grupos de acupuntura y control, congruentes con una influencia favorable sobre la función autónoma.

Suplementos

Magnesio

Varios estudios han demostrado una relación inversa entre el magnesio sérico y la PA. En un ensayo clínico, pacientes hipertensos tratados con pidolato de magnesio, 600 mg/día durante 12 semanas, presentaron una reducción de la PA de 4,3 mmHg en la sistólica y de 1,8 mmHg en la diastólica ($P = 0{,}002$ para ambas).[32] Los suplementos de magnesio pueden producir diarrea y deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal significativa.

Probióticos

Los probióticos son suplementos que contienen microorganismos vivos de los que se pretende que aporten beneficios para la salud. Un metaanálisis de nueve ensayos clínicos sobre probióticos, con un total de 543 participantes, demostró una reducción media en la PA de 3,6 mmHg en la sistólica y de 2,4 mmHg en la diastólica.[33] Un análisis de subgrupos observó mayor beneficio cuando la dosis de probióticos incluía múltiples especies con un consumo diario de 10^{11} o más colonias durante 8 semanas o más.

Medioambiente

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Contacto con la naturaleza

El entorno físico parece desempeñar un papel en la regulación de la PA. En un experimento con voluntarios sanos a los que se medía la PA durante caminatas en bosques y áreas urbanas, los paseos por el bosque se asociaron a unas PA sistólica y diastólica menores, así como a índices de variabilidad de la FC que reflejaban un menor tono simpático y un aumento del tono parasimpático.[34]

Tóxicos medioambientales

El bisfenol A (BPA) es un agente químico utilizado para recubrir el revestimiento interno de muchos productos enlatados y plásticos, pero no de cristal. Un estudio reciente identificó un aumento superior al 1.600% en el BPA urinario tras el consumo de dos latas de refrescos, con una elevación de la PA 5 mmHg más que tras beber el mismo refresco envasado en vidrio ($P < 0,02$).[35]

Dislipidemia (v. capítulo 4)

Nutrición

Los abordajes dietéticos son la base del tratamiento de la dislipidemia. Siguiendo la reciente Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk de la AHA/American College of Cardiology (ACC), la dieta recomendada hace énfasis en verduras, frutas, frutos secos, granos integrales y pescado, y en minimizar o evitar la ingesta de bebidas azucaradas y de carnes rojas.[36] La evitación de las grasas *trans* que se encuentran en algunos alimentos fritos y en los productos de repostería, y la sustitución de las grasas saturadas por grasas poli- y monoinsaturadas también son componentes clave de una dieta para la reducción del colesterol.

Actividad física

Aproximadamente el 20% de la reducción de la ECV por el ejercicio se puede atribuir a su efecto beneficioso sobre los lípidos. En adultos, se ha demostrado que el ejercicio aeróbico reduce el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) de 3-6 mg/dl. El ejercicio de resistencia tiene un efecto similar, con una reducción promedio del C-LDL de 6-9 mg/dl cuando se lleva a cabo 3 días o más a la semana con tres grupos de nuevos ejercicios.[36]

Intolerancia a las estatinas

Para quienes necesitan una reducción del colesterol más allá de lo conseguible exclusivamente con medidas sobre hábitos de vida se prescriben típicamente estatinas. Aunque la mayoría de los usuarios de estatinas no sufren efectos secundarios significativos, un número significativo de personas sí padece, al menos, reacciones adversas leves, más frecuentemente mialgias.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En un estudio sobre 10.138 usuarios actuales o antiguos de estatinas, el 17% señalaron haber sufrido efectos secundarios musculares cuando las tomaban. Entre los que interrumpieron su uso, el 60% indicaron que habían sufrido efectos secundarios musculares.[37]

Existen muchas estrategias para abordar la intolerancia a las estatinas, entre las que se incluyen una reducción de la dosis diaria, el aumento del intervalo entre las dosis y el cambio del tipo de estatinas. Para los pacientes en los que estas estrategias no funcionan y en los que se oponen filosóficamente a la prescripción de la toma de estatinas, se pueden considerar los suplementos sin receta médica.

Suplementos

Fibra dietética

Se ha reconocido desde hace tiempo que la fibra dietética hidrosoluble resulta de ayuda para la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol. Aunque los mecanismos no están bien definidos, la fibra soluble probablemente actúa como secuestradora de ácidos biliares, además de regular al alza los receptores hepáticos de LDL. La fuente ideal de fibra soluble en la dieta son los alimentos completos, y la fibra de fuentes de granos integrales es la más estrechamente asociada a la reducción del riesgo de ECV.[38]

El psilio es el suplemento de fibra mejor estudiado. En un metaanálisis de ocho ensayos clínicos, el consumo de 10 g de psilio (2 cucharaditas) al día, conjuntamente con una dieta baja en grasas, redujo el C-LDL un 7% ($P < 0{,}0001$).[39]

Estanoles y esteroles

Los estanoles y los esteroles son compuestos presentes naturalmente en todos los alimentos derivados de plantas y se concentran especialmente en semillas, frutos secos y productos de grano. Estos compuestos reducen el colesterol sérico al competir con la absorción del colesterol en el aparato digestivo. La ingesta diaria promedio a partir de los alimentos es de 200-400 mg/día. Un metaanálisis de ocho estudios demostró que dosis diarias de estanoles y esteroles de hasta 3 g reducían el C-LDL un 12%.[40] Estanoles/esteroles pueden utilizarse como monoterapia para el tratamiento de la hipercolesterolemia o conjuntamente con estatinas.

Arroz de levadura roja

El arroz de levadura roja es un derivado de la fermentación del arroz con la levadura *Monascus purpureus,* con la que se consiguen una serie de monacolinas que reducen el colesterol. La monacolina en mayor concentración en el arroz de levadura roja es la monacolina K, también conocida como *lovastatina,* el primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa aprobado por la FDA. Las dosis típicas del arroz de levadura roja (1.200-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2.400 mg/día) logran una reducción promedio del C-LDL del 27%.[41] Este grado de reducción de las LDL es superior a lo esperado sobre la base de la concentración exclusiva de monacolina K, probablemente debido al contenido de múltiples constituyentes reductores del colesterol en el arroz de levadura roja.

Se ha estudiado el arroz de levadura roja como alternativa para los pacientes intolerantes a la prescripción de estatinas. En un estudio aleatorizado sobre 62 pacientes previamente intolerantes a las estatinas, el 87% fueron capaces de tomar arroz de levadura roja sin reacciones adversas. El arroz de levadura roja redujo el C-LDL un 26%.[42] En un estudio a 5 años sobre 4.870 pacientes con IM previo, el arroz de levadura roja (en comparación con placebo) dio lugar a una reducción del riesgo absoluto del 4,7% y del relativo del 45% respecto al punto de análisis primario de IM no mortal y muerte cardíaca, así como a una reducción del 33% en la mortalidad total.[43]

Los productos de arroz de levadura roja difieren tanto en potencia como en pureza. La concentración de monacolinas totales y de monacolina K puede variar marcadamente entre los fabricantes. Se ha encontrado que unos pocos productos contienen pequeñas cantidades de citrinina, una nefrotoxina. Hay disponibilidad del análisis químico de varias fórmulas de arroz de levadura roja, incluido el análisis sobre concentraciones de monacolinas y citrinina, a través del grupo independiente ConsumerLabs.com (**v. tabla 10-1**). Se podría considerar al arroz de levadura roja como una opción terapéutica para los individuos con dislipidemia que rechazan o son intolerantes a la prescripción de estatinas. Como el arroz de levadura roja es una forma de estatina, hay que recomendar a los pacientes las precauciones habituales para todas las estatinas, y deben ser controlados por un profesional sanitario.

Coenzima Q10

La coenzima Q10 (CoQ10, ubiquinona) es un compuesto liposoluble necesario para la producción celular de trifosfato de adenosina (ATP). El tratamiento con estatinas ha demostrado reducir los niveles circulantes de CoQ10, un hallazgo que se ha hipotetizado como posible factor en las reacciones adversas relacionadas con las estatinas, incluyendo las mialgias. En 120 pacientes con síntomas previos de intolerancia a estatinas estudiados en un ensayo clínico cruzado doble ciego aleatorizado de 8 semanas,[44] los que recibieron 600 mg/día de CoQ10 (ubiquinol) no mostraron mejoría en cuanto al dolor muscular. Un metaanálisis de seis estudios sobre CoQ10 en 302 pacientes que estaban recibiendo tratamiento con estatinas demostró una tendencia no significativa hacia una disminución de los dolores musculares.[45]

A pesar de la lógica implícita en la CoQ10 como tratamiento de las reacciones adversas relacionadas con estatinas, los datos que apoyan este uso no son potentes. Sin embargo, debido a que el perfil de seguridad de la CoQ10 es excelente y que en casos anecdóticos se han descrito beneficios, la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CoQ10 se mantiene como una opción terapéutica que hay que considerar para pacientes con mialgias leves relacionadas con las estatinas.

Probióticos

El efecto de los probióticos sobre el colesterol sérico fue evaluado en un metaanálisis de 11 estudios que incluyeron productos de leche fermentada y suplementos probióticos.[46] En promedio, la reducción del C-LDL sérico asociada al uso de probióticos fue de 8 mg/dl. La cepa de *Lactobacillus acidophilus* resultó especialmente efectiva para la reducción del C-LDL. No se apreció impacto significativo sobre el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) o los triglicéridos.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Nutrición y hábitos de vida

La nutrición y los hábitos de vida son factores claves en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En un estudio sobre 84.537 mujeres del Women's Health Initiative (WHI), se desarrolló una escala sobre los hábitos de vida que incluía índices de salud alimentaria, actividad física, índice de masa corporal y situación de tabaquismo.[47] El riesgo multivariable ajustado para el desarrollo de ICC a lo largo de 11 años tuvo una relación gradual con la puntuación sobre medidas de los hábitos de vida. Las medidas de quienes tienen los hábitos de vida más favorables frente a las de los que tienen los menos favorables en las cuatro categorías, lo que se apreció en el 8% del total de pacientes estudiados, demostraron una reducción del 77% del riesgo de desarrollar ICC.

Una vez se desarrolla la ICC, las intervenciones dietéticas saludables se asocian a una supervivencia prolongada. En un análisis de pacientes con ICC del estudio WHI, la supervivencia ajustada a múltiples variables mejoró de una manera gradual con el nivel de adhesión a la dieta DASH.[48] Quienes cumplían más estrictamente la dieta DASH, en comparación con el grupo de referencia, presentaron una mejoría del 16% en la supervivencia a lo largo de un período de seguimiento de 4,6 años. Los grupos de alimentos más estrechamente asociados a mejoría de la supervivencia incluían verduras, granos integrales y frutos secos.

Conexión mente/corazón

Optimismo

El grado de optimismo que muestran los pacientes se ha asociado al desarrollo de la insuficiencia cardíaca (IC). En un estudio de 6.808 personas mayores, ajustado para un amplio rango de variables conductuales, biológicas y psicológicas, cada aumento de la desviación estándar en una medida del optimismo se asoció a una reducción del 26% del riesgo de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

desarrollar IC.[49] La asociación entre optimismo e IC puede animar los intentos de ayudar a los pacientes a cultivar una perspectiva positiva. Se estima que solo el 25% del optimismo es hereditario, y el resto es modelado por una combinación de factores sociales y comportamiento aprendido. Incluso una intervención breve de imaginería dirigida, en la que los pacientes imaginan «su mejor personalidad posible» durante 5 min al día, consiguió aumentar el optimismo.[50]

Taichí

En un estudio de los pacientes con IC y fracción de eyección (FE) conservada, 16 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a un programa de 12 semanas de taichí o a ejercicio aeróbico, ambos llevados a cabo en grupo durante 1 h dos veces a la semana. Al finalizar el estudio, el pico de captación de oxígeno resultó similar, pero la distancia en la prueba de la marcha de 6 min aumentó más con el taichí, al igual que lo hizo una medida sobre depresión.[51] Un estudio similar sobre el taichí en pacientes con IC y FE del 40% o menor también demostró que no había mejoría en los índices de ejercicio, pero confirmó una mejoría significativa en las puntuaciones sobre calidad de vida y estado de ánimo.[52]

Acupuntura

La desregulación del sistema nervioso autónomo es una característica de la ICC y un potencial objetivo de la acupuntura terapéutica. Diecisiete pacientes estables con síntomas de clase II o III de la New York Heart Association (NYHA) y una FE inferior al 40% fueron distribuidos aleatoriamente para recibir acupuntura verdadera o acupuntura de control (agujas romas, telescópicas) en dos sesiones a la semana durante 10 semanas. No se apreció mejoría en el pico de captación de oxígeno, pero quienes recibieron acupuntura verdadera aumentaron su distancia en la marcha de 6 min en 32 m (P = 0,002).[53]

Suplementos

Coenzima Q10

En pacientes con ICC, los niveles reducidos de Q10 en el miocardio se han asociado de una manera graduada tanto a síntomas de IC como al grado de disfunción sistólica. De acuerdo con ello, se ha analizado la suplementación con CoQ10 como adyuvante al tratamiento de los pacientes con IC sistólica. Un metaanálisis sobre la suplementación de CoQ10 en 13 estudios sobre un total de 395 pacientes encontró un cambio medio neto en la FE del 3,7% y una disminución de clase de la NYHA del 0,3.[54]

Más recientemente, 420 pacientes con IC de moderada a grave que estaban recibiendo tratamiento médico convencional fueron distribuidos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aleatoriamente para recibir CoQ10 (300 mg/día) o placebo.[55] No se apreciaron beneficios a corto plazo (16 semanas), pero pasados 2 años se apreció una mejoría significativa en el grupo que recibió CoQ10. La clase funcional de la NYHA aumentó al menos en 1 grado en el 58% de quienes recibieron CoQ10, en comparación con el 45% en el grupo del placebo (P = 0,028). La mortalidad CV también fue menor en el grupo de la CoQ10 que en el grupo del placebo (9 frente al 16%; P = 0,039).

Aunque se requiere más investigación, estos hallazgos preliminares son prometedores sobre el uso de la CoQ10 como tratamiento adyuvante para mejorar tanto los síntomas como los pronósticos de los pacientes con ICC producida por disfunción sistólica. Se han utilizado más a menudo dosis de CoQ10 de aproximadamente 300 mg con este propósito.

Arritmias

Abordaje exhaustivo de los hábitos de vida

No hay mejor ejemplo sobre los beneficios de un abordaje integrador en cardiología que los datos sobre pacientes tras una ablación por fibrilación auricular (FA). La ablación a través de un catéter por una FA es una modalidad altamente efectiva, pero no son infrecuentes las recidivas. Como muchos de los factores de riesgo para FA, incluidos hipertensión, obesidad y diabetes, son altamente modificables a través de los hábitos de vida, se ha especulado que un programa agresivo de modificación de los factores de riesgo tras una ablación podría resultar de ayuda para reducir las recidivas de la FA. Se asignó a un total de 281 pacientes consecutivos que habían sido sometidos a una ablación por FA con un índice de masa corporal de 27 kg/m^2 o superior y al menos un factor de riesgo cardíaco a un grupo de tratamiento de los factores de riesgo o a un grupo de control.[56] El grupo con tratamiento de los factores de riesgo recibió asesoramiento para pérdida de peso y restricción de la sal en la dieta, comenzó un programa de ejercicio y se le aconsejó que realizara en casa mediciones de la PA. Los fumadores recibieron apoyo conductual con la intención de cesar en el hábito. En el seguimiento a los 42 meses, la supervivencia libre de arritmias fue 4,8 veces más probable (P < 0,001) en el grupo de tratamiento de los factores de riesgo que en el grupo de control. Este hallazgo ejemplifica los beneficios de un abordaje verdaderamente integrador: la combinación de estrategias de alta y baja tecnología para conseguir unos resultados óptimos.

Yoga

El yoga combina aspectos de la actividad física y de la meditación, lo que lo convierte en un prometedor candidato para la reducción de la carga de FA. Un grupo de 52 pacientes con FA paroxística se incorporó al Yoga My Heart Study.[57] Se observó a los participantes durante 3 meses, a lo que siguieron 3 meses de una intervención que consistió en sesiones de yoga dos veces a la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

semana. Tras 3 meses de yoga, los episodios sintomáticos de FA se redujeron un 45%, y los episodios asintomáticos, un 67% ($P < 0{,}001$ para ambos).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Conclusión

Un abordaje integrador a la salud cardíaca busca ampliar tanto la perspectiva de los tratamientos disponibles como el nivel de implicación de los pacientes. Un abordaje integrador abre la puerta a muchas intervenciones de bajo riesgo y alto impacto que, cuando se asocian al tratamiento basado en las directrices, pueden constituir una diferencia importante para mejorar la satisfacción de pacientes y médicos, y también los resultados.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Cardiología integradora

1. Sidney S, Quesenberry Jr CP, Jaffe MG, et al. Recent trends in cardiovascular mortality in the United States and public health goals. *JAMA Cardiol*. 2016;1(5):594–599.
2. Accreditation Council for Graduate Medical Education. ACGME Program Requirements for Graduate Medical Education in Cardiovascular Disease (Internal Medicine). 2016. http://www.acgme.org/Portals/0/PFAssets/ProgramRequireme
3. Rothberg MB, Sivalingam SK, Kleppel R, et al. Informed decision making for percutaneous coronary intervention for stable coronary disease. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1199–1206.

Cardiopatía isquémica

4. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779–785.
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–1290.
6. Bhupathiraju SN, Wedick NM, Pan A, et al. Quantity and variety in fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1514–1523.
7. Cassidy A, Mukamal KJ, Liu L, et al. High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. *Circulation*. 2013;127(2):188–196.
8. Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):256–269.
9. Luu HN, Blot WJ, Xiang Y, et al. Prospective evaluation of the association of nut/peanut consumption with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):755–766.
10. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pathophysiology of takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(7):387–397.
11. Schneider RH, Grim CE, Rainforth MV, et al. Stress reduction in the secondary prevention of cardiovascular disease: randomized, controlled trial of transcendental meditation and health education in blacks. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):750–758.
12. Rosenkranz MA, Davidson RJ, MacCoon DG, et al. A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*. 2013;27(0):174–184.
13. Robins JL, Elswick Jr RK, Sturgill J, McCain NL. The effects of tai chi on cardiovascular risk in women. *Am J Health Promot*. 2016;30(8):613–622.
14. MacIntyre B, Hamilton J, Fricke T, et al. The efficacy of healing touch in coronary artery bypass surgery recovery: a randomized clinical trial. *Altern Ther Health Med*. 2008;14(4):24–32.
15. South EC, Kondo MC, Cheney RA, Branas CC. Neighborhood blight, stress, and health: a walking trial of urban greening and ambulatory heart rate. *Am J Public Health*. 2015;105:e1–e5.
16. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarctionclinical perspective. The OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2016;134(5):378–391.
17. Lane K, Derbyshire E, Li W, Brennan C. Bioavailability and potential uses of vegetarian sources of omega-3 fatty acids: a review of the literature. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(5):572–579.
18. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(18):1871–1880.
19. Neuhouser ML, Wassertheil-Smoller S, Thomson C, et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):294–304.
20. Rautiainen S, Rist PM, Glynn RJ, et al. Multivitamin use and the risk of cardiovascular disease in men. *J Nutr*. 2016;146(6):1235–1240.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

21. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(18):2123–2133.
22. Curtis A, Bullen M, Piccenna L, McNeil J. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28(6):563–573.
23. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet. *Circulation*. 2011;123(24):2870–2891.

Hipertensión

24. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117–1124.
25. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014;371(7):601–611.
26. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3–10.
27. Jonvik KL, Nyakayiru J, Pinckaers PJ, et al. Nitrate-rich vegetables increase plasma nitrate and nitrite concentrations and lower blood pressure in healthy adults. *J Nutr*. 2016;146(5):986–993.
28. Kapil V, Khambata RS, Robertson A, et al. Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2015;65(2):320–327.
29. Kapil V, Haydar SMA, Pearl V, et al. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radic Biol Med*. 2013;55:93–100.
30. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2013;61(6):1360–1383.
31. Liu Y, Park J-E, Shin K-M, et al. Acupuncture lowers blood

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pressure in mild hypertension patients: a randomized, controlled, assessor-blinded pilot trial. *Complement Ther Med*. 2015;23(5):658–665.
32. Hatzistavri LS, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22(10):1070–1075.
33. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014;64(4):897–903.
34. Park B, Tsunetsugu Y, Kasetani T, et al. The physiological effects of Shinrin-yoku (taking in the forest atmosphere or forest bathing): evidence from field experiments in 24 forests across Japan. *Environ Health Prev Med*. 2010;15(1):18–26.
35. Bae S, Hong Y-C. Exposure to bisphenol A from drinking canned beverage increases blood pressure: randomized crossover trial. *Hypertension*. 2015;65(2):313–319.

Dislipidemia

36. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;129(25 suppl 2):S76–S99.
37. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol*. 2013;7(5):472–483.
38. Mannarino MR, Ministrini S, Pirro M. Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Intern Med*. 2014;25(7):592–599.
39. Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(2):472–479.
40. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*. 2014;112(2):214–219.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

41. Moriarty PM, Roth EM, Karns A, et al. Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Lipidol*. 2014;8(6):568–575.
42. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):830–839: W147-839.
43. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1689–1693.
44. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):329–335.
45. Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al. Effects of coenzyme Q10 on Statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):24–34.
46. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, et al. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0139795.

Insuficiencia cardíaca congestiva

47. Agha G, Loucks EB, Tinker LF, et al. Healthy lifestyle and decreasing risk of heart failure in women: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(17):1777–1785.
48. Levitan EB, Lewis CE, Tinker LF, et al. Mediterranean and DASH diet scores and mortality in women with heart failure: the Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1116–1123.
49. Kim ES, Smith J, Kubzansky LD. Prospective study of the association between dispositional optimism and incident heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7(3):394–400.
50. Meevissen YMC, Peters ML, Alberts HJEM. Become more optimistic by imagining a best possible self: effects of a two-week intervention. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2011;42(3):371–378.
51. Yeh GY, Wood MJ, Wayne PM, et al. Tai chi in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Congest Heart*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Fail. 2013;19(2):77–84.
52. Yeh GY, McCarthy EP, Wayne PM, et al. Tai chi exercise in patients with chronic heart failure: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 2011;171(8):750–757.
53. Kristen AV, Schuhmacher B, Strych K, et al. Acupuncture improves exercise tolerance of patients with heart failure: a placebo-controlled pilot study. *Heart*. 2010;96(17):1396–1400.
54. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(2):268–275.
55. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):641–649.

Arritmias

56. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2222–2231.
57. Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, et al. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(11):1177–1182.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

PARTE II
Enfermedad Cardiovascular en Poblaciones Especiales

Capítulo 11: Enfermedad cardiovascular en las personas mayores
Capítulo 12: Enfermedad cardiovascular en mujeres
Capítulo 13: Embarazo y cardiopatía
Capítulo 14: Enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas
Capítulo 15: Ejercicio y cardiología deportiva

booksmedicos.org

booksmedicos.org

11

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Enfermedad cardiovascular en las personas mayores

Daniel E. Forman

Jerome L. Fleg[*]

Nanette Kass Wenger

¿Qué es el envejecimiento?
Cambios en la estructura y función cardiovasculares asociadas al envejecimiento
- Vasculatura
- Composición y masa del ventrículo izquierdo
- Grosor de la pared, tamaño de la cavidad y forma del ventrículo izquierdo
- Función cardíaca en reposo
- Respuesta cardiovascular al ejercicio

Dominios geriátricos relacionados con la atención cardiovascular
- Multimorbilidad
- Polimedicación
- Fragilidad
- Discapacidad
- Estado confusional agudo
- Relevancia de los síndromes geriátricos para la enfermedad cardiovascular

Envejecimiento y trastornos cardiovasculares específicos
- Cardiopatía isquémica
- Síndromes coronarios agudos
- Insuficiencia cardíaca

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Valvulopatías
Alteraciones del ritmo cardíaco
Bradiarritmias
Enfermedad tromboembólica venosa
Síncope
Enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal y disección aórtica
Enfermedad cerebrovascular y accidentes cerebrovasculares
Prevención de la enfermedad cardiovascular de las personas mayores
Cirugía extracardíaca y consideraciones sobre tratamiento perioperatorio en la tercera edad
Preceptos característicos de la tercera edad de la asistencia centrada en el paciente
Diagnóstico
Evaluación de riesgos
Tratamiento de la enfermedad y coordinación de la asistencia
Cumplimiento
Gerociencia: cómo detener el reloj del envejecimiento
Bibliografía

El envejecimiento predispone a las personas a sufrir enfermedades cardiovasculares (ECV) y también una comorbilidad múltiple que complica y altera fundamentalmente la actuación frente a estas enfermedades.[1] La cardiología geriátrica es la subdisciplina de la cardiología orientada al estudio de la complejidad y las características distintivas de los pacientes mayores con trastornos cardiovasculares (CV).[2] Por lo común, estos pacientes viven más que en otras épocas y, por eso, los principios de la cardiología geriátrica resultan cada vez más relevantes para todos los profesionales de la salud que atienden a estos enfermos (**v. también capítulo 1**).

Los éxitos en la asistencia médica y los avances en la prevención y en la salud pública han contribuido a un incremento considerable de la longevidad. En 1900, las esperanzas oficiales de vida en distintos países oscilaban entre los 25 y los 50 años,[3] pero hoy han aumentado en todo el mundo.[4] En EE. UU., el número de personas de 65 años o más apenas llegaba a 3 millones en 1900 y hoy se aproxima a 46 millones; antes de 2050 se prevé que aumente hasta 84 millones.[5] El subgrupo de personas de 85 años o más es el grupo demográfico con un crecimiento más rápido de todo el mundo. Este subgrupo muy viejo representaba en 1900 solo un 0,2% de la población

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estadounidense total y se prevé que en 2050 llegue hasta el 5-6%.

Las personas mayores, incluso aquellas sin ECV ni factores de riesgo de ECV, tienen más probabilidades de sufrir estas enfermedades como consecuencia de los cambios fisiológicos y patológicos que se producen con el envejecimiento.[6] La prevalencia de la cardiopatía isquémica (CI), la insuficiencia cardíaca (IC), la fibrilación auricular (FA), la enfermedad arterial periférica (EAP) y la mayoría de los demás tipos de ECV se multiplica con el envejecimiento, debido a la vulnerabilidad fisiológica característica. Ciertos tipos de ECV (p. ej., estenosis aórtica y enfermedad del seno) surgen casi exclusivamente en la tercera edad. La vulnerabilidad frente a las ECV se complica por el cúmulo de factores de riesgo de ECV asociado al envejecimiento.[7]

Alrededor del 70% de los estadounidenses de 65 años o más sufren ECV, incluidos el 85% de los octogenarios o nonagenarios.[8] Esto significa que las personas mayores tienen un número desproporcionado de ingresos, intervenciones y costes y también consumen más recursos sanitarios.[9] Las tasas de mortalidad asociadas a la ECV también se elevan; los adultos de 75 años o más representan solo el 6% de la población estadounidense actual, pero dan cuenta de más del 50% de las muertes por ECV. Incluso con un tratamiento adecuado, es más probable que ocurran consecuencias nocivas. Las ECV constituyen un precursor habitual del declinar funcional, la debilidad, la pérdida de la independencia y la discapacidad;[10] muchos pacientes mayores con un «tratamiento ostensiblemente satisfactorio» de acuerdo con la métrica convencional, acaban pasando el resto de sus vidas en establecimientos de atención prolongada. Las manifestaciones subclínicas de las ECV pueden predisponer, además, a las personas mayores a un declive insidioso de la función física y cognitiva, debilidad y otras secuelas clínicas perjudiciales.[11]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

¿Qué es el envejecimiento?

El envejecimiento se suele medir en años cronológicos, pero el concepto más amplio es mucho más complejo de los que indicarían solo los años.[1] Algunos aspectos esenciales del envejecimiento dependen del «peaje» acumulado a lo largo del tiempo de estrés biológico (p. ej., estrés oxidativo, inflamación), junto con el descenso de la capacidad homeostática (relacionado, a su vez, con la longitud de los telómeros, la expresión génica y otros factores biológicos). El envejecimiento progresa en función de los hábitos de salud personales (p. ej., nutrición, actividad física, sueño, alcohol). Los factores de riesgo de ECV (p. ej., presión arterial, colesterol, tabaco, peso), la comorbilidad (p. ej., infecciones, enfermedades metabólicas, enfermedad renal crónica [ERC], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]), el estado psíquico (p. ej., depresión, ansiedad), la estructura social (p. ej., cónyuge, hijos) y la capacidad funcional (p. ej., física y cognitiva). Aunque la edad cronológica sea inmutable, a menudo se pueden modificar otros aspectos del envejecimiento. El ejercicio habitual, por ejemplo, reduce de manera llamativa la trayectoria del envejecimiento[12] y la susceptibilidad frente a las ECV asociadas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cambios en la estructura y función cardiovasculares asociadas al envejecimiento

Para entender mejor las características distintivas de las ECV de la tercera edad, conviene aclarar los principios fisiológicos básicos que modifican la salud basal e influyen en la enfermedad. Los cambios en la estructura y la función CV asociados al envejecimiento se suelen calificar como «normales», pero existen cambios intrínsecos que remedan una enfermedad precoz (p. ej., hipertensión en estadio 1 y ateroesclerosis prematura). En esencia, el envejecimiento CV y las ECV correspondientes se interrelacionan como parte de un espectro continuo con unos vínculos moleculares subyacentes.[6] Lakatta describe una progresión desde la señalización molecular anómala dentro del entorno del ADN de las células vasculares senescentes hacia una fisiología compensadora que se transforma de una manera gradual en enfermedad. Estas señales moleculares anómalas, su detección y las respuestas originan una transcripción, renovación celular y proteostasis anómalas. La señalización por el sistema renina-angiotensina-aldosterona y las citocinas proinflamatorias son respuestas homeostáticas que contribuyen a limitar las anomalías moleculares, pero que también aumentan la carga alostática sobre el sistema CV y predisponen de una manera paulatina hacia las ECV (**fig. 11-1**).[6]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

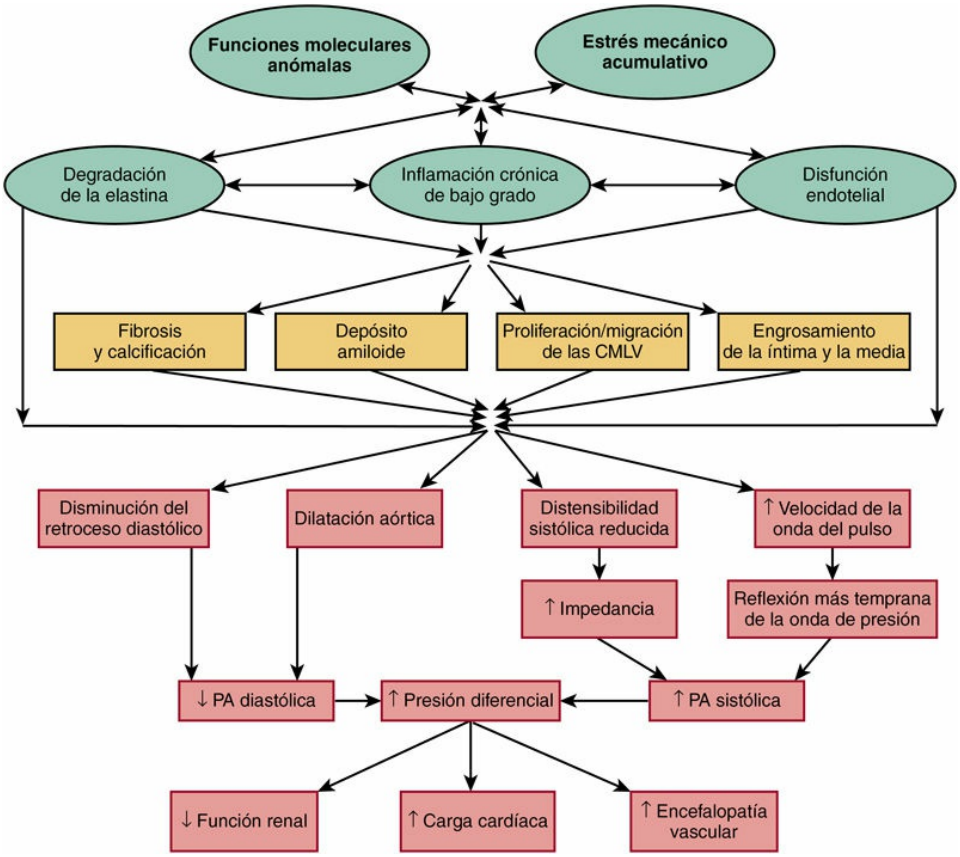


FIGURA 11-1 Modelo conceptual de envejecimiento y declive arteriales. Los trastornos moleculares asociados al envejecimiento y el estrés mecánico acumulativo generan un estado de inflamación crónica con degradación de la elastina y disfunción endotelial y de las células del músculo liso vascular *(CMLV)*. Los efectos consiguientes determinan una calcificación de la pared arterial, fibrosis, depósito de amiloide, proliferación de las CMLV y engrosamiento de las túnicas íntima y media. Estas alteraciones estructurales ocasionan trastornos funcionales que dan lugar a una ampliación de la presión diferencial. Este aumento de la pulsatilidad eleva la carga ventricular izquierda y ocasiona enfermedad renal crónica y demencia vascular. (Modificado de Lakatta EG. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? J Mol Cell Cardiol 2015;83:1-13.)

Vasculatura

Estos cambios estructurales y funcionales llamativos modifican el sistema arterial de las personas mayores e, incluso, de aquellas sin una ECV aparente. La túnica media de la pared arterial se torna más gruesa por la hipertrofia de las células musculares lisas, la acumulación de matriz extracelular y el depósito de calcio. El grosor de la íntima y la media (GIM) prácticamente se triplica entre los 20 y los 90 años de edad en las personas normotensas.[13] El intervalo del GIM también aumenta con la edad, lo que denota una respuesta variable al envejecimiento, sin duda condicionada por diferentes factores genéticos y asociados a los hábitos de vida.

Además del mayor GIM, el envejecimiento debilita las fibras elásticas y aumenta el contenido de colágeno y los entrecruzamientos enzimáticos de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

túnica media, lo cual reduce la distensibilidad arterial y eleva su rigidez.[14] El entrecruzamiento no enzimático irreversible del colágeno, basado en su glucación, da lugar a productos finales de la glucación avanzada (AGE) que exacerban esa rigidez.

Los cambios en el vasodilatador óxido nítrico (NO) y en el vasoconstrictor angiotensina II también contribuyen al envejecimiento vascular. Los descensos en la vasodilatación dependiente del endotelio, que ocurren con el envejecimiento, se han atribuido a una menor producción de NO.[14] Los estudios animales revelan una caída de los valores de NO y una disminución de NO compatible con una menor síntesis endotelial. A la inversa, la angiotensina II de la pared vascular se multiplica por 1.000 y aumenta notablemente la señalización a través de la angiotensina II.

El estrés oxidativo y la inflamación crónica de bajo grado son mediadores fundamentales de los cambios estructurales y funcionales de la pared arterial con el envejecimiento. El estrés oxidativo obedece a una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno por enzimas como la NADPH oxidasa, la NO sintasa no acoplada y la xantina oxidasa por la cadena de transporte mitocondrial y a una disminución de la capacidad antioxidante.[15] El incremento de las especies reactivas de oxígeno y la disfunción de la NO sintasa endotelial contribuyen a los descensos de la vasodilatación mediada por el endotelio durante el envejecimiento. El mayor estrés oxidativo también determina una oxidación mayor de las proteínas, activación de las respuestas inflamatorias y del estrés del retículo endoplásmico y apoptosis.

Como consecuencia de estos cambios estructurales y funcionales de las paredes arteriales, durante el envejecimiento ocurre una rigidez de las arterias de tamaño grande y mediano, que no depende de la enfermedad. Aun cuando las presiones se encuentren dentro del intervalo normotenso, la presión arterial sistólica (PAS) suele elevarse. Sin embargo, la PAS de la mayoría de las personas mayores avanza hasta una franja hipertensa (**v. también capítulo 2**). En cambio, la presión arterial diastólica (PAD) tiende a elevarse hasta la sexto década y luego disminuye debido al menor retroceso elástico motivado por la mayor rigidez de las arterias grandes (**fig. 11-2**).[14] La hipertensión de las personas mayores suele manifestarse, por tanto, como una elevación aislada o predominante de la PAS. La presión diferencial, es decir, la diferencia entre la PAS y la PAD, también aumenta, incrementando la carga pulsátil para el corazón y los vasos sanguíneos. En varios estudios se señala que la presión diferencial predice mejor los episodios CV de las personas de edad mediana y avanzada que la PAS o la PAD.[13]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

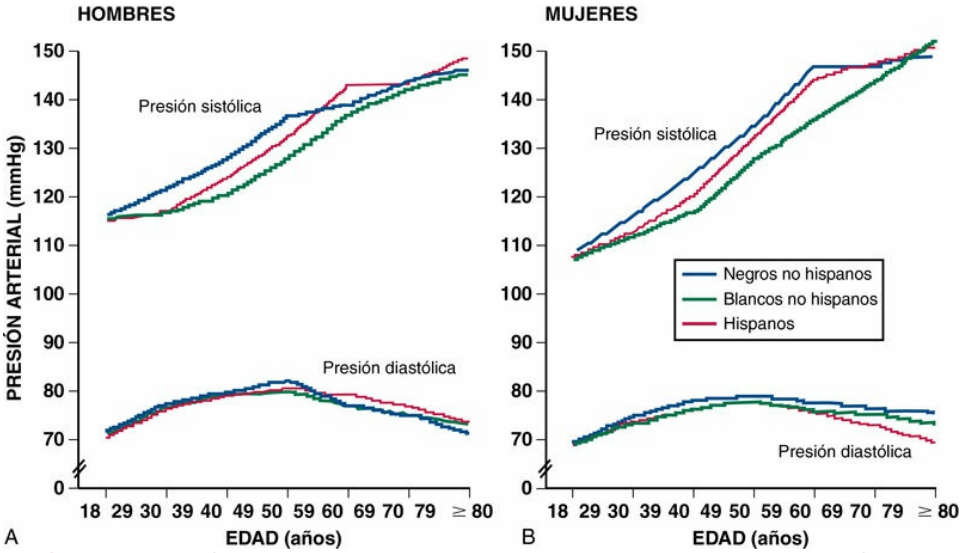


FIGURA 11-2 Cambios en la presión arterial de hombres y mujeres en función de la raza y de la etnia asociados al envejecimiento. (Tomado de Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2011;123(21):2434-2506.)

La velocidad de la onda del pulso (VOP), con la que esta onda recorre el árbol arterial, es otro índice de la rigidez arterial que proporciona información sobre los cambios del sistema arterial con la senescencia; la VOP suele medirse entre las arterias carótida y femoral. La VOP aortofemoral se duplica o triplica a lo largo de la vida en la población normotensa. Los estudios de cohortes sanas y con ECV han revelado que un valor más alto de la VOP predice los episodios CV futuros, con independencia de la presión arterial.[14]

Composición y masa del ventrículo izquierdo

El corazón de los adultos jóvenes se compone en un 25% de miocardiocitos, así como de una estructura compleja de tejido conjuntivo. Con el envejecimiento disminuye el número total de miocardiocitos, probablemente por apoptosis, y aumenta su tamaño (es decir, hipertrofia).[13] Tanto en el estudio con animales como con seres humanos, los miocitos apoptósicos se multiplicaron en número en el corazón de individuos masculinos de edad avanzada, en comparación con los femeninos; los cambios corrieron paralelos al descenso, relacionado con el envejecimiento, de la masa del ventrículo izquierdo (VI) de los hombres, pero no de las mujeres. Dentro del tejido conjuntivo, el contenido de colágeno, la fibrosis y el depósito cardíaco de amiloide y lipofuscina aumentan. Así pues, el corazón se torna más fibrótico y rígido con el tiempo (es decir, mayor tensión pasiva y activa).[13]

Grosor de la pared, tamaño de la cavidad y forma

booksmedicos.org

booksmedicos.org

del ventrículo izquierdo

A pesar de que la masa cardíaca no aumenta con el envejecimiento,[13] el grosor del miocardio lo hace de manera significativa, sobre todo por el mayor tamaño de los miocardiocitos. Es verdad que ocurre una hipertrofia concéntrica del VI, pero el tabique interventricular aumenta más de espesor que la pared libre y la forma del VI cambia. El estudio mediante resonancia magnética (RM) de voluntarios sanos reveló un acortamiento del VI a lo largo de su eje longitudinal y un desplazamiento geométrico desde un elipsoide elongado y prolato hacia un VI más esférico con el paso de los años.[13] Como el ventrículo más esférico se expone a una mayor tensión parietal, este cambio en la forma del corazón, asociado con el envejecimiento, reviste implicaciones importantes para la eficiencia contráctil. La mayor esfericidad del VI conlleva una mayor incidencia de disfunción de este ventrículo y de IC. En un amplio estudio de RM cardíaca se detectaron descensos de los volúmenes tanto diastólico como sistólico del VI, relacionados con el envejecimiento, como un aumento de la relación entre masas y volumen de este ventrículo en ambos sexos.[13]

Función cardíaca en reposo

La fracción de acortamiento ecográfica del VI y la fracción de eyección del VI (FEVI) isotópica en reposo de adultos normotensos sanos, los dos índices más frecuentes de la función sistólica global del ventrículo no dependen de la edad.[13] La activación contráctil prolongada de la pared engrosada del VI mantiene normal el período de eyección y compensa el aumento sistólico tardío de la presión arterial, preservando la función sistólica de la bomba del VI a pesar de la mayor rigidez arterial. En cambio, la función diastólica del VI sufre mucho con el envejecimiento. Así como el llenado diastólico de este ventrículo tiene lugar en la protodiástole en los adultos jóvenes, la velocidad máxima de llenado diastólico precoz transmitral se reduce de un 30 a un 50% entre los 20 y los 80 años.[13] A la inversa, la velocidad máxima de la onda A se eleva con el envejecimiento, lo que representa el llenado tardío del VI facilitado por la contracción auricular. Este aumento del llenado del VI tardío está mediado por un incremento moderado en el tamaño de la aurícula izquierda que acompaña al paso de los años.[13]

A pesar de que las demoras en la velocidad de llenado protodiastólico, asociadas al envejecimiento, no suelen mermar el volumen telediastólico ni el sistólico en reposo, la taquicardia inducida por el estrés (p. ej., ejercicio, fiebre u otro estrés fisiológico) exacerba de ordinario las anomalías del llenado diastólico. La taquicardia no solo acorta de forma desproporcionada el período de llenado diastólico, sino que exacerba la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico que depende de la energía. Así pues, las frecuencias cardíacas altas se asocian, de ordinario, a anomalías de llenado diastólico y la mayor presión diastólica del VI se transmite hacia los pulmones, a pesar de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una función sistólica del VI normal en reposo. Estos datos se suelen manifestar como IC con fracción de eyección preservada (ICFEp), sobre todo si se superponen otras enfermedades frecuentes asociadas al envejecimiento, como hipertensión, diabetes, CI y FA.

El incremento en el tamaño de la aurícula izquierda que tiene lugar durante el envejecimiento y la disfunción diastólica aparecen sobre todo a partir de los 70 años[13] y aumentan la vulnerabilidad de las personas mayores ante la FA. Este tipo de fibrilación suele ser bien tolerado por muchos adultos más jóvenes, pero provocan más síntomas y episodios clínicos entre las personas mayores. La FA no solo se asocia a una menor tolerancia de las frecuencias ventriculares rápidas, sino que la pérdida inducida del impulso de llenado diastólico agrava la anomalía del llenado diastólico relacionada con el envejecimiento. Por eso, las personas mayores con FA suelen tener un gasto cardíaco reducido más la disnea y fatiga consiguientes, en comparación con las personas más jóvenes.

Las alteraciones miocárdicas asociadas al envejecimiento predisponen también a ciertas personas mayores a la isquemia miocárdica y la IC. El VI más grueso predispone a la isquemia subendocárdica porque aumenta la distancia entre las arterias coronarias epicárdicas y los miocitos subendocárdicos. Además, el crecimiento de los capilares y la regulación del flujo en los corazones más viejos no siempre atienden los requerimientos de oxígeno de los miocitos hipertrofiados (a diferencia de la hipertrofia cardíaca de los deportistas jóvenes). Estos cambios intramiocárdicos en la capilaridad y la dinámica del flujo se complican por la rigidez de las arterias periféricas y la aceleración de la VOP (es decir, ahora las ondas reflejadas de presión llegan antes durante la sístole, de manera que la perfusión subendocárdica ya no es respaldada por el aumento de las presiones diastólicas).[14]

En medio de los distintos cambios ya indicados de la vasculatura y del corazón que ocurren con el envejecimiento, sobre todo si se añade una exposición prolongada a otros factores de riesgo de ECV, la frecuencia de ECV se eleva de manera llamativa en la tercera edad (**tabla 11-1**).[13] La vulnerabilidad intrínseca frente a la ateroesclerosis de los vasos sanguíneos predispone a la isquemia miocárdica, el infarto de miocardio (IM), los accidentes cerebrovasculares (ACV) y la EAP. La IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) puede aparecer como consecuencia de episodios de isquemia coronaria o de una hipertensión prolongada y cualquiera de ellos altera la función sistólica del VI. Sin embargo, es más probable que surja una ICFEp en el seno de la rigidez ventricular, sobre todo si se asocia a hipertensión, FA y diabetes, trastornos todos ellos que aumentan con el paso de los años. Además, el envejecimiento CV ocurre en el contexto de otras alteraciones senescentes que multiplican los efectos de las ECV (**tabla 11-2**).[13] Por ejemplo, los riesgos de isquemia miocárdica e IC se agravan mucho en presencia de alteraciones fisiológicas renales, metabólicas, hematológicas, pulmonares y otras extracardíacas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tabla 11-1

Relación entre el envejecimiento cardiovascular en personas sanas y la enfermedad cardiovascular

CAMBIOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO	POSIBLES MECANISMOS	POSIBLE RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD
Remodelación CV estructural		
↑ Grosor de la íntima y la media	↑ Migración de las CMLV y producción de la matriz	Estadios tempranos de la ateroesclerosis
↑ Rigidez vascular	Fragmentación de la elastina ↑ Actividad de la elastasa	Hipertensión sistólica
	↑ Producción y entrecruzamiento del colágeno	
	Alteración en la regulación de los factores de crecimiento y la reparación tisular	Ateroesclerosis
↑ Grosor de la pared del VI	↑ Tamaño de los miocitos del VI	↓ Llenado protodiastólico del VI
	↓ Número de miocitos Depósito focal de colágeno	↑ Presión de llenado VI/disnea
↑ Tamaño de la aurícula izquierda	↑ Volumen/presión de la aurícula izquierda	↑ Riesgo de fibrilación auricular
Depósitos de calcio en las válvulas y sistema de conducción	Estrés mecánico	Estenosis aórtica Bloqueo auriculoventricular
Cambios CV funcionales		
Tono vascular alterado	↓ Producción/efectos de NO	Rigidez vascular/hipertensión
	↓ Respuestas RA-β	
↓ Reservas CV	↑ Carga vascular	Menor umbral para la insuficiencia cardíaca

CMLV, células del músculo liso vascular; *CV,* cardiovascular; *RA-β,* receptor adrenérgico β; *VI,* ventrículo izquierdo.

Tabla 11-2

Cambios habituales del envejecimiento que elevan el riesgo de enfermedad cardiovascular

Riñones	↓ Filtración glomerular ↓ Metabolismo renal
Pulmones	↓ Capacidad ventilatoria ↑ Desequilibrio ventilación/perfusión
Aparato locomotor	↓ Masa y función del músculo esquelético (sarcopenia) ↓ Reservas de proteínas ↓ Masa ósea
Función inmunitaria	↑ Susceptibilidad frente a infecciones
Sistema hematopoyético	↑ Concentración de factores de coagulación ↑ Agregabilidad plaquetaria ↑ Inhibidores de la fibrinólisis ↑ Anemia
Neurohormonal	↓ Autorregulación cerebral
Hígado	↓ Metabolismo hepático
Estado de ánimo	↑ Depresión ↑ Ansiedad
Sueño	↑ Apnea obstructiva del sueño

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Respuesta cardiovascular al ejercicio

La capacidad de realizar ejercicio físico reviste enorme importancia en la evaluación clínica, sobre todo de las personas mayores. La respuesta CV al ejercicio es una métrica perfectamente conocida para el diagnóstico, pronóstico y supervisión de los pacientes con ECV. Además, predice poderosamente la capacidad de las personas mayores de resistir intervenciones mayores o tratamientos radicales.

Capacidad aeróbica

En numerosos estudios se ha comprobado que la capacidad cardiorrespiratoria (consumo de oxígeno [VO_2] máximo por kilogramo de peso durante el ejercicio máximo) se reduce notablemente con la edad. En estudios transversales, este descenso se aproxima al 50% desde la tercera hasta la novena décadas de la vida. En estudios longitudinales se aprecia una disminución más acusada del VO_2máx durante el envejecimiento, con independencia de la actividad física habitual (**fig. 11-3**).[13] Este declive solo se explica, en parte, por las alteraciones de la frecuencia cardíaca máxima y otros parámetros CV. La sarcopenia, la atrofia y el debilitamiento del músculo esquelético asociados al envejecimiento contribuyen de manera significativa al descenso del VO_2máx con la edad. Este tipo de sarcopenia implica un descenso en el número, tamaño y función de las fibras musculares. A los 75 años, la masa muscular suele constituir aproximadamente el 15% del peso corporal, en comparación con el 30% de los adultos sanos. Las fibras de contracción rápida se atrofian más que las lentas, lo que sin duda facilita la disminución de la fuerza, que es proporcionalmente mayor que la pérdida de la masa muscular. El incremento de la grasa intramuscular y el descenso de la energía mitocondrial contribuyen a la menor función muscular.[16] Los efectos de las ECV (en particular, la IC) sobre el músculo esquelético se suman a los de la sarcopenia.[17]

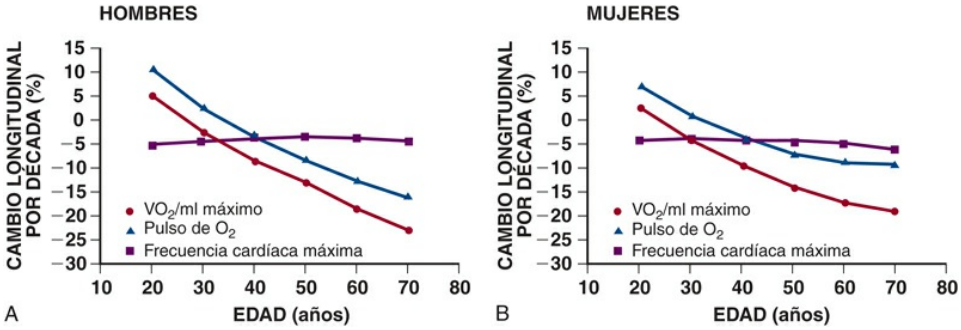


FIGURA 11-3 Cambios longitudinales en el consumo máximo de oxígeno y en sus componentes, frecuencia cardíaca máxima y pulso de oxígeno de voluntarios sanos. Aunque el descenso de la frecuencia cardíaca se mantiene relativamente constante con el paso del tiempo, en aproximadamente un 5% por década, el pulso de oxígeno disminuye con el envejecimiento de manera paralela al consumo máximo de oxígeno. (Tomado de Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. Heart Fail Rev. 2012;17(4-5):545-54.)

Este declive acelerado de la capacidad aeróbica con el envejecimiento posee implicaciones relevantes para la independencia funcional y la calidad de vida (CdV). Como muchas de las actividades de la vida diaria exigen un gasto aeróbico fijo, las personas mayores necesitan un porcentaje significativamente mayor de VO_2máx que los jóvenes. Cuando la energía necesaria para una determinada actividad se aproxima o sobrepasa la capacidad aeróbica de una persona mayor, es más probable que no realice esa actividad.

Función cardíaca durante el ejercicio

El descenso aproximado del 50% en el VO_2 máximo entre los 20 y los 80 años se acompaña de una disminución del gasto cardíaco del 30% y de la captación arteriovenosa del 20%. La disminución del índice cardíaco durante el esfuerzo máximo, que ocurre al envejecer se debe sobre todo a la menor frecuencia cardíaca, puesto que tanto hombres como mujeres conservan el volumen sistólico del VI.[13] Las personas mayores tienen menos capacidad para reducir el volumen telesistólico del VI y aumentar la FEVI con el ejercicio, pero esta deficiencia se compensa por el mayor volumen telediastólico[13] (es decir, la frecuencia cardíaca más baja prolonga el período de llenado del VI y, en consecuencia, aumenta la cantidad de sangre que permanece en el corazón al final de la diástole). El descenso en el llenado diastólico del VI es un aspecto normal del envejecimiento, pero la incapacidad para aumentar el volumen telediastólico del VI durante el ejercicio denota un trastorno del corazón. Los mecanismos de la disminución de la FEVI máxima, asociada al paso de los años, comprenden una menor contractilidad miocárdica intrínseca, una mayor poscarga arterial, un desequilibrio entre la carga arterial y ventricular y una abolición de la modulación simpática de la contractilidad del VI y de la poscarga arterial.[13,14] Estos cambios contribuyen a la vulnerabilidad frente a las ECV y modifican de manera desfavorable el pronóstico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Dominios geriátricos relacionados con la atención cardiovascular

Igual que los cambios fisiológicos del envejecimiento determinan vulnerabilidades y aspectos complejos de la ECV, los síndromes geriátricos pueden influir decisivamente en la fisiología, la presentación y el tratamiento de las enfermedades. La multimorbilidad, la polimedicación, la fragilidad, la discapacidad, el estado confusional y otros síndromes geriátricos modifican de forma esencial la ECV y hacen que estas enfermedades se diferencien en la tercera edad y a edades más jóvenes; también modifican la enfermedad de un paciente mayor a otro. Los preceptos de las estrategias terapéuticas de la ECV basadas en la evidencia no suelen aplicarse porque los síndromes geriátricos transforman las preocupaciones esenciales en la ECV (**tabla 11-3**).

Tabla 11-3

Síndromes geriátricos e implicaciones clínicas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SÍNDROME GERIÁTRICO	DIAGNÓSTICO	PRONÓSTICO	TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD	PROCESO ASISTENCIAL
Multimorbilidad: enfermedades crónicas (diabetes mellitus, artrosis, EPOC) y síndromes geriátricos (caídas, incontinencia, sarcopenia)	Afecta o complica la presentación de la enfermedad	Confunde la evaluación del riesgo de ECV ↓ Pronóstico a corto y largo plazo de la enfermedad	El tratamiento primario de las ECV puede exacerbar los trastornos asociados Las enfermedades asociadas pueden impedir los tratamientos basados en directrices	Múltiples médicos Prioridades médicas que entran en conflicto El tratamiento de la ECV puede exacerbar otro problema Requiere la colaboración entre especialidades
Polimedicación: ≥ 4 medicaciones crónicas	Interacciones entre medicamentos o entre medicamentos y enfermedad	↑ Episodios adversos, hospitalizaciones, muertes	Probabilidad de sobretratamiento y escasa observancia Depende de cambios en la farmacodinamia y/o farmacocinética asociados al envejecimiento	Complejidad de la medicación como consecuencia de la atención por diferentes profesionales de los distintos sistemas y tipos de asistencia sanitaria
Fragilidad	Métrica múltiple de la fragilidad con justificación diferente: Fenotipo de fragilidad y agotamiento de Fried: ↓ peso, ↓ energía, ↓ actividad física, ↓ velocidad, ↓ fuerza Medidas parsimoniosas que incorporan preceptos de agotamiento de Fried: velocidad de la marcha, batería corta de rendimiento físico Índice de fragilidad basado en déficits acumulativos	Mayor vulnerabilidad frente a resultados adversos (por la enfermedad o el tratamiento) ↑ Riesgo de complicaciones procedimentales y terapéuticas ↑ Riesgo de discapacidad, caídas, hospitalización, muerte	Crucial para reconocer como parte de la toma compartida de decisiones Potencialmente modificable con ejercicio y dieta	La fragilidad modifica todos los aspectos de la atención de la ECV Toma de decisiones Evaluación del riesgo Recuperación ↑ Valor de la rehabilitación

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Discapacidad	Incapacidad para cuidar de uno mismo o atender el hogar propio Herramientas diagnósticas: índice de Katz de la independencia en las actividades de la vida diaria (AVD); escala AVD de Bristol Escala de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) de Lawton; índice AIVD de Barthel	↑ Riesgo de resultados adversos, complicaciones, muerte	↓ Estados funcional que determina una menor capacidad de autonomía (p. ej., dificultad para administrar la medicación y/o autocontrol)	Los episodios agudos de ECV pueden empeorar el estado funcional Transiciones asistenciales inadecuadas
Estado confusional agudo	Trastorno de la atención Los riesgos predisponentes son el déficit cognitivo, las limitaciones sensoriales y la medicación que causa desorientación Confusion Assessment Method (CAM)	↑ Estancia hospitalaria ↑ Muerte ↓ Toma compartida de decisiones	Optimizar el entorno para fomentar la orientación, evitar la sedación, reducir la medicación, reducir el dolor Optimizar la seguridad	Se puede manifestar por un estado agitado o por un estado de quietud y abstracción

Multimorbilidad

La multimorbilidad, o presencia de «varias enfermedades crónicas», implica una situación en la que conviven dos o más trastornos crónicos. Para que un paciente con multimorbilidad reconozca la utilidad de un tratamiento adecuado, en general, hay que abordar muchos trastornos.[18] Por eso, la multimorbilidad transforma de un modo fundamental el paradigma terapéutico frente a las ECV, que se orienta de manera primaria a la atención concreta de las ECV y, a veces, pierde de vista las enfermedades asociadas o incluso las empeora.

La multimorbilidad aumenta con el envejecimiento y prevalece en más del 70% de los adultos de 75 años o más[19] y hasta en el 90% de los pacientes mayores con IC;[20] este aspecto desafía los principios básicos del tratamiento convencional. Las directrices sobre ECV basadas en la evidencia suelen fundamentarse en estudios de poblaciones que, de ordinario, apenas sufren comorbilidad. Esta selección tan rigurosa de las poblaciones del estudio facilita la acotación de tratamientos para enfermedades concretas, sin la confusión provocada por la comorbilidad. Estas directrices de tratamiento

booksmedicos.org

booksmedicos.org

basadas en la evidencia pierden su utilidad cuando se aplican a circunstancias clínicas de pacientes mayores con enfermedades y medicación múltiples (como suele ocurrir). En estos casos, es muy probable que surjan interacciones y elementos complejos que jamás se han estudiado de manera original. En una investigación sobre pacientes de Medicare,[21] la díada de hipertensión e hiperlipidemia se hallaba presente en el 53%; entre los pacientes con IC, ACV o FA, la mitad presentaba cinco o más enfermedades asociadas (**fig. 11-4**).[18,21]

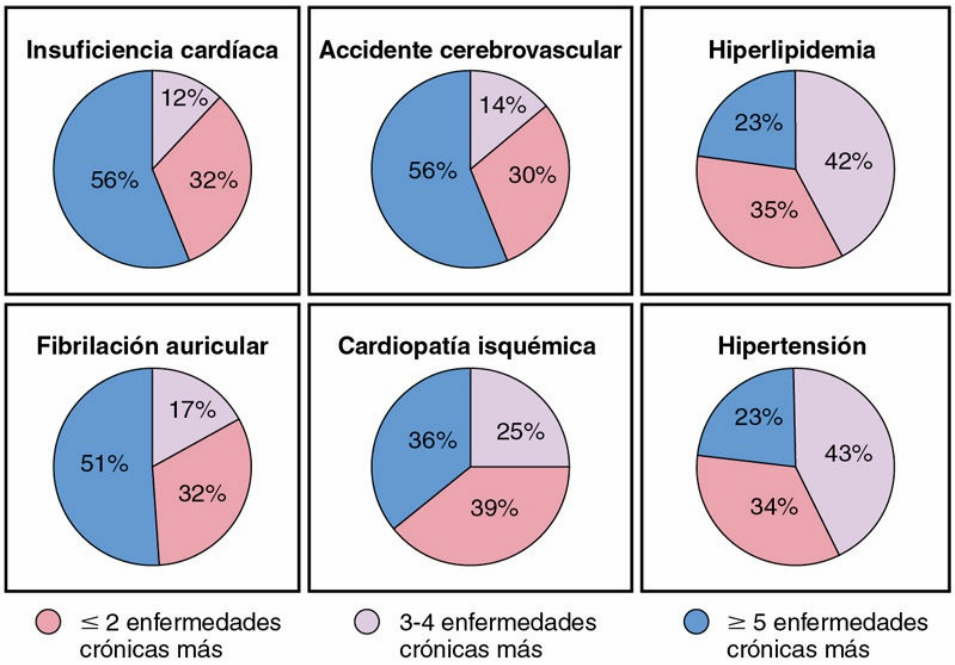


FIGURA 11-4 Número de enfermedades crónicas asociadas entre beneficiarios de Medicare con diagnósticos cardiovasculares frecuentes. (Tomado de Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. Nat Rev Cardiol. 2011;8(1):13-28; Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and U.S. Department of Health and Human Services. J Am Coll Cardiol. 2014;64(17):1851-56.)

El tratamiento de la ECV se debe contemplar con una cautela añadida, porque el tratamiento convencional induce más resultados no deseados cuando coexisten varias enfermedades asociadas (p. ej., es más fácil que los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina [ECA] provoquen una caída de un paciente mayor con sarcopenia y enfermedad de Parkinson). Por otro lado, los resultados de los pacientes mayores con ECV dependen, con más frecuencia, de la comorbilidad extracardíaca. Por ejemplo, el reingreso a corto plazo por IC suele depender de enfermedades asociadas distintas a las ECV. A pesar de justificar solo un 14% de la población de Medicare, los enfermos con seis o más trastornos crónicos dieron cuenta del 25% de los reingresos.[19] En general, estos pacientes acuden a dos profesionales de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

atención primaria y cinco especialistas cada año, y cada uno de ellos prioriza su propia orientación de la enfermedad y contribuye así a fragmentar la atención y a elevar el riesgo.[22]

Polimedicación

La polimedicación es frecuente entre las personas mayores con multimorbilidad porque los clínicos prescriben una serie de medicamentos basados en la evidencia destinados a cada enfermedad, que suelen acumular los riesgos. Cada directriz se apoya en la evidencia, pero ninguna guía aborda los regímenes terapéuticos frente a las diversas enfermedades concomitantes y sus efectos agregados.[23] Los «indicadores de calidad», que suelen utilizarse para medir la calidad asistencial, se basan en general en directrices clínicas; pueden reforzar de forma implícita los incentivos para que el clínico prescriba una medicación basada en la guía, con independencia del número total de medicamentos que tome ese paciente. La mayoría de las directrices sobre ECV reconoce la necesidad de aplicar el juicio clínico para integrar la normativa basada en la evidencia con la idiosincrasia y complejidad de cada caso, pero no proporciona una estrategia fina para acceder a una atención personalizada.[1] En consecuencia, el concepto de individualización de la asistencia de las ECV basada en directrices acaba siendo más teórico que real; sobre todo, cualquier divergencia de una recomendación de la guía (p. ej., por las entidades aseguradoras) puede (mal)interpretarse como una atención alejada de la norma (que podría tener repercusiones punitivas, como la falta de remuneración o insinuaciones de negligencia), en lugar de una atención adecuada. De manera análoga, cualquier iniciativa de cumplimiento CV «de la norma»[24] anima de forma implícita al cardiólogo a priorizar los regímenes completos de medicación CV, sin modificaciones explícitas acordes con la comorbilidad y la complejidad del caso.

El estudio de Sloan revela que el 44% de los hombres mayores y el 57% de las mujeres mayores reciben cinco o más medicamentos de prescripción con receta,[25] un dato característico entre los que padecen ECV. Las consecuencias son a menudo peligrosas. Algunos supuestos habituales comprenden estos: pacientes con hipertensión que reciben medicación múltiple a pesar de mostrar una marcha inestable, mala nutrición, sarcopenia y caídas. De manera análoga, muchos enfermos con CI y FA reciben ácido acetilsalicílico, inhibidores de P2Y12 y warfarina pese a los antecedentes de epistaxis u otros trastornos hemorrágicos. La mayoría de los pacientes con ECV también toman medicación para controlar el colesterol o la diabetes, fomentar la memoria, aliviar los dolores de la artrosis, mitigar los trastornos prostáticos, mejorar el control vesical, disminuir la ansiedad o el insomnio y controlar muchos otros trastornos habituales, lo que explica los riesgos de reacción adversa a la medicación, el cumplimiento terapéutico escaso y los gastos desorbitados.[25]

Los riesgos de seguridad asociados al número creciente de medicamentos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en la tercera edad se suman a las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas relacionadas con el envejecimiento. La farmacocinética se refiere al procesamiento del fármaco dentro del organismo, que abarca la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción.[25] La farmacodinamia alude a la acción de los medicamentos dentro del organismo.[25] Las dos se ven significativamente afectadas por los efectos del envejecimiento en la composición corporal, el metabolismo y la vulnerabilidad frente a las secuelas adversas. La mayor parte de la medicación cardíaca se absorbe por difusión pasiva y el envejecimiento gastrointestinal apenas modifica la absorción. La senescencia influye más en la distribución. Los fármacos que se distribuyen de manera predominante en el músculo esquelético (p. ej., digoxina) se deben ajustar a la atrofia del tejido magro asociada al paso de los años, sobre todo entre las mujeres, cuya masa magra suele ser menor que la de los hombres. El peso de las personas mayores también es, de ordinario, menor y los ajustes posológicos basados en el peso están indicados para muchos medicamentos (p. ej., heparina de bajo peso molecular [HBPM]). Los cambios farmacocinéticos más importantes guardan relación con el metabolismo y la excreción. Los cambios en el metabolismo renal revisten especial interés. En general, la filtración glomerular (FG) de las mujeres mayores es menor que la de los hombres y disminuye alrededor de un 10% por década en ambos sexos.[26] Al cumplir 80 años, la FG suele representar la mitad o dos tercios de la filtración en la juventud. Este descenso se enmascara a veces por la sobrevaloración de las fórmulas de la Modified Diet in Renal Disease y de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. La ecuación preferida para estimar la FG es la de Cockroft-Gault, que tiene en cuenta la edad, el sexo y el peso y el descenso lineal de la función renal. La posología de muchos medicamentos depurados por los riñones debe disminuirse en la tercera edad; por ejemplo, la de la digoxina, la HBPM, los inhibidores de la glucoproteína IIb o IIIa y los anticoagulantes orales directos (ACOD).

El metabolismo hepático se ve afectado por distintos procesos que dependen de la liberación del fármaco, el transporte enzimático a los hepatocitos y la transformación enzimática o excreción a través de enzimas transportadoras de salida hacia la bilis. Todos estos procesos dependen de factores heterogéneos, por lo que no existe ningún algoritmo validado que revele los cambios en la depuración hepática y extrahepática de los fármacos en función de la edad. Los cambios más llamativos se dan en la biotransformación oxidativa por el citocromo P (CYP) 450 unido a la membrana. El aclaramiento de los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol), antagonistas del calcio (p. ej., verapamilo, diltiacem y dihidropiridinas) y muchas estatinas (p. ej., atorvastatina y fluvastatina) depende de esta vía y suele disminuir con el paso del tiempo.

Las alteraciones farmacodinámicas representan cambios generales muy frecuentes con el envejecimiento. Las modificaciones de la sed, la regulación térmica, los reflejos neurovegetativos, los receptores simpáticos y colinérgicos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y la señalización celular surten impacto en los efectos farmacológicos, pues aumentan la vulnerabilidad frente al ortostatismo, los síncopes y otras secuelas clínicas. Los cambios en la rigidez vascular y en las respuestas endoteliales también se asocian a variaciones neurohormonales y déficits cognitivos y existe una mayor susceptibilidad a la inestabilidad hemodinámica, el estado confusional agudo y otros trastornos.

El contexto de multimorbilidad, polimedicación y alteración farmacocinética y farmacodinámica, así como otros factores propios del envejecimiento, da cuenta del mayor riesgo de los episodios farmacológicos adversos. Los estudios revelan tasas de hasta el 10,7%, y los fármacos CV dan cuenta de la mitad de todas las reacciones notificadas.[27] Budnitz et al. señalaron cuatro principales medicamentos «culpables»: warfarina (33,3%), insulina (13,9%), antiagregantes orales (13,3%) y antidiabéticos orales (10,7%).[27] Pese a que los criterios de Beers[28] comprenden medicamentos habitualmente problemáticos para las personas mayores que, en general, deberían evitarse, este estudio resalta el hecho de que la medicación cardíaca habitual también puede resultar dañina conforme envejece el paciente. Como el número de medicamentos prescritos es el factor de riesgo más importante para las interacciones farmacológicas adversas, este riesgo aumenta mucho con el paso de los años. El envejecimiento también incrementa el riesgo de errores de medicación, de consecuencias nocivas múltiples, incluidos el 20% de los reingresos hospitalarios.

Las interacciones entre los fármacos son características de los pacientes que toman varios medicamentos, sobre todo si se metabolizan por la misma vía (**tabla 11-4**).[29] La amiodarona, por ejemplo, inhibe las enzimas oxidativas CYP y aumenta los niveles de otros fármacos que, en condiciones normales, serían metabolizados. Estos efectos pueden ocurrir también si se suman las acciones clínicas de los fármacos (p. ej., la administración concomitante de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y apixabán exacerbará los riesgos de sangrado) o competitivas (p. ej., la administración concomitante de liraglutida y esteroides reducirá el control de la glucemia).

Tabla 11-4

Efectos yatrógenos frecuentes de los fármacos empleados en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en la tercera edad

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CLASE DE FÁRMACO	FÁRMACO	EFECTOS SECUNDARIOS GENERALES	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	INTERACCIONES ENTRE EL FÁRMACO Y LA ENFERMEDAD ASOCIADA
Antiisquémicos y antihipertensivos	β-bloqueantes	Confusión, fatiga, mareos, broncoespasmo, bloqueo de la conducción, incompetencia cronótropa, claudicación, depresión, sensibilidad al frío, incontinencia Hipoglucemia Aumento de la absorción sistémica de la grasa corporal con retraso del metabolismo	Antagonistas del calcio: enfermedad de conducción e incompetencia cronótropa Sulfonilureas: hipoglucemia	EPOC: ↑ broncoespasmo Depresión o ansiedad: ↑ fatiga y depresión EAP: ↑ claudicación Síndrome de Raynaud: ↑ síntomas IC: ↑ descompensación Trastorno de conducción: bradicardia, bloqueo cardíaco
	Inhibidores de la ECA	Caídas, mareos, hipotensión (ortostática, posprandial), hiperpotasemia, fatiga, azoemia, tos	Diuréticos (y otros antihipertensivos): hipotensión AINE: insuficiencia renal	ERC: hiperpotasemia e insuficiencia renal
	Nitratos	Mareos, hipotensión, síncope, cefalea	Diuréticos: hipotensión y ↓ gasto cardíaco Inhibidores de la fosfodiesterasa: hipotensión grave Alcohol: hipotensión	Estenosis aórtica: hipotensión
	Diuréticos	Frecuencia e incontinencia urinarias, alteraciones electrolíticas (p. ej., hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia), hiperglucemia, hiperuricemia, deshidratación, calambres musculares	Inhibidores de la ECA y otros diuréticos: hipotensión	ERC: deterioro de la insuficiencia renal Diabetes: ↑ hiperglucemia Incontinencia: ↑ incontinencia
	Antagonistas del calcio	Mareos, rubefacción, edema periférico (dihidropiridinas), estreñimiento (verapamilo)	β-bloqueantes: enfermedad de la conducción e incompetencia cronótropa	IC: descompensación Trastorno de la conducción: bradicardia, bloqueo cardíaco Digestiva: ↑

booksmedicos.org

booksmedicos.org

				estreñimiento
Antiagregantes plaquetarios	Ácido acetilsalicílico	Hemorragia digestiva, dispepsia, acúfenos, reacciones cutáneas	Warfarina, ACOD o tienopiridina: ↑ sangrado	Antecedentes de hemorragia digestiva: ↑ riesgos de sangrado
	Tienopiridinas	Hemorragia digestiva, equimosis, erupción	Warfarina, ACOD y/o ácido acetilsalicílico: ↑ sangrado	Antecedentes de hemorragia digestiva: ↑ riesgos de sangrado
Reducción del colesterol	Estatinas	Mialgias, confusión, insuficiencia renal, hepatotoxicidad	Fármacos metabolizados por el sistema del citocromo P450 (fibratos, amiodarona, eritromicina, diltiacem, antimicóticos azólicos): ↑ niveles de estatinas y ↑ niveles de otros fármacos Ácidos fíbricos: miopatía (gemfibrocilo > fenofibrato) Zumo de pomelo: ↑ estatinas (vía el citocromo P450)	Hipotiroidismo, ERC, diabetes: ↑ susceptibilidad frente a la miopatía inducida por estatinas

ACOD, anticoagulante oral directo; *AINE,* antiinflamatorio no esteroideo; *EAP,* enfermedad arterial periférica; *ECA,* enzima conversora de la angiotensina; *EPOC,* enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *ERC,* enfermedad renal crónica; *IC,* insuficiencia cardíaca.

Las interacciones entre los fármacos y la enfermedad se deben a que una medicación que alivie una enfermedad crónica podría exacerbar otra enfermedad o síndrome. Por ejemplo, los β-bloqueantes administrados para la isquemia cardíaca podrían inducir broncoespasmo o claudicación si el paciente sufre una EPOC o una EAP concomitantes. Los antagonistas del calcio exacerban el estreñimiento crónico, que se suele complicar por el sedentarismo. Los diuréticos pueden agravar la incontinencia, así como el aislamiento social y la depresión asociados. En general, prácticamente cada medicación acarrea riesgos no deseados y refuerza el precepto geriátrico de plantearse la retirada de todo tratamiento sin una clara utilidad. El principio relacionado de «desprescribir» la medicación constituye uno de los ejes crecientes de la asistencia e investigación clínicas.[30]

El incumplimiento es otro problema de los pacientes mayores con ECV. Ante el alto riesgo de la patología vascular en la tercera edad, esta población se enfrenta a los efectos no deseados de la sobreprescripción y también a la mayor susceptibilidad frente a un resultado desfavorable si se omite determinada medicación. Por eso, dentro de este contexto arraigado de la polimedicación sigue resultando imprescindible subrayar la observancia de la medicación CV.[23,31] El problema consiste en prescribir una medicación predominantemente beneficiosa. Muchas veces, este objetivo se logra incorporando farmacéuticos a los equipos que efectúan reemplazos de la válvula aórtica transcatéter (RVAT) o tratan la IC o cualquier otra ECV.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Fragilidad

La fragilidad suele implicar un estado de vulnerabilidad frente a los estresores, con reservas limitadas para estabilizar el declive de los diferentes sistemas fisiológicos.[32] Los adultos frágiles son propensos a las enfermedades, y la evolución de estas es más desfavorable; además, se exponen a sufrir más secuelas nocivas con los tratamientos habituales. Con el advenimiento del RVAT, el interés por la fragilidad se ha reavivado entre los cardiólogos intervencionistas, puesto que la fragilidad constituye un criterio clave para la selección de esta técnica.[33] Sin embargo, este interés por la fragilidad se ha expandido con rapidez para conceptualizar, asimismo, mejor el tratamiento personalizado de los síndromes coronarios agudos (SCA), la CI y muchos otros tipos de trastornos CV.[34] Entre las diferentes poblaciones de pacientes con ECV, la prevalencia de fragilidad oscila entre el 20 y el 70%.

No existe una sola evaluación de la fragilidad que se haya convertido en norma y para detectarla prevalecen dos métodos:[35] la fragilidad conceptualizada como un fenotipo observable frente a la fragilidad conceptualizada como un índice numérico. Uno de los primeros ejemplos de la fragilidad como fenotipo es la «prueba del globo ocular», aunque esta sea una prueba intrínsecamente inexacta. Fried et al.[32] propusieron la premisa del «fenotipo de fragilidad» tras reconocer cinco características físicas concretas que podrían normalizarse: debilidad, escasa energía, velocidad lenta de marcha, actividad física disminuida y pérdida de peso. Las personas con uno o dos de estos dominios son clasificadas como prefrágiles y aquellas con tres a cinco dominios, como frágiles.

Fried et al.[32] también explicaron la fragilidad como una manifestación biológica de la inflamación; los biomarcadores inflamatorios circulantes (proteína C reactiva de alta sensibilidad e interleucina 6) y las células inflamatorias (neutrófilos y monocitos) aumentan en la fragilidad.[32] Así pues, la fragilidad interacciona con las ECV, de manera que los adultos frágiles, según los criterios de Fried, corren más probabilidad de sufrir una ECV, y las personas mayores con una ECV tienen más probabilidad de presentar fragilidad. La conceptualización de la fragilidad como un fenómeno biológico por Fried también diferencia de forma explícita la fragilidad de la multimorbilidad y la discapacidad.[32]

En cambio, Mitnitski y Rockwood[36] describen la fragilidad como un índice de déficits de una serie de variables (es decir, relación de déficits físicos y también de morbilidad, discapacidad y otras variables clínicas que se acumulan y cargan de manera progresiva a la persona). La magnitud y la velocidad con la que se acumulan los déficits sirven para calibrar la vulnerabilidad y el riesgo. Pese a que Mitnitski y Rockwood identificaron inicialmente 92 posibles dominios del índice de fragilidad, en los estudios posteriores solo 30 resultaron útiles para la evaluación.

A pesar de las diferencias metodológicas y conceptuales, el índice de Fried, el índice de Mitnitski y Rockwood y muchos otros índices de fragilidad

booksmedicos.org

booksmedicos.org

concuerdan en la definición de la fragilidad como un estado de mayor vulnerabilidad que predice un mayor riesgo clínico. Más aún, las diferentes herramientas de fragilidad tienden todas ellas a considerar la fragilidad como un estado dinámico, de manera que se pueden repetir las mediciones para separar los cambios en el estado clínico. Aun así, las incoherencias en la evaluación de la fragilidad han contribuido a la confusión, falta de uniformidad y la controversia en este campo.[35]

En general, el «fenotipo frágil» resulta más fácil de reconocer en el ámbito clínico como parte de la exploración física. Alternativamente, el «índice de fragilidad» resulta más cómodo de determinar con los criterios clínicos y administrativos codificados en las bases electrónicas. Las variaciones en el índice de Mitnitski y Rockwood han servido para rastrear la trayectoria de fragilidad a través de distintos sistemas de salud.[37] Muchos grupos están estudiando ahora las variaciones en el tratamiento de la ECV relacionadas con el grado de fragilidad.

Entre las alternativas a la combinación de rasgos fenotípicos físicos de Fried se encuentran evaluaciones de la función de un solo elemento,[38] como la velocidad de marcha, la fuerza de prensión manual, el equilibrio o el levantamiento desde una silla, como expuso Afilalo en un tutorial en vídeo.[39] Cualquiera de estas evaluaciones parsimoniosas supone un cribado y una evaluación bastante eficaces por el clínico como parte del examen habitual o antes de una posible intervención. La utilidad pronóstica y la velocidad de la marcha en las poblaciones de la comunidad aporta una validación convincente como evaluación única de la fragilidad física.[40] La naturaleza continua de la velocidad de marcha también facilita detectar pequeños cambios (0,1 m/s), que las escalas ordinales no detectan con tanta sensibilidad. El Timed Up and Go (TUG) y la Short Physical Performance Battery (SPPB)[38] también son fáciles de aplicar y expandir, más allá de la velocidad de la marcha, para cuantificar mejor la fuerza, el equilibrio y otras perspectivas clínicas de relevancia.

Discapacidad

La discapacidad se refiere a un estado físico o mental que limita los movimientos, la sensibilidad o las actividades de una persona. Los adultos jóvenes con ECV se suelen recuperar después de un ingreso o tratamiento satisfactorio de su ECV, pero las personas mayores con enfermedades similares no lo hacen con la misma facilidad. La discapacidad es mayor entre las mujeres que entre los hombres. La multimorbilidad, la fragilidad, la polimedicación y otros síntomas geriátricos predisponen a la discapacidad de las personas mayores hospitalizadas, en particular en el contexto de enfermedades agudas, falta de acondicionamiento físico, alteraciones cognitivas, sueño de escasa calidad y otros problemas que suelen darse en la tercera edad. La fragilidad lleva fácilmente a la discapacidad y la discapacidad surge a menudo cuando se agotan las reservas fisiológicas y la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

compensación. El impacto de la discapacidad relacionada con el hospital[41] es frecuente y, en algunos aspectos, paradójico, puesto que las personas mayores son vulnerables a los efectos nocivos de la hospitalización, cuya finalidad es proporcionar asistencia sanitaria. Así pues, aun cuando el paciente reciba una atención óptima, es más difícil que recupere la capacidad prehospitalaria.[42] Los ingresos repetidos contribuyen a un ciclo progresivo de discapacidad, con incapacidad para recuperarse de la enfermedad, que progresa e induce un deterioro de la CdV y aumenta el riesgo de muerte (**fig. 11-5**).[43] La sarcopenia, el aumento de la masa adiposa, la mala nutrición, el declinar cognitivo y la inflamación contribuyen todos ellos al riesgo de discapacidad.

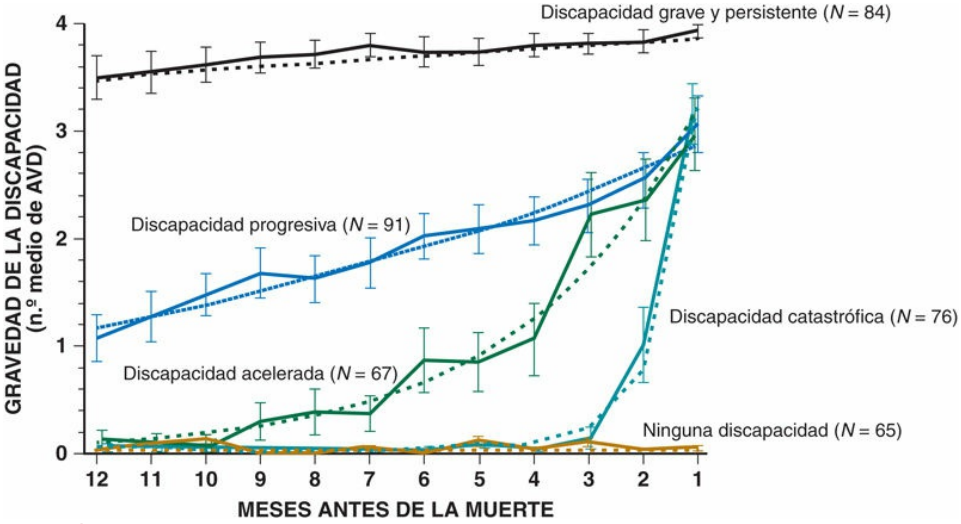


FIGURA 11-5 Trayectoria de la discapacidad en el último año de vida. La mayoría de los fallecidos presentaban una alta discapacidad en el último mes de vida, pero más de la mitad no sufrían discapacidad 12 meses antes de morir. La gravedad de la discapacidad se refleja por el número medio de actividades de la vida diaria (AVD) con las que ese sujeto sufría discapacidad. Las *líneas continuas* denotan la trayectoria observada y las *discontinuas* la trayectoria prevista. Las *barras I* señalan los intervalos de confianza al 95% para la gravedad observada de la discapacidad. (Tomado de Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. N Engl J Med. 2010;362(13):1173-80.)

La utilidad del tratamiento de la ECV para mitigar la discapacidad asociada al envejecimiento no ha constituido un foco fundamental de la mayoría de las iniciativas de investigación. Los tratamientos priorizados para combatir las ECV pueden de forma inadvertida aumentar la vulnerabilidad frente a la discapacidad (p. ej., mialgias con estatinas y/o fatiga con β-bloqueantes). Sin embargo, los criterios de valoración de algunos estudios CV recientes reflejan esta perspectiva; en lugar de centrarse en los episodios tromboembólicos, el sangrado y otras métricas habituales de un estudio con ácido acetilsalicílico, en el ensayo ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE)[44] se examinó la «vida sin discapacidad», incluida la ausencia de demencia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Estado confusional agudo

El estado confusional agudo es un trastorno de la atención que se puede manifestar por una conducta agitada y desestructurada o como una conducta calmada y abstraída que llama menos la atención y recibe en menos ocasiones una respuesta correctiva. El estado confusional agudo no está directamente relacionado con la fisiopatología de la ECV, pero repercute directamente en el tratamiento y la evolución de las ECV. Del 15 al 55% de las personas mayores hospitalizadas sufren confusión, que las predispone a una tasa alta de mortalidad, al igual que la fragilidad y la discapacidad. La presentación suele corresponderse con un rápido declive de la conciencia y la dificultad para centrar o sostener la atención.

El factor más poderoso de riesgo para el estado confusional agudo es la disfunción cognitiva basal. La demencia aflige al 14% de los adultos de 70 años o más de EE. UU. y hasta al 37% de los nonagenarios.[45] Más aún, las tasas de demencia se elevan entre los que sufren ECV, incluidos el 35% de los sometidos a injerto de derivación arterial coronaria (IDAC)[46] y el 47% de los ingresados con IC.[47]

Existen varios factores por los que el ingreso puede inducir un cuadro confusional agudo, como el estrés del entorno nuevo, las dificultades para el sueño, la medicación nueva, la retirada de la medicación domiciliaria, el dolor, la deshidratación, la hipoxia y los cambios metabólicos. El cribado anticipatorio con el Confusion Assessment Method (CAM) es una herramienta de cribado validada en el medio hospitalario[48] y ayuda a modificar los factores precipitantes (p. ej., modificaciones ambientales, ajustes de la medicación, refuerzo de la nutrición y de los electrólitos).

Relevancia de los síndromes geriátricos para la enfermedad cardiovascular

Uno de los principios paradigmáticos de la geriatría es que la presencia de una ECV y su tratamiento suelen tener efectos inadvertidos de desestabilización del delicado equilibrio en la tercera edad. La incontinencia, por ejemplo, no parece un problema CV, pero puede inducirse o agravarse con la diuresis o la medicación CV que afecta al control de los esfínteres o de la vejiga y ocasionar una alteración profunda en la confianza básica, la autoeficacia y los hábitos de un paciente. Por la misma razón, la medicación CV habitual puede causar caídas, sobre todo en los contextos generales de fragilidad, polimedicación, mala hidratación, estado confusional agudo y otros riesgos geriátricos. En general, los síndromes geriátricos suelen revestir interés en el tratamiento de la ECV porque confunden el tratamiento, las transiciones, los conocimientos sobre salud, la toma de decisiones, el cumplimiento y la resiliencia para la recuperación (**fig. 11-6**). A pesar de que el mayor riesgo de morbimortalidad de la ECV implica, de ordinario, que el tratamiento surtirá beneficios absolutos y reducirá el riesgo, cabe la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

posibilidad de que aumenten las complicaciones. Es más probable que ocurra yatrogenia, un estado confusional agudo y discapacidad. Las directrices clínicas resultan importantes, pero su aplicación a las personas mayores obliga a prestar más atención al contexto clínico en toda su extensión.

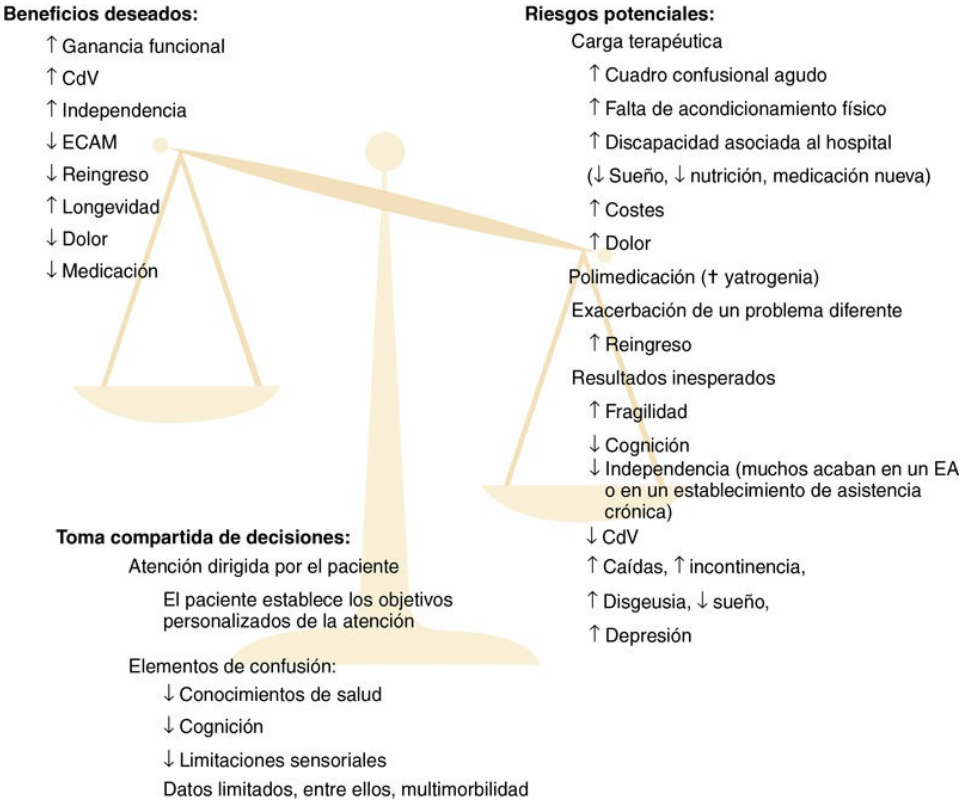


FIGURA 11-6 Toma compartida de decisiones. Los objetivos clínicos para las personas mayores con ECV se suelen orientar hacia ganancias funcionales, independencia y calidad de vida *(CdV);* de ordinario, se otorga una menor prioridad a los criterios tradicionales de valoración de la ECV como los episodios cardiovasculares adversos mayores *(ECAM)* y la supervivencia, que se destacan en la mayoría de los estudios clínicos fundamentales. Los riesgos terapéuticos también resultan más altos para las personas mayores, sobre todo porque los síndromes geriátricos pueden ocasionar daño. La toma compartida de decisiones es un objetivo importante, pero que se ve cuestionado, en su esencia, por las limitaciones habituales de los conocimientos que el paciente tiene de la salud, su estado cognitivo, los datos aclaratorios y otros elementos vitales. *EA,* establecimientos asistidos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Envejecimiento y trastornos cardiovasculares específicos

Cardiopatía isquémica

El envejecimiento es un factor que predice de modo poderoso e independiente la ateroesclerosis coronaria y las personas mayores representan la mayoría de los enfermos estadounidenses con una angina de pecho de reciente comienzo. La AHA declara que el 20% de los hombres y el 10% de las mujeres de 60 a 79 años sufren una cardiopatía isquémica (CI) y que la prevalencia se eleva hasta el 32% de los hombres y el 19% de las mujeres de más de 80 años.[8] La ateroesclerosis de las personas mayores es más grave y difusa y se observa una prevalencia mayor de estenosis del tronco coronario izquierdo, enfermedad de varios vasos y disfunción del VI. La causa fundamental de la isquemia miocárdica en la tercera edad es la placa ateroesclerótica epicárdica obstructiva, pero se conocen otros mecanismos fisiopatológicos, como la disfunción microvascular, la disfunción endotelial, el espasmo vascular y las microembolias; la hipertrofia del VI, con deficiencia microvascular asociada u otros factores, puede desequilibrar el aporte y la demanda.[49]

Presentación

Solo una minoría de las personas mayores describen una angina típica, y la isquemia se presenta, en general, como fatiga y disnea de esfuerzo, pérdida de la energía y molestias epigástricas o en la espalda. Son frecuentes los síntomas posprandiales o el estrés emocional. Cuesta separar muchos de estos síntomas de otras enfermedades asociadas. Además, la anamnesis se puede confundir por el menor grado de actividad, la comorbilidad y las alteraciones cognitivas. La isquemia miocárdica silente también es habitual. Las anomalías del electrocardiograma (ECG) basales resultan más prevalentes que a una edad más joven y confunden aún más la evaluación.

Estratificación del riesgo

La mayoría de los modelos de evaluación de riesgos corresponden a poblaciones más jóvenes y se desconoce su especificidad y sensibilidad en la tercera edad, que, a menudo, posee rasgos sociales y demográficos diferentes, síntomas y signos distintos, otros factores de riesgo, comorbilidad, y características analíticas y del ECG diferenciales.[50] La evaluación de la isquemia, al igual que en los grupos más jóvenes, se basa en la probabilidad de CI antes de la prueba, de tal suerte que un paciente de bajo riesgo probablemente no requiera ninguna prueba complementaria, mientras que una persona mayor de alto riesgo es candidata a una angiografía invasiva; en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

caso de una probabilidad intermedia antes de la prueba, el enfermo suele beneficiarse sobre todo de la estratificación del riesgo. La prueba de esfuerzo (PE) resulta menos factible en la tercera edad debido a la menor capacidad de ejercicio, asociada al envejecimiento y a la comorbilidad, y a las anomalías ECG basales que limitan la evaluación de la isquemia. Sin embargo, la PE con protocolos modificados de ejercicio (p. ej., comenzando con una intensidad de ejercicio más baja y con incrementos menores de la carga) suele facilitar una provocación adecuada en la tercera edad. Los estudios de imagen (es decir, perfusión miocárdica o ecocardiografía) elevan la sensibilidad y la especificidad diagnósticas de la isquemia. De acuerdo con un metaanálisis de la estrategia no invasiva óptima para evaluar el riesgo de los pacientes mayores de 65 años con una CI conocida o probable, las pruebas nucleares de esfuerzo basadas en la perfusión miocárdica o en la ecocardiografía estratificaron de un modo eficaz el riesgo, no así la PE por sí sola.[50] Entre los enfermos mayores que no pueden realizar esfuerzo, la prueba farmacológica facilita la estratificación del riesgo, pero el valor añadido del ejercicio para delimitar la función física, la hemodinámica, las arritmias y otros parámetros clínicos pertinentes sigue constituyendo una consideración de interés.

Pese a que las personas mayores muestren una alta prevalencia de calcio en las arterias coronarias, la utilidad del índice de calcio en las arterias coronarias de los pacientes mayores parece limitada. La angiografía coronaria por TC posee una menor precisión para determinar la gravedad de la lesión de los enfermos mayores, dada la elevada prevalencia del calcio arterial coronario.[51] La angiografía coronaria invasiva, requisito imprescindible para determinar la factibilidad y seleccionar las técnicas de revascularización, se aconseja a las personas mayores cuyas características clínicas y cuyos resultados de las pruebas no invasivas indican una alta probabilidad de CI significativa. Asimismo, se recomienda a aquellos con un perfil moderado de riesgo clínico y disminución de la función sistólica del VI. A pesar de los riesgos de sangrado, ACV, daño renal inducido por el contraste, tortuosidad arterial, ERC y disminución de la tolerancia de sedantes y opiáceos, las personas mayores se siguen beneficiando de la angiografía coronaria y de la revascularización subsiguiente, dada la alta prevalencia de enfermedad de varios vasos y de lesión del tronco coronario izquierdo.

Tratamiento

La directriz de la ACCF/AHA/ACC/AATS/PCNA/SCAI/STS de 2012 para el tratamiento de los pacientes con CI estable (CIE)[52] contiene un apartado específico para la tercera edad. Más de un tercio de los pacientes con CIE estable tienen más de 75 años. Los fármacos que controlan los síntomas anginosos se parecen a los que se prescriben a las personas más jóvenes, pero hay que prestar atención a sus efectos adversos (p. ej., incremento del riesgo de sangrado con el ácido acetilsalicílico; exacerbación de la disfunción adrenérgica, bradicardia e hipotensión con los β-bloqueantes; inducción de bradicardia e hipotensión con los antagonistas del calcio, además de edema

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pedio, estreñimiento e incontinencia; alteración de la función renal con un inhibidor de la ECA y un antagonista de los receptores de angiotensina [ARA] debido a la alta prevalencia de estenosis en las arterias renales; y exacerbación de la hipotensión postural con los nitratos).

La angiografía coronaria invasiva y la revascularización óptima se aconsejan a las personas mayores con síntomas refractarios, sobre todo a aquellas con una isquemia importante en las pruebas diagnósticas no invasivas.[53] A lo largo del seguimiento de 4 años del Trial of Invasive versus Medical Therapy in Elderly Patients (TIME), la revascularización alivió más los síntomas y la capacidad de esfuerzo que una estrategia conservadora optimizada entre pacientes mayores con CIE.[54]

En cuanto a las decisiones sobre el tratamiento de revascularización, el estado fisiológico pesa más que la edad cronológica. Los índices de riesgo Euro SCORE y de la Society of Thoracic Surgery no solo integran los parámetros quirúrgicos y la comorbilidad, sino que ahora también incluyen una métrica de la movilidad y de la fragilidad (velocidad de marcha), respectivamente, como perspectivas adicionales para calibrar mejor los resultados procedimentales a corto plazo y la CdV, y la capacidad de llevar una vida independiente en un plazo más largo.[55]

La intervención coronaria percutánea (ICP) en la tercera edad acarrea más complicaciones que en la juventud, como sangrado, ACV, lesión renal inducida por el contraste e IM posterior a la intervención. El tratamiento antiplaquetario dual, requisito asociado para el rendimiento óptimo de las endoprótesis liberadoras de fármacos, se asocia a un aumento del sangrado y del riesgo de transfusión en la tercera edad. El riesgo hemorrágico se minimiza ajustando la dosis de los anticoagulantes y antiagregantes en función del peso y de la función renal.

La preferencia de la ICP sobre el IDAC obliga a sopesar la anatomía, la comorbilidad, la capacidad funcional y las preferencias del paciente. Entre pacientes estadounidenses mayores de 65 años, sin un infarto de miocardio agudo, no se hallaron diferencias en las tasas de mortalidad entre el IDAC o la ICP 1 año después de la intervención, pero la tasa de mortalidad resultó más baja con el IDAC que con la ICP al cabo de 4 años. Esta tasa mayor de revascularización completa con el IDAC reduce la recidiva sintomática y la necesidad de repetir la revascularización y mejora la tasa de mortalidad.[56] Sin embargo, el IDAC requiere un período más largo de recuperación, conlleva un riesgo más alto de ACV y de complicaciones neurológicas asociadas a la intervención. En particular, en algunas publicaciones se señala que más de la mitad de los enfermos sometidos a IDAC experimentan una alteración cognitiva a corto plazo y que un 20% sufre esta alteración a largo plazo, a pesar de que en las revisiones se señala que los cambios cognitivos postoperatorios se podrían corresponder, en esencia, con deficiencias cognitivas basales.[46,57]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Síndromes coronarios agudos

En EE. UU., la edad media del primer episodio de síndrome coronario agudo (SCA) entre los hombres es de 65 años, y entre las mujeres, de 72 años. La edad es el factor más poderoso de riesgo de una evolución desfavorable del SCA. La importancia de la edad como marcador pronóstico se refleja en la mayoría de los índices de riesgo del SCA, incluidos la Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events (EMMACE) y el Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).[58] Aproximadamente el 60% de los ingresos por SCA corresponden a enfermos de más de 65 años y el 85% de las muertes por SCA se dan en este grupo etario; del 32 al 43% de los ingresos por SCA sin elevación del ST (SEST) y del 24 al 28% de aquellos por IM con elevación del ST (IMEST) ocurrieron entre pacientes mayores de 75 años.[59]

Presentación

Es cierto que el SCA afecta sobre todo a hombres de edad mediana, pero el número y el porcentaje de mujeres con SCA aumenta en la tercera edad. Entre los adultos de 75 a 84 años, la cifra de hombres y mujeres con SCA se parece, y entre la población octogenaria, la mayoría de los SCA se dan en el sexo femenino. Las tasas de mortalidad suelen ser mayores en el SCA de la tercera edad, al margen del sexo. El SCA-SEST es mucho más prevalente que el IMEST en la población mayor.

Los enfermos mayores con SCA no suelen acudir con el dolor torácico isquémico característico, sino más bien con síntomas neurovegetativos del tipo de disnea, sudoración, náuseas y vómitos, presíncope o síncope, debilidad, alteración del estado mental o confusión,[58] incluso cuando refieren una molestia torácica. El dolor torácico lo notifica alrededor del 40% de los mayores de 85 años, en comparación con cerca del 80% de los menores de 65; así pues, la probabilidad del diagnóstico inmediato y correcto de SCA en la tercera edad se reduce, lo que explica las demoras terapéuticas.

Los síntomas de las personas mayores, con una actividad más baja, son menos veces inducidos por el ejercicio físico y más por el estrés hemodinámico de las enfermedades asociadas, sobre todo infecciones o deshidratación. La IC de clase 2 o superior de Killip ocurre con una probabilidad más alta (45%) a una edad de 85 años o más. El IM de tipo 2 también es más común en la tercera edad debido a otras enfermedades asociadas, como taquicardia, hipoxemia por neumonía, enfermedad pulmonar crónica o episodios de sangrado. Por eso, es muy importante sospechar este diagnóstico en la tercera edad para llegar a tiempo.

Diagnóstico

Como los pacientes mayores suelen acudir con un SCA-SEST más que con un IMEST, los cambios dinámicos del segmento ST y de la onda T revisten importancia para detectar la isquemia, pero la interpretación de la isquemia suele complicarse por las anomalías basales del ECG. Las evaluaciones

booksmedicos.org

booksmedicos.org

iniciales y seriadas de los biomarcadores cardíacos resultan importantes, sabiendo, no obstante, que las personas mayores tienen valores basales más altos de troponina (cTn); el 20% de los adultos mayores de 70 años, que residen en la comunidad, presentan valores superiores al percentil 99 en condiciones basales. Separar el SCA de otros muchos trastornos agudos y crónicos que también pueden ocasionar una necrosis miocárdica de bajo nivel (IM de tipo 2) es una de las máximas prioridades. Además, un porcentaje más alto de los enfermos mayores con SCA presenta una elevación del BNP, que predice una evolución desfavorable.

Tratamiento

Las directrices del SCA subrayan los retos complejos de la tercera edad, en virtud de los síntomas atípicos, que se confunden por la alta prevalencia de comorbilidad cardíaca y extracardíaca, las alteraciones en la anatomía y fisiología CV asociadas al envejecimiento y el mayor riesgo de reacciones adversas e interacciones medicamentosas motivado por la polimedicación. A pesar de que los criterios farmacológicos de tratamiento del SCA no difieren en razón de la edad, los efectos secundarios de la medicación se dan más en los enfermos mayores con SCA. Los fármacos antianginosos, el oxígeno para los enfermos con hipoxemia y los antiagregantes y/o anticoagulantes están indicados de la misma manera; la bivalirudina puede reducir el sangrado, en comparación con la heparina no fraccionada más los inhibidores de GPIIb/IIIa.

Revascularización para el IMEST

La repercusión a tiempo es la clave para tratar a los pacientes mayores con IMEST, que muestran una evolución razonable después del infarto si reciben un tratamiento intensivo. Los enfermos mayores con IMEST tienen más contraindicaciones para la repercusión, pero incluso los idóneos muestran menos probabilidades de recibir este tratamiento. La ICP primaria con colocación de endoprótesis se prefiere a la trombólisis en la tercera edad, porque aumenta la supervivencia, reduce los reinfartos y la necesidad de repetir la revascularización y conlleva menos hemorragia intracraneal. El tratamiento fibrinolítico, si se compara con el placebo, redujo las tasas de mortalidad del IMEST en la tercera edad, pero la cifra de personas mayores examinadas en los estudios de referencia es menor. Más aún, en comparación con la ICP, el tratamiento fibrinolítico ha conllevado un riesgo significativamente más alto de rotura miocárdica a partir de los 75 años.[60] En la mayoría de los casos, los fibrinolíticos se aplican al IMEST en las primeras 12 h desde el comienzo de los síntomas si se prevé un retraso sistémico (≥ 120 min) antes de la posible ICP.

Revascularización del SCA-SEST

Como las personas mayores con SCA-SEST suelen correr más riesgo que los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

jóvenes, la estrategia invasiva temprana beneficia más a los primeros si no existe una comorbilidad prohibitiva. La ICP resultó segura incluso para los pacientes con SCA-SEST de 90 años o más; las tasas de respuesta son altas y el riesgo de sangrado importante bajo, sobre todo con el acceso arterial radial. Entre las personas mayores con SCA-SEST y diabetes, el IDAC ofrece una mayor ventaja para la supervivencia como estrategia de revascularización. Sin embargo, las tasas de mortalidad operatoria y los riesgos de complicaciones mayores resultan considerables: hasta un 8% entre los octogenarios o nonagenarios.[59] La hospitalización y la recuperación postoperatoria prolongadas constituyen otras preocupaciones. En el estudio After Eighty, una estrategia invasiva se mostró superior a otra conservadora para reducir los episodios combinados (es decir, IM, necesidad de revascularización urgente, ACV y muerte) entre pacientes de 80 años o más.[61] El reducido número de nonagenarios no mostró ningún beneficio significativo. Estas dos estrategias no se diferenciaron en las complicaciones hemorrágicas, probablemente por el uso predominante del acceso radial.[61]

Atención después del síndrome coronario agudo; planificación del alta

Los pacientes mayores de 80 años permanecen más en el hospital después del SCA (8 días para los mayores de 80 años frente a 5 días para los menores de 65 años); los sujetos con fragilidad tienen estancias más largas y son derivados, en mayor número, para la atención institucionalizada. Los pacientes mayores corren un alto riesgo de reingreso y muerte: el riesgo de mortalidad aumenta un 50% por década de envejecimiento a partir de los 65 años. Entre las complicaciones habituales del SCA en la tercera edad se encuentran la vulnerabilidad cardíaca (p. ej., IC, pericarditis, arritmias auriculares y ventricular y alteraciones del sistema de conducción), pero también la vulnerabilidad añadida asociada al envejecimiento fisiológico del corazón, pulmones, riñones, sistema neurodegenerativo y sistema metabólico. La IC es una manifestación especialmente frecuente del SCA en la tercera edad. De la misma manera, con frecuencia se advierten sangrado, complicaciones procedimentales, efectos secundarios de la medicación, un estado confusional agudo y otras vulnerabilidades asociadas al envejecimiento.

La mortalidad y las tasas de complicaciones dentro del hospital aumentan con el paso de los años, pero se han descrito tasas más bajas de mortalidad si el paciente recibe el tratamiento recomendado. Los β-bloqueantes poseen un beneficio mayor en la tercera edad porque previenen los IM subsecuentes y la muerte más que en los grupos jóvenes. Los inhibidores de la ECA y los ARA también ayudan a las personas mayores, sobre todo si sufren IC o tienen una función sistólica reducida del VI. Los beneficios de las estatinas están comprobados en la tercera edad hasta más allá de los 80 años.[59] El tratamiento antiplaquetario dual después de la ICP/colocación de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

endoprótesis supone un problema entre las personas mayores que también precisan antitrombóticos (p. ej., warfarina o ACOD) por una FA, trombosis venosa profunda (TVP), prótesis valvular mecánica u otros motivos. En los estudios recientes se señala que el tratamiento con un inhibidor de P2Y12 más un anticoagulante oral, y la omisión del ácido acetilsalicílico, podría constituir una triterapia valiosa para prevenir los IM, la mortalidad CV y los ACV isquémicos, además de reducir el sangrado.[62]

La planificación cuidadosa del alta debe implicar al paciente y a su familia y abordar la comorbilidad, la polimedicación, la fragilidad y, a menudo, las alteraciones de comunicación y cognición. La incapacidad para entender y cumplir el plan de tratamiento contribuye a la elevada tasa de reingreso por SCA y a la evolución desfavorable. La incidencia de muerte en el primer año después del IMSEST en la tercera edad aumenta mucho con el paso de los años: desde el 13,3% entre los 65 y los 79 años hasta el 45,5% a partir de los 90 años. Los reingresos se deben a un número casi igual de trastornos no CV que de problemas CV. Al cabo de 1 año, los nonagenarios mostraron tasas sustancialmente más altas de muerte, con o sin reingreso hospitalario, y el doble de la tasa ajustada de mortalidad que el grupo de 65 a 79 años.[63]

Rehabilitación cardíaca

La rehabilitación cardíaca extensa (v. «Prevención de la enfermedad cardiovascular de las personas mayores», más adelante) posee mucha utilidad para los pacientes mayores con SCA y CIE.[64] Puede reducir las tasas de mortalidad y las de ingreso y mejorar la CdV. A pesar de tratarse de una recomendación de clase IA en todas las directrices de práctica clínica, las interconsultas se reducen con el paso de los años, sobre todo entre las mujeres mayores.

Insuficiencia cardíaca

La IC representa una convergencia de la ECV y la geriatría: 1) la incidencia y prevalencia de la IC se elevan de manera exponencial con el envejecimiento y engloban los aspectos predisponentes del envejecimiento fisiológico CV la acumulación de factores de riesgo de ECV a lo largo de la vida y los síndromes geriátricos, y 2) la fisiopatología de la IC afecta a varios sistemas (es decir, abarca el corazón y la vasculatura, los pulmones, los riñones y la musculatura esquelética).

Epidemiología

En EE. UU., el número de pacientes con IC se prevé que aumente desde unos 5,7 millones de personas en este momento hasta cerca de 8 millones de personas en 2030.[65] En la National Health and Nutrition Survey de 2011 a 2014 (NHANES), la prevalencia de la IC aumentó desde el 1,4% de los hombres y el 1,9% de las mujeres de 40 a 59 años hasta el 14,1 y el 13,4%,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

respectivamente, de los de 80 años o más.[8] La incidencia también se eleva de forma notable con el paso de los años: desde aproximadamente el 0,1% entre las personas de 45 a 54 años hasta alrededor del 3% entre las de 85 años o más.[66] La incidencia de la ICFEp aumenta de manera muy rápida en las personas muy viejas; los cambios en el llenado diastólico del VI y la alta prevalencia de hipertensión, diabetes, FA y otros factores asociados de riesgo son constantes en la tercera edad e intensifican la vulnerabilidad frente a la ICFEp.[67] Las altas hospitalarias por IC rondan los 1,1 millones al año en EE. UU., la mayoría en la tercera edad. Los datos del National Center for Health Statistics revelan 85,7 ingresos por IC por cada 10.000 adultos de 65 a 74 años, 214,6 por cada 10.000 adultos de 75 a 84 años y 430,7 por cada 10.000 adultos de 85 años o más (**tabla 11-5**).[8]

Tabla 11-5

Insuficiencia cardíaca de las personas mayores frente a la de adultos de edad mediana

CARACTERÍSTICA	PERSONAS MAYORES	ADULTOS DE EDAD MEDIANA
Prevalencia	6-18%	< 1%
Sexo	Predominio femenino	Predominio masculino
Causa	Hipertensión	Cardiopatía isquémica
Función sistólica del ventrículo izquierdo	Normal	Alterada
Función diastólica del ventrículo izquierdo	Alterada	Normal o ligeramente alterada
Comorbilidad	Múltiple	Escasa

Las tasas de mortalidad de la IC también se elevan de manera exponencial con el envejecimiento: las tasas anuales de mortalidad son inferiores a 10 por cada 100.000 entre los adultos de 45 a 49 años, pero llegan a 150 por cada 100.000 en los octogenarios.[66] La supervivencia mediana solo alcanzó 20 meses entre 825 pacientes de 85 años o más frente a 50 meses entre los menores de 85 años en un estudio danés sobre 8.507 pacientes ingresados con IC.[68] La FA, una FEVI más baja y la insuficiencia renal también comportaron una mayor mortalidad a largo plazo. Los riesgos asociados para la IC se solapan en las personas mayores y jóvenes, pero la prevalencia más alta de comorbilidad en la tercera edad determina un riesgo atribuible (definido como la prevalencia multiplicada por el riesgo relativo) más alto de sufrir IC a pesar del menor riesgo relativo. La comorbilidad CV se acentuó más entre los menores de 85 años que entre los mayores de 85, lo cual refleja ciertas diferencias en los factores de riesgo que predisponen a la ICFEr o ICFEp, así como una ligera aceleración en la frecuencia de la ICFEp en las personas muy mayores.

En el Cardiovascular Health Study (CHS), una muestra de residentes de la comunidad con una edad de 65 años o más en condiciones basales, hipertensión y CI constituyeron los antecedentes más habituales de IC y cada uno dio cuenta del 13% de los casos incidentales de IC. Otros factores frecuentes de riesgo para la IC en el CHS fueron diabetes, EAP, valvulopatías, FA y una función renal reducida. La relación entre la multimorbilidad y la IC

booksmedicos.org

booksmedicos.org

se explica, en parte, por el estrés inducido por los trastornos superpuestos como consecuencia del descenso de las reservas CV con el paso de los años.[69] La inflamación asociada a la comorbilidad acumulada también exacerba los riesgos de IC, sobre todo con ICFEp.[67] Los hábitos de vida (p. ej., tabaquismo, obesidad y escasa actividad física) incrementan el riesgo de IC de las poblaciones mayores y jóvenes.

Fisiopatología

Numerosos estudios observacionales basados en la población han desvelado importantes diferencias etarias en el perfil clínico y en la fisiopatología de la IC (**v. tabla 11-5**).[70] Así como la IC se da más en hombres que en mujeres hasta los 70 años, las mujeres predominan a partir de los 80 años. Más de la mitad de los pacientes mayores con IC tienen una FEVI normal o casi normal (es decir, ICFEp); en cambio, la ICFEr es el tipo predominante de IC en los pacientes más jóvenes. Pese a que las tasas de mortalidad de la ICFEp sean algo más bajas que en la ICFEr, las tasas de ingresos se asemejan.[71]

Diagnóstico

La IC afecta a numerosos sistemas orgánicos y no existe una sola prueba o procedimiento que permita su diagnóstico o exclusión definitivos. La especificidad de los criterios diagnósticos mayores de Framingham para la IC (ortopnea y disnea paroxística nocturna [DPN]) es baja en la tercera edad porque estas manifestaciones clásicas también se dan en otros trastornos diferentes, como enfermedades pulmonares, falta de acondicionamiento físico y depresión. La escasa actividad física de muchas personas mayores puede enmascarar la aparición de disnea o fatiga.

Entre 5.771 adultos de 65 años o más que residían en la comunidad (del CHS), el 7% manifestaba ortopnea y DPN, pero solo el 20% de estos padecían IC de acuerdo con la asignación centralizada.[72] La elevación de la presión venosa yugular constituye el síntoma más específico de retención de líquidos en la IC y ayuda al diagnóstico de ICFEr o ICFEp. Sin embargo, muchos pacientes con IC crónica pueden mostrar euvolemia y no manifestar los síntomas y signos clásicos. El edema maleolar también es habitual pero inespecífico, porque se da en la insuficiencia venosa como obesidad o estados con una agonía sérica baja. Por razones homólogas, los síntomas de fatiga en reposo pueden inducir a considerar una depresión más que una IC. Muchas personas mayores atribuyen sus síntomas de IC al envejecimiento, con lo que se demora la presentación hasta que los síntomas se agravan. Las alteraciones cognitivas o sensoriales pueden retrasar el diagnóstico de la IC en la tercera edad.

Cuando los síntomas y signos de IC resultan insuficientes o confusos, ciertos criterios objetivos de laboratorio facilitan el diagnóstico. La hipertensión venosa pulmonar y/o el edema pulmonar intersticial en una radiografía de tórax resultan diagnósticos. El péptido natriurético de tipo B

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(BNP) y el pro-BNP aminoterminal (NT-pro-BNP) son neurohormonas segregadas por el ventrículo insuficiente en la IC como respuesta al mayor estrés parietal miocárdico. Estas hormonas experimentan un incremento discreto con el paso de los años, pero se necesitan valores de corte más altos para diagnosticar la IC en la tercera edad.[73] Los niveles de BNP suelen ser más bajos en la ICFEp que en la ICFEr, por lo que no resultan demasiado fiables como índice diagnóstico en las poblaciones con predominio de ICFEp. No se ha demostrado nunca que el BNP mejore la exactitud diagnóstica en la IC o la eficacia de su tratamiento en el mundo real.[74]

Una vez establecido el diagnóstico clínico de IC, el paso siguiente consiste en determinar su causa. La causa puede ser multifactorial en la tercera edad; los antecedentes más habituales son la hipertensión, la CI, las valvulopatías y la diabetes. Ciertos trastornos, susceptibles de tratamiento, como la hipertensión, la FA, la isquemia cardíaca y las lesiones valvulares aórticas o mitrales significativas constituyen prioridades básicas. La edad, por sí sola, no es causa de IC; la FEVI se mantiene perfectamente hasta los 85 años, pero a medida que se envejece disminuye la función protodiastólica de forma gradual.

Los estudios cardíacos de imagen siguen siendo un componente fundamental para evaluar la IC en la tercera edad con respecto a los grupos más jóvenes, pues indican la causa y orientan el tratamiento. En virtud de su difusión, coste discreto, carácter incruento y capacidad para medir la anatomía y la función del corazón, la ecocardiografía representa la prueba inicial de imagen más interesante. Los hallazgos de estenosis aórtica, derrame pericárdico o anomalías en la motilidad parietal del VI compatibles con CI son habituales en la tercera edad y revisten implicaciones diagnósticas y terapéuticas fundamentales, al igual que la determinación de la FEVI. El descenso de la FEVI se da en menos de la mitad de los octogenarios con IC.

Entre las personas mayores con una ecocardiografía transtorácica poco convincente, la resonancia magnética cardíaca (RMC) constituye un método alternativo para examinar la estructura y la función cardíacas. Si la función renal es adecuada, la administración intravenosa del contraste gadolinio ayuda a la RM para establecer la presencia e intensidad de la cicatrización miocárdica. La angiografía coronaria por tomografía computarizada (TC) está indicada si se sospecha firmemente una CI por los datos clínicos o ecocardiográficos, pero su exactitud en la tercera edad podría disminuir por las calcificaciones arteriales coronarias. La angiografía coronaria invasiva se suele reservar a los sujetos con una CI aspirantes a la revascularización coronaria. Las imágenes obtenidas con pirofosfato de tecnecio son muy sensibles y específicas para diagnosticar la amiloidosis por transtiretina, una miocardiopatía infiltrante que afecta sobre todo a las personas mayores.[75] Este trastorno se suele manifestar por ICFEp y posee un pronóstico especialmente sombrío.

Tratamiento basado en el estilo de vida en la insuficiencia

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cardíaca

Si bien los mayores avances de las últimas décadas en la IC crónica se han producido en el tratamiento farmacológico y con dispositivos, los factores del estilo de vida, como la dieta, la actividad física y la educación del paciente y de los cuidadores, siguen conservando una función esencial. De acuerdo con estudios recientes, la restricción rigurosa de sodio y de líquidos podría no resultar tan importante o ideal en la IC, sobre todo de la tercera edad. La restricción rígida de sodio y de líquidos para una persona mayor podría reducir el aporte calórico, de por sí bajo, y exacerbar la malnutrición y la sarcopenia, ambos frecuentes e indicadores de una evolución desfavorable en las personas mayores con IC. Según un estudio, el aporte de 2,7 g de sodio al día redujo las tasas de mortalidad o de ingreso un 25%, en comparación con la administración de 1,8 g/día.[76]

En numerosos estudios se ha comprobado que el entrenamiento físico de las personas mayores con IC y una fracción de eyección reducida mejora la capacidad funcional hasta niveles relativos similares a los de los pacientes jóvenes y no aumenta los problemas de seguridad. Es verdad que los primeros estudios sobre el entrenamiento físico disponían de una muestra demasiado pequeña para examinar de manera fiable su efecto sobre las tasas de mortalidad o los ingresos hospitalarios de los pacientes con ICFEr, pero en el HF: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) se examinó a 2.331 pacientes. Se detectó una mejora discreta y similar de la variable combinada de mortalidad por todas las causas e ingresos, así como de la combinación de mortalidad CV e ingresos por IC, en los 435 pacientes de 70 años o más, en comparación con los más jóvenes, tras un programa de 36 sesiones supervisadas de ejercicio seguidas de entrenamiento domiciliario durante períodos de hasta 4 años.[77] Sobre la base de los resultados de HF-ACTION, Medicare aprobó la rehabilitación cardíaca ambulatoria supervisada para los pacientes con una ICFEr estable. La inclusión de ejercicios de resistencia y del entrenamiento para la flexibilidad y el equilibrio revisten especial utilidad para combatir los déficits del envejecimiento y asociados a la enfermedad en estos ámbitos. En ausencia de un programa formal de entrenamiento, hay que realizar paseos regulares u otros ejercicios de intensidad moderada. No se dispone de ninguna justificación del entrenamiento físico para la ICFEp, basada en los episodios CV, pero en muchos pequeños estudios se indica un efecto beneficioso que podría relacionarse, sobre todo, con la mejora de los mecanismos periféricos de la enfermedad (p. ej., musculatura esquelética y perfusión periférica). En estos momentos se efectúan estudios sobre el entrenamiento físico de los pacientes más frágiles con IC (ICFEr e ICFEp).[64,78]

La educación de los pacientes mayores con IC y de sus cuidadores acerca de las manifestaciones y del tratamiento de esta enfermedad facilita el cumplimiento óptimo, mejora la CdV y reduce los ingresos. Las reagudizaciones de la IC suelen ir precedidas de una retención de líquidos, de modo que, si el paciente se pesa a diario, a ser posible a primera hora de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mañana después de orinar, y percibe un incremento de 2,5 kg o más o signos de descompensación (p. ej., edema progresivo, disnea paroxística nocturna, ortopnea, disnea de esfuerzo y/o fatiga), él o sus cuidadores deben ser instruidos para aumentar de manera pasajera la dosis del diurético o ponerse en contacto con su médico. Entre los pacientes mayores con una IC de clase III de la NYHA, la implantación de un sensor de presión en la arteria pulmonar motivó más cambios de medicación, un descenso del 58% en los reingresos por cualquier causa a los 30 días y un descenso del 49% en los ingresos por incidencia cardíaca a lo largo de un seguimiento medio de 515 días.[79]

Dada la tasa elevada de hospitalización y el coste asociado para los pacientes mayores con IC, se ha prestado mucha atención para elaborar programas de atención que optimicen la asistencia a los pacientes con IC y mejoren sus resultados. Pese a que no todos los estudios reflejan la utilidad del tratamiento de la IC, según un metaanálisis de 25 estudios, en el que se incluyó a 5.942 pacientes recién hospitalizados por IC, las intervenciones, de ordinario las visitas a domicilio y/o el seguimiento telefónico redujeron los reingresos por IC a los 6 y 12 meses del episodio basal.[80] En varios estudios se ha confirmado también la mejora de la CdV con estos programas. No obstante, es necesario incluir a un número mayor de pacientes octogenarios o nonagenarios con IC para establecer la utilidad de estos programas en este subgrupo de alto riesgo.

Farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca crónica con ICFEr

A pesar de que los inhibidores de la ECA, los ARA y los β-bloqueantes reducen los episodios CV y mejoran las tasas de supervivencia de los pacientes con IC con fracción de eyección reducida, esta base de la evidencia proviene de ensayos aleatorizados clínicos (EAC), en los que solo se reclutó a un número discreto de pacientes mayores de 65 años y a un número aún más bajo de octogenarios o nonagenarios. Así pues, los clínicos deben extremar la cautela antes de implementar estas recomendaciones basadas en las directrices a pacientes mayores con IC y comorbilidad múltiple. Por ejemplo, en los Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), el más amplio sobre inhibidores de la ECA, si bien el 36% de los enfermos tenían 65 años o más, no había ninguno de 81 años o más. El porcentaje de pacientes mayores de 80 años en los EAC sobre β-bloqueantes también es muy limitado. En el Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), el metoprolol mostró, en un análisis de subgrupos, una eficacia similar para reducir los episodios CV de los enfermos de 65 años o más con ICFEr a la de los pacientes más jóvenes, pero no había ninguno de 81 años o más. En el Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) se obtuvo un descenso del 30% en las tasas de mortalidad por todas las causas con el antagonista de la aldosterona espironolactona entre pacientes con una ICFEr de categoría III o IV de la NYHA, incluido el 9% de aquellos de 80 a 90 años, pero no había ningún enfermo mayor de 90. A pesar de este elevado

booksmedicos.org

booksmedicos.org

porcentaje de pacientes mayores en el RALES, la selección se limitó a personas mayores relativamente sanas y, si se hubiera aplicado en el mundo real, solo se habría elegido a un 20% de los pacientes muy viejos con ICFEr.[70] Por último, aunque casi la mitad de los participantes del Digoxin Investigative Group (DIG) tenían una edad de 65 años o más, solo el 5% alcanzaban los 80 años o más.[66] Con independencia del régimen farmacológico aplicado a los pacientes mayores con ICFEr, es imprescindible un seguimiento frecuente de los efectos adversos y ajustar la medicación.

Diuréticos

Los diuréticos siguen constituyendo el pilar terapéutico frente a los signos y síntomas congestivos de la ICFEr crónica aunque no existan datos de EAC sobre el descenso de las tasas de mortalidad CV. En los estudios observacionales, la administración crónica de estos medicamentos se acompaña de resultados adversos, posiblemente mediados por la activación de las neurohormonas y los desequilibrios electrolíticos. Cualquiera de los tres diuréticos de asa habituales, furosemida, torasemida y bumetanida, se puede administrar a las personas mayores. Todos ellos deben iniciarse con una dosis baja que se ajustará lentamente al alza para alcanzar la euvolemia; una vez obtenida la euvolemia, se pueden ensayar dosis menores. Se precisa una vigilancia más cuidadosa de los electrólitos séricos y la función renal en la tercera edad, a fin de reducir el riesgo de hipopotasemia, hiponatremia y azoemia prerrenal. Los riesgos de incontinencia o la preocupación excesiva para la micción son cuestiones, asimismo, pertinentes porque pueden desbordar, en última instancia, la experiencia terapéutica de la persona mayor.

Inhibidores de la ECA o ARA

Partiendo de la sólida evidencia de los estudios clínicos, los pacientes mayores con ICFEr sin antecedentes de alergia ni intolerancia a los inhibidores de la ECA deben recibir esta medicación, empezando por una dosis baja. Los ARA se plantean si el enfermo no tolera el inhibidor de la ECA. Se precisa una vigilancia estrecha para evitar la hipotensión, la hiperpotasemia o la azoemia, sobre todo durante las primeras semanas del tratamiento o con los ajustes posológicos. En los EAC, la dosis diaria media de los inhibidores de la ECA o de los ARA resultó menor en la tercera edad.

Asociación sacubitrilo-valsartán

En el estudio PARADIGM-HF de 2014 se comprobó que la asociación entre el inhibidor de neprilisina sacubitrilo y el ARA valsartán reducía las tasas de mortalidad total un 16%, las tasas de mortalidad CV un 20% y el riesgo de hospitalización por IC un 21%, en comparación con el inhibidor de la ECA enalapril entre 8.442 pacientes con ICFEr de categoría II a IV de la NYHA. Los beneficios se asemejaron para los 1.563 pacientes mayores de 75 años y para

booksmedicos.org

booksmedicos.org

los grupos más jóvenes.[81] A pesar de que la hipotensión, las alteraciones de la función renal y la hiperpotasemia aumentaron con la edad en los dos grupos de tratamiento, los hallazgos de más hipotensión pero menos insuficiencia renal o hiperpotasemia con sacubitrilo-candesartán resultaron uniformes en todos los grupos etarios. El coste actualmente elevado de este innovador tratamiento ha limitado su uso.

β-bloqueantes

A diferencia de los inhibidores de la ECA y de los ARA, los β-bloqueantes no poseen un efecto de grupo frente a la ICFEr. Los datos de los estudios clínicos solo respaldan el uso de carvedilol, metoprolol, succinato de liberación diferida, bisoprolol, nebivolol y bucindolol, si bien el uso de estos dos últimos medicamentos no está autorizado en EE. UU. Pese a que en los principales EAC sobre β-bloqueantes se incluyó a pocos pacientes mayores de 80 años, al parecer, los efectos beneficiosos se reparten por igual en las distintas franjas etarias. Entre los pacientes hipertensos mayores con ICFEr, el carvedilol quizá represente una mejor opción β-bloqueante que el succinato de metoprolol o el bisoprolol debido a sus propiedades vasodilatadoras y a que reduce, en principio, mejor la presión arterial. Según los análisis de datos de registros, solo un tercio de los pacientes mayores con ICFEr alcanzan las dosis recomendadas empleadas en los EAC previos (25 mg de carvedilol dos veces al día o 10 mg/día de bisoprolol).[82] Los efectos secundarios, del tipo de fatiga o insuficiencia cronótropa, se dan más en la tercera edad y limitan la dosis máxima tolerada.

Antagonistas de la aldosterona

A pesar de la poderosa evidencia de los EAC sobre la eficacia de los antagonistas de la aldosterona en la ICFEr, se ha cuestionado su eficacia y tolerabilidad en el mundo real.[83] Estos medicamentos se deben administrar con cautela a las personas mayores y se vigilarán de cerca la función renal y el potasio sérico. En general, hay que empezar y mantener una dosis de espironolactona de 12,5 mg/día o de eplerenona de 25 mg/día (o en días alternos en caso de insuficiencia renal). Los antagonistas de la aldosterona, más que por su acción diurética discreta, se administran por sus efectos neurohormonales favorables, de modo que la dosis no se debe aumentar en función de la volemia. La hiperpotasemia es un factor importante que limita su administración en la tercera edad, pero la reciente aprobación del fármaco patirómero, que se une al potasio y se administra por vía oral, podría hacer que más enfermos se beneficiaran de los antagonistas de la aldosterona.

Digoxina

El uso de la digital sigue suscitando controversia en la IC, incluso más de dos siglos después. Este es un fármaco con un margen terapéutico estrecho y sin beneficios para la supervivencia; sin embargo, en el gran estudio del DIG se

booksmedicos.org

booksmedicos.org

comprobó que la digoxina reducía las hospitalizaciones por IC de los pacientes con ICFEr en ritmo sinusal, incluso las de los octogenarios. Este estudio precedió a la difusión de los β-bloqueantes y los antagonistas de la aldosterona, de manera que no está claro su beneficio en este momento. Las dosis recomendadas de digoxina para los pacientes mayores con ICFEr son de 0,125 mg/día o menos. En estas dosis, la digoxina suele alcanzar concentraciones séricas de 0,5 a 0,9 ng/ml, que probablemente confieren el máximo beneficio clínico con un riesgo bajo de toxicidad.[84] No es necesaria la supervisión sistemática de la concentración sérica de digoxina, pero se planteará cuando se sospechen síntomas o signos de intoxicación digitálica.

Otros tratamientos farmacológicos

A pesar de que la asociación de hidralacina más dinitrato de isosorbida redujo los episodios CV de afroamericanos de edad mediana (media de 57 años) con ICFEr en un EAC, no existen suficientes datos en la tercera edad. De todas maneras, se puede plantear esta asociación si el enfermo no tolera los inhibidores de la ECA, los ARA, los β-bloqueantes o una combinación de ellos. No hay evidencia de que los inhibidores orales de la fosfodiesterasa, como amrinona, milrinona y vesnarinona o el inhibidor de la fosfodiesterasa sensibilizador del calcio levosimendán mejoren la supervivencia a largo plazo en la ICFEr. Al contrario, estos fármacos se han asociado a una mayor tasa de mortalidad en los EAC. Si bien no se suelen plantear para la ICFEr de pacientes mayores con síntomas rebeldes, a pesar de un tratamiento óptimo basado en la evidencia, esta medicación mejora la función y la CdV más que los tratamientos tradicionales. El fármaco recién aprobado ivabradina reduce la frecuencia cardíaca inhibiendo la corriente I_f sin modificar la contractilidad. En el Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT), la ivabradina redujo las tasas de hospitalización por IC, pero no las de mortalidad entre pacientes con ICFEr y una frecuencia cardíaca en reposo superior a 70 latidos/min a pesar de recibir las dosis máximas toleradas de β-bloqueantes.[85] Se ha descrito un beneficio significativo en los distintos grupos etarios, pero el descenso del riesgo resultó mayor entre los menores de 53 años (*hazard ratio* [HR], 0,62) que entre los mayores de 69 (HR, 0,84).

Opciones no médicas para la ICFEr crónica

Las elevadas tasas de morbimortalidad de los pacientes con ICFEr, a pesar del tratamiento farmacológico basado en las directrices, han fomentado el desarrollo de modalidades no conservadoras, como dispositivos y técnicas quirúrgicas. El tratamiento con dispositivos se expone en los apartados sobre envejecimiento y «Alteraciones del ritmo cardíaco» de este capítulo. Dada la escasez crónica de corazones donantes para trasplante, los enfermos de 70 años o más no suelen recibir un trasplante de corazón. Por suerte, el desarrollo de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) de larga duración o de carácter permanente mejoran las tasas de supervivencia y la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CdV de estos pacientes con IC terminal. Los riesgos de sangrado, infección y trombosis han disminuido con la introducción de DAVI de flujo continuo. El análisis de 1.149 receptores de DAVI de flujo continuo puso de relieve tasas similares de mortalidad al cabo de 1 año en los 163 pacientes de 70 años de edad o más, en comparación con los más jóvenes, si bien el riesgo de hemorragia digestiva aumentó en el grupo más veterano.[86] La CdV relacionada con la salud mejoró de manera análoga entre 493 receptores de DAVI de 70 años o más y entre 977 receptores más jóvenes. Sin embargo, para obtener un resultado favorable, es imprescindible la selección adecuada del paciente por centros experimentados.

Los pacientes mayores con ICFEr y actividad funcional pueden mejorar con las técnicas quirúrgicas. No se ha demostrado que el IDAC aumente la tasa de supervivencia global de las personas con una FEVI reducida,[87] pero, en general, se plantea a los enfermos mayores con ICFEr y autonomía funcional que presentan una CI de varios vasos y pruebas de isquemia miocárdica en progresión, y síntomas a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo. Por razones parecidas, la cirugía o el RVAT de personas mayores con estenosis aórtica grave mejora notablemente la tasa de supervivencia y el estado funcional, aunque a expensas de más hemorragias e ACV y una mayor necesidad de marcapasos. El trasplante de corazón se ha aplicado satisfactoriamente a pacientes cuidadosamente seleccionados en su séptima década de la vida y cerca de la octava, aunque con unas tasas ligeramente mayores de complicación quirúrgica y mortalidad, pero con menores episodios de rechazo que en los grupos más jóvenes.

Farmacoterapia ICFEp crónica

Los síntomas de los pacientes con ICFEr o ICFEp se parecen y el tratamiento sintomático de la ICFEp se asemeja igualmente al descrito anteriormente para la ICFEr. Los diuréticos desempeñan una función esencial en el control de la retención de líquidos y de la disnea. Sin embargo, a diferencia de la ICFEr, no hay evidencia de que los inhibidores de la ECA, los ARA o los β-bloqueantes aporten beneficios sintomáticos o reduzcan los episodios CV.[88] Aun así, los β-bloqueantes, los antagonistas del calcio bradicardizantes y la digoxina pueden disminuir los síntomas al comprobar la frecuencia cardíaca de los pacientes con una FA concomitante. Pese a que la digoxina tendió a reducir las hospitalizaciones por IC en los pacientes con ICFEp y un ritmo sinusal normal del ensayo complementario del DIG, este beneficio se anuló por las tasas más altas de ingreso por angina de pecho.[66] La espironolactona no redujo de un modo significativo la variable combinada de mortalidad CV, parada cardíaca abortada o ingreso por IC de 3.445 pacientes con ICFEp del estudio TOPCAT, por más que disminuyera las tasas de ingreso por IC de manera significativa (17%).[89] La marcada heterogeneidad geográfica de estos pacientes llamó la atención: los pacientes del grupo placebo provenientes de Rusia y de Georgia (antigua Unión Soviética) presentaban tasas de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mortalidad un 80% más bajas que los de América. En este último subgrupo, la espironolactona redujo la variable principal de manera significativa (18%). Así pues, la espironolactona debe seguir barajándose frente a la ICFEp de pacientes mayores sintomáticos a pesar del tratamiento diurético y una vez controlada la presión arterial o la isquemia.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) se reconoce, cada vez más, entre las personas mayores y suele obedecer a una disfunción del VI. La separación entre HP e IC o enfermedad pulmonar es clave y se han establecido centros especializados en su diagnóstico diferencial.[90] La ICFEp, acompañada de hipertensión venosa pulmonar, se asocia a tasas más altas de mortalidad y también de síntomas más graves y a una menor CdV.[91]

La hipertensión arterial pulmonar se consideraba, en otra época, una enfermedad fundamentalmente de mujeres jóvenes, pero se diagnostica cada vez más en la población geriátrica. Los datos de registros recientes indican un aumento del porcentaje de pacientes mayores con hipertensión arterial pulmonar, en particular hombres.[92] Dado que en los estudios clínicos con los nuevos tratamientos orales y parenterales se reclutó a menos de un 20% de pacientes mayores, no resulta seguro extrapolar sus datos a la tercera edad. En lugar del treprostinilo o del epoprostenol por vía subcutánea o intravenosa, quizá la medicación oral bosentán, ambrisentán y sildenafilo o iloprost en inhalación resulte más idónea como tratamiento inicial.[93]

Valvulopatías

De la misma manera que otras alteraciones de la estructura CV asociadas al envejecimiento predisponen hacia las ECV manifiestas, las válvulas del corazón sufren una degeneración mixomatosa e infiltración colágena, sobre todo las de las cavidades izquierdas. Estos procesos se manifiestan en la válvula aórtica como una esclerosis valvular, que se detecta en la exploración física por un soplo de eyección corto y se confirma en la ecocardiografía por el engrosamiento de las valvas sin calcificación ni estrechamiento del orificio. La esclerosis aórtica ecocardiográfica se detectó en casi la mitad de las personas de 85 años o más del CHS y se asoció a factores de riesgo ateroescleróticos, como hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo y diabetes. El 2% de las personas mayores muestran una calcificación progresiva de las valvas aórticas que estrecha la válvula (es decir, estenosis aórtica). La insuficiencia valvular aórtica, detectada en más de la cuarta parte de los octogenarios, suele deberse a la dilatación del anillo motivada por una hipertensión crónica o una calcificación de las valvas.

En la válvula mitral, la degeneración mixomatosa se manifiesta de ordinario por insuficiencia mitral (IMi) y es el principal mecanismo de la IMi en la tercera edad. También puede depositarse calcio en las valvas mitrales,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pero generalmente lo hace en el anillo mitral, sobre todo, de las mujeres mayores. La IMi funcional (es decir, secundaria) también es habitual a esta edad, casi siempre por disfunción de los músculos papilares relacionada con la isquemia o por una dilatación del anillo mitral motivada por el aumento de tamaño del VI. Otras causas menos habituales de la insuficiencia valvular mitral o aórtica son la endocarditis, la cardiopatía reumática, la rotura de las cuerdas tendinosas mitrales, la disección aórtica y los traumatismos.

Estenosis aórtica

La estenosis aórtica es el prototipo de lesión valvular de la tercera edad y se da en cerca del 15% de los sujetos de 65 años o más; en el 2% resulta grave, es decir, el área valvular es menor de 1 cm^2 o de 0,6 cm^2/m^2 de superficie corporal. En la mayoría de las ocasiones, la estenosis aórtica se debe a una calcificación de una válvula aórtica tricúspide; los pacientes con válvulas bicúspides congénitas la presentan de una a dos décadas antes. En general, la presentación inicial es asintomática, por un soplo de eyección sistólico áspero que se acentúa de forma tardía. Las personas mayores sedentarias no siempre refieren los síntomas cardinales de angina, intolerancia al esfuerzo o síncope porque no realizan un ejercicio suficiente para precipitarlos. El segundo tono suele apagarse o puede desaparecer si la calcificación es extensa. A diferencia de los adultos más jóvenes, el ascenso en la onda de la arteria carotídea no suele demorarse por la rigidez de las grandes arterias. El diagnóstico se confirma en una ecocardiografía Doppler que revela la estenosis y calcificación de la válvula aórtica con una velocidad de flujo Doppler transvalvular alta y una superficie calculada de la válvula aórtica inferior a 1 cm^2. De ordinario, hay una hipertrofia del VI y una velocidad de llenado protodiastólico del VI reducida; no obstante, se trata de signos inespecíficos que suelen observarse en la tercera edad como consecuencia del envejecimiento y de la hipertensión; la FEVI suele preservarse hasta las últimas etapas de la enfermedad.

Las manifestaciones clásicas de la estenosis aórtica grave en la ecocardiografía Doppler comprenden una válvula estenótica y muy calcificada con restricción del movimiento de las valvas. El gradiente medio a través de la válvula aórtica de 40 mmHg o más y la velocidad máxima de flujo superior a 4 m/s con un índice del volumen sistólico del VI de 35 ml/m^2 o más denotan el patrón hemodinámico más habitual (flujo alto, gradiente alto). Sin embargo, más del 40% de las personas mayores muestran gradientes transvalvulares medios o velocidades máximas más bajos (es decir, estenosis aórtica de gradiente bajo). Alrededor de la mitad de este último grupo tiene además unos índices del volumen sistólico del VI inferiores a 35 ml/m^2, es decir, la denominada estenosis aórtica de flujo bajo y gradiente bajo. Este patrón hemodinámico ocurre más en las mujeres con cavidades ventriculares izquierdas pequeñas y en los pacientes con FA.[94] Las tasas de mortalidad por todas las causas durante el seguimiento a largo plazo resultan parecidas entre

booksmedicos.org

booksmedicos.org

los pacientes con una estenosis aórtica de flujo bajo y gradiente bajo que reciben tratamiento farmacológico y entre aquellos con un patrón más característico de flujo alto y gradiente alto; la mortalidad de los dos grupos se reduce de forma significativa con el reemplazo de la válvula aórtica (RVA). Sin embargo, la mortalidad del subgrupo con un patrón de flujo alto y gradiente bajo no suele mejorar con el RVA.[94]

Las personas mayores más vigorosas suelen someterse al RVA quirúrgico y las tasas de morbilidad y mortalidad parecen aceptables. En general, salvo en presencia de FA, se prefiere una válvula biológica a las prótesis mecánicas en la tercera edad, para evitar la consiguiente anticoagulación. El deterioro de las válvulas biológicas es más lento en la tercera edad, de manera que quizá no se necesite reemplazar durante el resto de la vida del paciente. Según la extensa base de datos estadounidenses de la Society of Thoracic Surgery, los pacientes de 65 a 80 años operados mediante RVA mostraron una supervivencia a largo plazo parecida con las válvulas mecánicas y biológicas y, sin embargo, las tasas de sangrado e ACV aumentaron con las válvulas mecánicas, mientras que las de reintervención y endocarditis disminuyeron.[95]

Hasta hace bien poco, la única alternativa para el RVA era la cirugía cardíaca abierta. Si el paciente tenía más de 80 años y presentaba un riesgo relativamente bajo, como es habitual para el RVA quirúrgico, las tasas de mortalidad a los 30 días promediaban un 5% y al cabo de 1 año, un 10%. Las tasas de mortalidad y morbilidad del RVA quirúrgico se elevan de manera notable en la tercera edad, si se suma una comorbilidad importante o un IDAC asociado. Un porcentaje considerable de estos pacientes de alto riesgo, con una edad de 80 años o más, no es derivado para el RVA quirúrgico (o es rechazado) debido al riesgo excesivo.

El RVAT ha transformado la situación debido al subgrupo considerable de pacientes mayores de alto riesgo con estenosis aórtica grave. En el primer estudio PARTNER, la tasa de mortalidad al cabo de 1 año de pacientes, por otra parte inoperables, con estenosis aórtica grave, a quienes se asignó RVAT al azar, resultó del 30%, en comparación con el 50% del grupo que recibió tratamiento conservador. En los estudios posteriores de pacientes con alto riesgo quirúrgico, las tasas de supervivencia a los 30 días y al cabo de 1 año se asemejaron entre los pacientes aleatorizados al RVAT o al RVA quirúrgico. Los riesgos de ACV, complicaciones vasculares, implantación permanente de marcapasos y fugas paravalvulares suelen ser más altos con el RVAT, pero las tasas de ACV y complicaciones vasculares han disminuido en los ensayos más recientes. En el extensísimo Transcatheter Valve Therapy Registry, la tasa de mortalidad a los 30 días del RVAT descendió desde el 4 hasta el 3% entre 2013 y 2015 y la tasa de mortalidad al cabo de 1 año bajó desde el 26 hasta el 22% en ese mismo período.[96] Después del RVAT, se aprecia una mejoría sustancial de la capacidad funcional, clase de la NYHA y CdV, igual que con el RVA quirúrgico. La durabilidad excelente del RVAT, definida por la estabilidad del gradiente a través de la válvula aórtica y de la superficie valvular, se ha probado hasta 5 años. El RVAT debe plantearse ante todo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

paciente mayor de alto riesgo cuyas esperanzas de vida sobrepasen los 1-2 años. A medida que aumente la experiencia con el RVAT, puede convertirse en una alternativa atractiva al RVA quirúrgico para pacientes mayores con un riesgo intermedio o incluso bajo que sufren una estenosis aórtica grave. Como sucede con las demás válvulas biológicas, se recomiendan 75-100 mg de ácido acetilsalicílico como tratamiento antitrombótico.

Insuficiencia aórtica

La prevalencia de la insuficiencia aórtica (IAo) aumenta con los años. Las causas habituales de la IAo de las personas mayores con la enfermedad valvular (degenerativa o infecciosa) o la dilatación de la raíz aórtica por hipertensión, enfermedad del tejido conjuntivo, disección aórtica o traumatismo. La IAo grave puede cursar de forma sintomática durante muchos años, pero las esperanzas de vida sin la cirugía resultan de unos 2 años para los enfermos mayores, una vez que aparece la IC. La dilatación del VI, la fracción de eyección (FE) reducida y la hipertensión pulmonar moderada o intensa predicen tasas de mortalidad más altas. En una amplia serie, la tasa de mortalidad a los 15 años alcanzó el 74% en los pacientes no operados.[97]

El clásico soplo diastólico de alta intensidad de la IAo se suele auscultar mejor en la parte inferior del borde esternal izquierdo cuando existe enfermedad valvular y en la parte alta del borde esternal derecho cuando se daña la raíz aórtica. La presencia de una presión diferencial amplia no ayuda como signo complementario de la IAo en la tercera edad porque es habitual, dada la rigidez arterial. El diagnóstico definitivo de IAo se establece cuantificando el chorro regurgitante en la ecocardiografía Doppler. La IAo grave, acompañada de una dimensión sistólica del VI superior a 4,5 cm o de una FEVI inferior al 50%, constituye una indicación para el RVA, incluso en ausencia de síntomas.[98] Los pacientes mayores propenden más a los síntomas de IC y a la disfunción del VI, que se adelantan en el tiempo, y las tasas de mortalidad postoperatorias más altas que a otras edades. Las tasas de mortalidad operatoria de las personas mayores varían según la función del VI: aumentan desde menos del 5% con una función normal hasta el 14% con una FEVI inferior al 35%. La IAo moderada o grave se ha considerado hasta la fecha una contraindicación para el RVAT y en algunas series pequeñas y recientes se ha obtenido éxito con esta técnica.[99] El RVAT podría suponer una alternativa fiable para el RVA quirúrgico entre las personas mayores de alto riesgo con una IAo grave.

Estenosis mitral

Gracias al descenso llamativo de la cardiopatía reumática en los países desarrollados en la última mitad de siglo, la estenosis mitral, la lesión patognomónica de esta enfermedad, es hoy rara. En la actualidad, la estenosis mitral afecta sobre todo a personas mayores nacidas en el extranjero, casi

booksmedicos.org

booksmedicos.org

siempre mujeres, a menudo con una comisurotomía mitral previa. Los síntomas congestivos indican, de ordinario, una obstrucción transmitral significativa de un área valvular inferior a 1 cm^2. La FA asociada es más habitual en la estenosis mitral de la tercera edad debido a la suma del agrandamiento de la aurícula izquierda con el paso de los años y a las alteraciones electrofisiológicas. La estasis resultante de la sangre auricular izquierda, sobre todo de la orejuela, aumenta el riesgo de tromboembolia sistémica, incluido el ACV.

El soplo diastólico patognomónico de la estenosis mitral, de baja tonalidad, puede faltar o tener una intensidad reducida en las personas mayores por el incremento del diámetro anteroposterior del tórax o la disminución del volumen sistólico. Además, el primer tono puede no acentuarse y el chasquido de apertura a veces desaparece por la fibrosis y calcificación de la válvula mitral. La ecocardiografía resulta esencial para confirmar el diagnóstico, establecer su gravedad y caracterizar la extensión de la calcificación de las válvulas y la presencia de IMi asociada.

Habitualmente, está indicada la intervención ante una persona mayor sintomática con estenosis mitral grave, para incrementar el área valvular. Si las valvas no están demasiado calcificadas y su motilidad no se ve excesivamente restringida, se puede intentar una valvulotomía percutánea con balón. Sin embargo, las tasas de respuesta son inferiores al 50% a esta edad y las tasas de complicaciones procedimentales y la mortalidad aumentan; el taponamiento cardíaco ocurre en el 5%, y las tromboembolias, en el 3%; alrededor del 3% de los enfermos mueren. Los riesgos del reemplazo de la válvula mitral también aumentan y las tasas de la mortalidad perioperatoria llegan al 10% o más. Así pues, la decisión de la valvulotomía con balón en lugar del reemplazo quirúrgico de la válvula mitral se debe individualizar tras sopesar la anatomía valvular, el riesgo operatorio, las esperanzas de vida y las preferencias del paciente.

Calcificación del anillo mitral

La calcificación del anillo mitral (CAM) es un proceso degenerativo asociado al envejecimiento, más común en las mujeres que en los hombres.[100] Se ha descrito en cerca del 10% de los adultos de 45 a 84 años que residen en la comunidad y el porcentaje se eleva mucho a partir de los 85 años. Este proceso corre paralelo al de la válvula aórtica, incluida la asociación con los factores comunes de riesgo ateroesclerótico. Los pacientes mayores con una ERC grave muestran una frecuencia especialmente alta de CAM. Cuando la CAM es extensa, compromete la función esfinteriana de este anillo y puede estirar las valvas mitrales durante la sístole, ocasionando una IMi. Si bien la estenosis mitral puede deberse a una calcificación intensa del anillo mitral, que protruya hacia el orificio, rara vez resulta grave. Los depósitos de calcio de la CAM pueden extenderse hacia el tabique membranoso interventricular, ocasionando alteraciones de la conducción. La CAM aumenta el riesgo de endocarditis, en particular abscesos perivalvulares, debido a la avascularidad

booksmedicos.org

booksmedicos.org

del tejido anular. En varios estudios se ha demostrado un mayor riesgo de ACV o de infarto cerebral silente entre las personas mayores con CAM. Pese a que el beneficio neto de la anticoagulación no esté claro en la CAM, las personas con una FA, estenosis mitral o IMi grave asociadas suelen recibir este tratamiento.

Insuficiencia mitral

La IMi es una lesión valvular frecuente en la tercera edad y más del 10% de las personas de 75 años o más presentan IMi como mínimo moderada. La degeneración mixomatosa es la causa estructural más asidua y la endocarditis, la cardiopatía reumática y la rotura de los músculos papilares secundaria a infarto representan causas menos habituales. La IMi funcional suele obedecer a una dilatación crónica del VI y del anillo o a la disfunción isquémica de los músculos papilares. La degeneración mixomatosa de las poblaciones jóvenes se suele presentar en forma de dolor torácico y prolapso de la válvula mitral y es característica de las mujeres, pero la IMi de las etapas posteriores de la vida se suele manifestar por síntomas congestivos y su prevalencia es idéntica en los dos sexos. La IMi crónica de las personas mayores cursa, a menudo, de manera asintomática hasta que se intensifica. Los síntomas iniciales comprenden intolerancia al esfuerzo y fatiga y progresan hacia síntomas de congestión conforme se reduce la función sistólica del VI. La hipertensión pulmonar secundaria es habitual en la IMi grave y se puede deber a una IC de cavidades derechas.

Los signos de la IMi significativa no se suelen alterar con la edad; la ecocardiografía Doppler cuantifica el tamaño del chorro regurgitante y aporta luz sobre la causa de la IMi en función de la morfología de las válvulas y del anillo, así como del tamaño y la función del VI.

El pronóstico de los pacientes mayores con IMi depende de su intensidad y de la causa. Aquellos con una IMi aguda secundaria a rotura de los músculos papilares tras un IM agudo representan un grupo de riesgo particularmente alto debido a la lesión miocárdica subyacente y a la inestabilidad hemodinámica. El tratamiento preferido es la resección quirúrgica urgente del músculo papilar dañado y de la zona infartada. Los pacientes con una IMi crónica grave y disfunción sistólica y/o dilatación del VI también se exponen a una evolución desfavorable. El tratamiento farmacológico en estos casos abarca los inhibidores de la ECA o los ARA y los β-bloqueantes, los diuréticos para aliviar los síntomas de congestión y el control de la frecuencia o del ritmo en la FA.

Las directrices sobre valvulopatías del ACC/AHA de 2014 recomiendan la reparación o el reemplazo de la válvula mitral ante una IMi grave con una dimensión telediastólica del VI de 45 mm o más y/o una FEVI inferior al 60% o una presión sistólica en la arteria pulmonar superior a 50 mmHg en reposo o superior a 60 mmHg después del ejercicio agudo.[98] Las principales decisiones terapéuticas después de la estabilización con un tratamiento farmacológico óptimo de un paciente mayor con una IMi grave pasan por

booksmedicos.org

booksmedicos.org

reparar o reemplazar la válvula mitral. La mayoría de los enfermos mayores que cumplen los criterios para la intervención valvular opta a la reparación. Las excepciones son la fusión de las valvas mitrales, la fibrosis extensa o la calcificación de la válvula y el acortamiento o fusión de las cuerdas tendinosas. En algunos estudios, con una muestra apreciable, los pacientes de 70 años o más mostraron tasas razonablemente bajas de mortalidad (≈5% o menos) tras la reparación de la válvula mitral y las tasas de supervivencia a los 5 años alcanzaron el 70-80%; estos resultados se parecen o mejoran los del reemplazo de la válvula. El estado funcional y la CdV también mejoran de manera análoga tras la reparación o el reemplazo de la válvula mitral.

Paralelamente al desarrollo del RVAT para tratar la estenosis aórtica grave, hoy la reparación percutánea de la válvula mitral con MitraClip supone un abordaje menos invasivo de la IMi grave. Este dispositivo reduce el tamaño del anillo mitral igual que la anuloplastia quirúrgica. En el Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study (EVEREST) II, se insertó MitraClip a 351 pacientes mayores (media de 76 años) con un riesgo de mortalidad quirúrgica calculado del 12% o más. A los 390 días se observó una mortalidad cardíaca del 5%, IM del 1% y ACV del 2,6%. Doce meses después de la intervención, la clase de la NYHA y la CdV habían mejorado de forma sustancial, se habían reducido los volúmenes del VI y la gravedad de la IMi era inferior a 2+ en el 84% de los casos.[101] En un estudio más reciente de 564 pacientes con una edad media de 83 años, la tasa de mortalidad a los 30 días resultó del 6%, los ACV del 2% y el sangrado del 3%, y la IMi se redujo hasta un grado menor que 2 en el 93%.[102] Así pues, la reparación percutánea supone una modalidad interesante para un alto porcentaje de pacientes mayores de alto riesgo con IMi grave.

Endocarditis

La endocarditis de las personas mayores suele deberse a la presencia de catéteres vasculares permanentes, instrumentación urogenital o gastrointestinal, electrodos de marcapasos o desfibrilador automático implantable (DAI), implantes protésicos o CAM. La diabetes y el cáncer urogenital o digestivo constituyen trastornos predisponentes importantes. Los patógenos más habituales en este grupo etario son *Staphylococcus aureus,* a menudo resistentes a meticilina, *Streptococcus bovis* y enterococos. Las tasas de morbilidad y mortalidad de la endocarditis aumentan en la tercera edad, en parte por comorbilidades como la IC. Las personas mayores presentan menos vegetaciones y embolias, pero más abscesos.[103] Las indicaciones para la profilaxis de la endocarditis son similares, al margen de la edad, y comprenden los implantes en las válvulas protésicas, los antecedentes de endocarditis y el trasplante de corazón.

Alteraciones del ritmo cardíaco

Los trastornos del ritmo cardíaco aumentan de número con el envejecimiento

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y contribuyen cada vez más a la morbilidad y la mortalidad. Los cambios en el corazón y en el sistema de conducción cardíaca asociados al envejecimiento y la elevada prevalencia de la ECV constituyen sustratos de las arritmias. La infiltración fibrosa, adiposa y cálcica del sistema de conducción, la calcificación del esqueleto fibroso del corazón, la disminución del número de células marcapasos del nódulo sinusal funcionante, la alteración en el control del calcio intracelular y la respuesta adrenérgica abolida aumentan la susceptibilidad frente a las arritmias.[104] La medicación también puede incrementar la incidencia de arritmias, puesto que el automatismo del nódulo sinusal y los trastornos de conducción se exacerban con ciertos fármacos. Los bloqueos de rama derecha e izquierda aumentan con el paso de los años. El tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco de la tercera edad se complica por la menor esperanza de vida, la multimorbilidad, los síndromes geriátricos como fragilidad, alteración cognitiva y polimedicación, y la mayor vulnerabilidad ante los efectos adversos de los tratamientos

La frecuencia cardíaca en reposo no cambia al pasar los años, pero la frecuencia cardíaca máxima disminuye por la capacidad de respuesta del nódulo sinusal a la estimulación adrenérgica β;[104] por eso, la variabilidad de un latido a otro también disminuye con el envejecimiento. La ectopia auricular ocurre en el 10% de las personas mayores sin cardiopatía conocida, y la ectopia ventricular, en el 6-11% en el ECG en reposo.

Bradiarritmias

La bradiarritmias obedecen, sobre todo, a la disfunción del nódulo sinusal y al bloqueo auriculoventricular (AV) y aumentan con la edad. El número de células marcapasos del nódulo sinusal disminuye con los años y queda menos del 10% de células funcionales a los 75 años.[104] La medicación frente a la comorbilidad (p. ej., β-bloqueantes para la CI) también eleva la incidencia de bradiarritmias. De forma análoga, las bradiarritmias se pueden deber al efecto secundario del tratamiento de la enfermedad del nódulo sinusal (o síndrome de taqui-bradiarritmia) si el tratamiento farmacológico de la taquiarritmia provoca una bradicardia hasta el punto de exigir un marcapasos. Los efectos hemodinámicos se explican por el menor gasto cardíaco: los mareos, el aturdimiento y el síncope representan secuelas frecuentes, por más que los síntomas también abarquen disnea, intolerancia al esfuerzo, fatiga o, rara vez, dolor torácico. El ECG es el primer estudio diagnóstico y el monitor Holter, el monitor de episodios o el registrador implantable de episodios también ayudan a detectar las bradiarritmias. El estudio de la incompetencia cronótropa mediante una prueba de esfuerzo resulta útil si el paciente presenta síntomas relacionados con la actividad.

El tratamiento inicial consiste en la retirada de la medicación correspondiente (p. ej., β-bloqueantes, antagonistas del calcio, digoxina, clonidina y amiodarona). También hay que contemplar la presencia de hipotiroidismo o enfermedad de Lyme. A veces, se necesita un marcapasos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

transitorio. Ante una bradicardia sintomática persistente suele estar indicado el marcapasos permanente. Más del 75% de los marcapasos se implantan a pacientes de 65 años o más, y la mitad, a mayores de 75.[105] La implantación del marcapasos por disfunción del nódulo sinusal con bradicardia sintomática o incompetencia cronótropa confirmadas representa una indicación de categoría I; la presencia de síntomas con una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos/min, una indicación de categoría II.[106] La implantación del marcapasos supone una indicación de categoría I en caso de bloqueo AV de tercer grado o avanzado de segundo grado con bradicardia sintomática, ritmo de escape inferior al nódulo AV, frecuencia inferior a 40 latidos/min, pausas de 5 s o más, o tras la cirugía cardíaca sin esperanzas de remisión. Los marcapasos mitigan las caídas y los síncopes en la tercera edad y aumentan la capacidad de esfuerzo y la CdV.

Los marcapasos de doble cámara mejoran la CdV de los ancianos, probablemente porque la estimulación programable, tanto de la frecuencia auricular como ventricular, mejora el flujo diastólico y el gasto cardíaco, que depende mucho de la contribución auricular al llenado ventricular en esta población. Los marcapasos de doble cámara reducen la incidencia de la FA recidivante y la tasa de ingresos. El tratamiento de resincronización cardíaca (TRC) ayuda en casos selectos con una insuficiencia cardíaca sistólica sintomática (FE ≤ 35%) un QRS prolongado (> 150 ms) y en casos de disfunción mesosistólica con una frecuencia previsiblemente alta de estimulación (< 40%).[107] Las indicaciones de categoría I para el TRC se parecen a cualquier edad.[106] En los estudios sobre TRC se ha reclutado a pocos pacientes mayores de 75 años; los análisis de subgrupos menores de 66 años frente a mayores de 66 del estudio Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) y del grupo de 65 años o menos frente al grupo de más de 65 años del estudio Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) indican que el beneficio resulta similar en la tercera edad. La Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado recientemente el primer marcapasos sin cables; se están realizando estudios sobre su seguridad y eficacia.[105] Los pacientes mayores con fragilidad se benefician de forma especial porque se evitan las complicaciones de los electrodos y de la bolsa del generador.

En la actualización de directriz de 2012 se defiende la monitorización remota tras el período inicial de 2 semanas,[106] hecho muy importante para las personas mayores con limitaciones físicas que tienen problemas para la revisión presencial del marcapasos. De cualquier forma, a los pacientes con alteración cognitiva les puede costar la transmisión desde el domicilio y es imprescindible una educación detallada de paciente/cuidador. La monitorización remota facilita la detección del deterioro clínico y podría reducir las tasas de reingreso.

Arritmias supraventriculares

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Taquicardia supraventricular

Los episodios de taquicardia supraventricular (TSV), con presencia de taquicardia auricular, taquicardia por reentrada en el nódulo AV (TRNAV) y taquicardia por reentrada AV (TRAV), se observan hasta en la mitad de las personas mayores sanas cuando se realizan estudios de monitorización durante 24 h.[104] El tratamiento se parece al de los adultos más jóvenes. La taquicardia auricular multifocal (TAM) es muy común en el seno de la enfermedad pulmonar descompensada; se trata de enfermos, a menudo, postrados y sintomáticos. El tratamiento de la TAM suele estar limitado por la escasa tolerancia a los β-bloqueantes y la amiodarona y la restricción del uso de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos si existe disfunción del VI. Los mejores resultados se obtienen controlando la enfermedad pulmonar de base.

Fibrilación auricular

La FA ocurre en el 12% de los pacientes de 75 años o más y en el 18% de los de 85 o más. La alta prevalencia de FA guarda relación con cambios del tejido auricular asociados al envejecimiento, como fibrosis y alteraciones de la conducción que constituyen el sustrato para la desestructuración eléctrica. La hipertensión y la cardiopatía estructural, comunes en la tercera edad, determinan una mala adaptación adicional y predisponen, asimismo, a la FA.

La directriz para el tratamiento de los pacientes con FA de la AHA/ACC/HRS de 2014 declara que cerca de un tercio de los pacientes con FA tienen 80 años o más.[108] Dadas las alteraciones en la estructura y la función cardíacas que acompañan al envejecimiento, la FA puede ocurrir en la tercera edad sin una cardiopatía estructural. Sin embargo, las personas mayores con FA forman un grupo heterogéneo con una comorbilidad múltiple[108] que debe sopesarse durante las decisiones terapéuticas; las enfermedades crónicas asociadas más comunes son la hipertensión, la CI, la obesidad, la hiperlipidemia y la IC. La mayoría de los estudios sobre FA se han realizado con cohortes con una edad de 5 a 10 años menor que la media de los pacientes con FA de la población general, por lo que se desconoce si los datos de este estudio se pueden generalizar a los pacientes de 75 años o más y, en particular, a los de 85 o más.

Los síntomas habituales de la FA comprenden palpitaciones, obnubilación, molestias torácicas, falta de aire, fatiga y disminución de la tolerancia a la actividad. El edema pulmonar agudo puede ocurrir por la pérdida repentina de la contribución auricular al llenado de un VI rígido. Las palpitaciones son menos habituales en la tercera edad y los síntomas casi siempre resultan mínimos o atípicos. En menos ocasiones, la FA se manifiesta inicialmente como síncope o caída.

La FA no valvular se asocia a una quintuplicación de los ACV. En general, se trata de ACV graves, con una evolución más desfavorable después de controlar la edad y la comorbilidad. La edad avanzada es un importante

booksmedicos.org

booksmedicos.org

factor de riesgo para los ACV, como lo subraya el índice CHA_2DS_2-VASc, que otorga 1 punto a la edad de 65 a 74 años, 2 a la de 75 o más y 1 punto al sexo femenino. Así pues, todas las mujeres de 65 años o más y todos los hombres de 75 años o más tienen un índice CHA_2DS_2-VASc de 2 o más y son candidatos a la anticoagulación. Ante una FA no valvular, el tratamiento antitrombótico se seleccionará en función del riesgo de tromboembolia, independientemente de que la FA resulte paroxística, persiste o permanente.

La edad avanzada aumenta el riesgo de sangrado. El HAS-BLED[109] refleja el riesgo de sangrado asociado con el paso de los años. Para el índice HAS-BLED, la tercera edad se define a partir de los de 65 años. La CI asociada puede contribuir a un mayor riesgo hemorrágico si el tratamiento antiplaquetario dual se combina con la anticoagulación. En el estudio ISAR-Triple, en el que la edad media de los pacientes era de 74 años, la triple terapia durante 6 semanas (con clopidogrel, ácido acetilsalicílico y warfarina) comportó, frente al tratamiento con clopidogrel y warfarina durante 6 meses, menos sangrado y un número similar de episodios cardíacos adversos mayores (ECAM).[110] El riesgo de caída también debe contemplarse cuando se baraje la anticoagulación en la tercera edad, por más que los beneficios de la anticoagulación excedan, de ordinario, con creces el riesgo, incluso alto, de caída.[111] La decisión de emprender la anticoagulación ha de integrar el riesgo de ACV y de sangrado, ya que ambos aumentan con el envejecimiento, sobre todo por la comorbilidad correspondiente.

La warfarina ha representado el anticoagulante tradicional y en la tercera edad se aconseja un cociente normalizado internacional (INR) de entre 2 y 2,5. La dosis estimada de mantenimiento de la warfarina es menor, en general de 2 a 5 mg/día, y el tratamiento suele iniciarse sin una dosis de carga o con una dosis de carga de 5 mg. Los requisitos de vigilancia periódica del INR y de limitaciones dietéticas suponen problemas importantes para muchas personas mayores. Las interacciones farmacológicas múltiples con la warfarina añaden riesgos, al igual que la mayor probabilidad de osteoporosis, sobre todo femenina. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) suponen alternativas a la warfarina y no requieren restricciones dietéticas ni vigilancia del INR. Entre los pacientes de 75 años o más, los ACOD han mostrado una eficacia similar o mayor para prevenir los ACV, con un riesgo similar o menor de sangrado, en comparación con la warfarina. A veces, hay que ajustar la dosis en función de la edad, el peso corporal y/o la función renal. Si el paciente no es candidato a la anticoagulación, una alternativa es el cierre percutáneo de la orejuela auricular izquierda con un dispositivo WATCHMAN, cuyo uso está autorizado en EE. UU.[112] si bien los datos sobre pacientes mayores escasean.

Los síntomas de la FA se tratan controlando la frecuencia o el ritmo. La estrategia de control de la frecuencia es más segura y, en general, tan eficaz como la del ritmo y, por eso, se aconseja como primera línea a todo paciente asintomático o levemente asintomático, con independencia de la edad. Las opciones de categoría I para controlar la frecuencia son los β-bloqueantes y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos. La digoxina ayuda a controlar la frecuencia de los sujetos con un sedentarismo relativo. La dronedarona también es útil. Sin embargo, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos y la dronedarona están contraindicados ante una IC sistólica. Dada la vulnerabilidad de los pacientes mayores frente al bloqueo cardíaco yatrógeno, sobre todo con amiodarona y digital, en el estudio Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation (RACE) II[113] se examinó una estrategia más suave de control de la frecuencia. El tratamiento con un objetivo de frecuencia cardíaca inferior a 110 latidos/min en la tercera edad (categoría IIb) y la ausencia de síntomas de relevancia, CI o IC, logró resultados comparables al control riguroso de la frecuencia (< 80 latidos/min) y podría evitar la necesidad de marcapasos como consecuencia de la bradicardia.

Los antiarrítmicos acarrean una incidencia más alta de episodios adversos a las personas mayores por la posibilidad de interacción farmacológica, la dificultad para predecir la farmacocinética y la farmacodinamia y la variabilidad en la función renal.[114] La estrategia de control del ritmo comportó tasas más altas de mortalidad para las personas mayores del estudio Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM). La estrategia de control de ritmo no evita la necesidad de anticoagulación, por lo que en la tercera edad se prefiere controlar la frecuencia. Con todo, el mantenimiento del ritmo sinusal también conlleva una mejor CdV[115] y muchos clínicos siguen intentando restablecer, al menos, una vez, el ritmo sinusal de las personas mayores.

La ablación del nódulo AV para crear un bloqueo cardíaco completo, seguida de la implantación de marcapasos, posee una recomendación de categoría IIa como método de restablecimiento del ritmo regular de pacientes sintomáticos que no responden a la medicación. La ablación con catéter o en el quirófano de la FA constituye otra modalidad atractiva, pero este grupo de pacientes no está bien representado en la bibliografía sobre ablación y, en concreto, no hay datos de enfermos mayores sometidos a esta intervención.[108,116] Las personas mayores suelen tener unas aurículas grandes y fibróticas, lo cual reduce las probabilidades de restablecer y mantener el ritmo sinusal.

Arritmias ventriculares

Aunque la incidencia de las arritmias ventriculares aumente con el envejecimiento, la de la muerte súbita cardíaca (MSC) parece disminuir a partir de los 80 años, probablemente porque aumentan las demás causas de muerte. Las directrices para el tratamiento de los pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de la MSC del ACC/AHA/ESC de 2006 incluyen un apartado sobre la tercera edad.[117] En conjunto, el tratamiento farmacológico de las arritmias ventriculares no se diferencia según la edad. En los pacientes mayores que han sufrido un IM, el tratamiento con β-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

bloqueantes de las arritmias ventriculares reduce las tasas de MSC.

Si bien la prevalencia de las extrasístoles ventriculares aumenta con el paso de los años, no se requiere ningún tratamiento específico si los síntomas no causan molestia. Las extrasístoles ventriculares sintomáticas suelen responder a dosis bajas de β-bloqueantes. Las arritmias ventriculares potencialmente mortales, la taquicardia ventricular sostenida y la fibrilación ventricular se dan casi siempre en una cardiopatía estructural, como la miocardiopatía isquémica o hipertensiva.

Desfibriladores automáticos implantables

Las directrices para el tratamiento de los pacientes con arritmias cardíacas y la prevención de MSC del ACC/AHA/ESC de 2006 y las directrices para el tratamiento con dispositivos de las anomalías del ritmo cardíaco del ACC/AHA/HRS de 2008 incluyen apartados sobre pacientes mayores.[106,117] Se subraya la importancia de la comorbilidad, las esperanzas limitadas de vida y aspectos de CdV cuando se baraje la implantación de desfibriladores automáticos implantables (DAI) a una persona mayor. Las directrices sobre DAI no tienen indicaciones de edad y admiten que se ha reclutado a muy pocos pacientes mayores en estudios clínicos de terapia con dispositivos, por lo que no se pueden estimar los beneficios en esta población.[117] En el Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II, los pacientes con una FEVI del 30% o menos y antecedentes de IM vivieron más con los DAI; la supervivencia de aquellos de 70 años o más se alargó más de un 30%, en comparación con el tratamiento convencional. De cualquier modo, la durabilidad potencial del beneficio de los DAI es menor y el riesgo de complicaciones procedimentales más alto.[118] El beneficio parece limitado porque las causas de muerte, distintas a MSC, también influyen y porque la taquicardia ventricular o fibrilación ventricular producen menos MSC que la asistolia o la actividad eléctrica sin pulsos en la tercera edad. Según un metaanálisis de tres grandes estudios sobre DAI (CASH, CIDS, AVID), los pacientes de 75 años o más suelen morir por causas distintas a la arritmia.[118]

Las directrices abordan los temas del final de la vida y establecen que los DAI no deben implantarse a pacientes con unas esperanzas de vida menores de 1 año.[106,119] Asimismo, los médicos que implanten estos dispositivos deberían comentar estas cuestiones sobre el final de la vida con los pacientes antes de la implantación y animarlos a cumplimentar las últimas voluntades. En concreto, se debe exponer la terapia con dispositivos y su desactivación en caso de que el paciente alcance la etapa terminal. La desactivación del dispositivo durante la atención paliativa podría facilitar una muerte súbita indolora de pacientes con IC terminal y síntomas intensos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Enfermedad tromboembólica venosa

Epidemiología y diagnóstico

La frecuencia de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) aumenta de forma exponencial con el envejecimiento, como consecuencia, entre otros, del mayor número de factores para la trombosis sanguínea, las limitaciones de movilidad y la laxitud de las grandes válvulas venosas. Más de la mitad de las tromboembolias venosas (TEV) siguen a una lesión quirúrgica, una enfermedad grave o el reposo prolongado en cama. Las neoplasias malignas también contribuyen de modo significativo. A partir de los 65 años, el riesgo se incrementa de forma brusca y la *hazard ratio* alcanza 1,7 por década a partir de los 65. La TEV afecta a 30 por cada 100.000 personas de 40 años y a 260 por cada 100.000 de 80 o más. La mitad de las TEV agudas se dan en personas mayores de 70 años, y la cuarta parte, en las de 80 años o más.[120] La EP es más frecuente que la TVP en la tercera edad. La tasa de mortalidad hospitalaria se eleva en la EP aguda de las personas mayores y el exceso representa del 10 al 30%, en comparación con las personas jóvenes; la tasa de mortalidad al cabo de 1 año llega al 39%.

En la tercera edad, la TVP cursa con síntomas menos habituales, del tipo de molestias en las extremidades inferiores o dificultades para la deambulación, posiblemente por la mayor frecuencia de TVP proximal sin afectación de la pantorrilla. Para detectar la EP de un paciente mayor ingresado por «falta de aire», se requiere un alto índice de sospecha. El dolor torácico pleurítico y la hemoptisis son menos comunes en la EP que la tos o el síncope. Las personas mayores con una EP suelen manifestar alteraciones ECG, como $S_1Q_3T_3$, bloqueo de rama derecha (BRD), FA y anomalías de la onda T en derivaciones anteriores.

Las imágenes Doppler del flujo en color, junto con el dúplex, diagnostican la TVP con alta precisión. Los análisis de los dímeros D poseen gran sensibilidad frente a la formación de trombos y permiten descartar una TVP si la probabilidad clínica es baja. La aplicación de valores de corte etarios eleva de manera sustancial la especificidad, sin modificar la sensibilidad y reviste especial utilidad a partir de los 50 años.[121,122] En el estudio Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism (ADJUST-PE), la combinación del análisis de la probabilidad previa a la prueba con un valor de corte de los dímeros D ajustado a la edad se asoció a la exclusión de un mayor número de casos de PE, en comparación con un valor de corte fijo de los dímeros D de 500 µg/l, así como a una probabilidad baja de TEV clínica posterior.[123]

Tratamiento

La profilaxis agresiva de la TEV es la medida fundamental, en particular, la movilización temprana de los pacientes ingresados. El uso sistemático de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

medias de compresión para prevenir el síndrome postrombótico en la TEV aguda no se recomienda en las directrices de 2016 (a diferencia de las ediciones anteriores).[124] La tromboprofilaxis con HBPM o con dosis bajas de heparina no fraccionada es aconsejable y su uso en la tercera edad ha sido validado a través de amplios estudios. El fondaparinux también parece eficaz. Las medias de compresión se recomiendan si el riesgo de sangrado con los anticoagulantes se antoja excesivo.

El número de pacientes de 75 años o más que precisan anticoagulación está aumentando sin cesar. Resulta complicado el tratamiento de estos casos debido al alto riesgo de trombosis y sangrado; la fragilidad; las enfermedades crónicas asociadas, como la insuficiencia renal; la polimedicación, y las enfermedades agudas frecuentes ocurren de forma asidua y, por eso, hay que administrar cuidadosamente los anticoagulantes. El tratamiento inicial con heparinas es un factor necesario cuando se empieza con la warfarina. Se prefiere la HBPM a la heparina no fraccionada por la sencillez de su administración, el riesgo más bajo de episodios de sangrado mayor y la tasa menor de mortalidad; la HBPM facilita el alta hospitalaria precoz y el tratamiento a domicilio. Es esencial que la dosis se ajuste según el peso corporal y la función renal de los pacientes mayores. La anticoagulación convencional frente a la TVP se extiende 3 meses, pero los riesgos de sangrado, en particular de los pacientes mayores de 75 años o con alteraciones cognitivas asociadas, caídas u otros problemas complejos, suelen modificar la duración del tratamiento. La TEV no provocada se puede tratar de forma razonable durante más tiempo si el riesgo de sangrado parece aceptable.

En un registro internacional prospectivo de TEV de enfermos de más de 80 años,[125] la anticoagulación comportó una incidencia de sangrado mayor del 3,4%, que excedía la incidencia de recidiva de TEV del 2,1%. En esta misma población, la incidencia de EP mortal, del 3,7%, superó la del sangrado mortal, del 0,8%. Así pues, para esta población vulnerable de alto riesgo se prefiere la anticoagulación, pero es imprescindible individualizar el tratamiento en los que corren más riesgo de sangrado. La TEV presenta una tasa de recidiva del 30% a los 10 años si el paciente no recibe anticoagulación a largo plazo. La recidiva de la TEV y los riesgos de sangrado también se elevan al máximo en las primeras 3 a 6 semanas de tratamiento; así pues, hay que extremar la vigilancia, sobre todo en las primeras fases terapéuticas.

Ante un paciente postrado con una EP aguda e hipotensión e inestabilidad hemodinámica, la modalidad preferida de tratamiento es la trombólisis sistémica. Asimismo, en centros con atención especializada se puede extraer el trombo con ayuda de un catéter o proceder a la trombólisis mediante catéter. Ante una EP subsegmentaria sin TVP proximal se aconseja una vigilancia clínica, más que la anticoagulación, porque el riesgo de recidiva de la TEV es bajo. La anticoagulación se prefiere a la vigilancia clínica si el enfermo corre alto riesgo de TEV.[124]

La anticoagulación duradera con ACOD o warfarina está indicada si no

booksmedicos.org

booksmedicos.org

existe ninguna neoplasia maligna, pero la HBPM se prefiere a la warfarina en presencia de cáncer.[124] Según un metaanálisis de estudios aleatorizados sobre ACOD en la tercera edad, estos fármacos acarrearon una eficacia igual o mayor que la warfarina y un menor sangrado. Los ACOD también comportaron un riesgo significativamente menor de TEV o de mortalidad asociada a TEV que la anticoagulación convencional en la tercera edad.[126,127] Los ACOD evitan algunos inconvenientes de la warfarina; por ejemplo, tienen menos interacciones medicamentosas y no exigen una monitorización de la anticoagulación. Los ACOD poseen un inicio y una desaparición rápidos de sus efectos y su posología se debe ajustar a la función renal.

Síncope

La prevalencia del síncope aumenta con la edad y excede del 20% entre los adultos de 75 años o más. Más del 80% de los enfermos ingresados con síncope tienen una edad de 65 años o más. La incidencia quizás se subestime en la tercera edad, porque el síncope suele calificarse erróneamente como una caída no filiada, una colisión o un episodio traumático.[128] La amnesia asociada a las caídas o traumatismos en la tercera edad añade imprecisión, ya que la anamnesis de caídas o accidentes suele ser ambigua y lleva a un estudio en el que nunca se contempla el síncope.[129]

Pronóstico y complejidad terapéutica

El pronóstico del síncope empeora con los años y las tasas de mortalidad a los 2 años exceden del 25%. El síncope cardíaco posee el pronóstico más sombrío de mortalidad por los riesgos de la cardiopatía. Sin embargo, otros tipos de síncope de las personas mayores resultan igualmente graves, puesto que los factores extracardíacos predisponentes lo son (p. ej., enfermedad de Parkinson, diabetes, amiloidosis y demencia).[130] Los síncopes de las personas mayores suelen acompañarse de caídas, colisiones o traumatismos que complican el pronóstico. El síncope de la tercera edad a menudo se convierte en un episodio que cambia la vida, porque cataliza la progresión hacia la institucionalización, la depresión y el deterioro de la CdV.[1]

Las directrices sobre el síncope se basan en una bibliografía sólida orientada a la fisiología CV de los avances técnicos, pero el síncope de las personas mayores está fundamentalmente ligado a dominios geriátricos.[1] Los cambios fisiológicos del envejecimiento predisponen al síncope porque erosionan la homeostasis[128] y la preservación de los líquidos.[131] La atenuación de los reflejos barorreceptores y neurovegetativos, los cambios en la capacidad de respuesta adrenérgica y el mantenimiento anómalo del volumen intravascular desestabilizan el delicado equilibrio si se añaden la comorbilidad y/o un estrés farmacológico desbordante. Entre los factores contribuyentes se encuentran la ECV (p. ej., valvulopatías, FA, hipertensión pulmonar, amiloidosis), la patología no CV (p. ej., diabetes, enfermedad de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Parkinson, demencia, deshidratación) y la polimedicación (p. ej., α-bloqueantes; β-bloqueantes; antagonistas del calcio; inhibidores de la ECA, diuréticos y medicación colinérgica). Por término medio, los pacientes mayores con síncope presentan 3,5 enfermedades crónicas y toman el triple de medicación que la población general.[132] La fragilidad exacerba los riesgos y complica el tratamiento.

El síncope ortostático es muy común cuando a la alteración de los barorreceptores se añade una mala hidratación y una medicación vasodilatadora excesivas.[133] La hipotensión posprandial y la disminución de la sensación de sed que acompañan al envejecimiento exacerban, de ordinario, esta vulnerabilidad.[132] La hipotensión ortostática de la senescencia puede contribuir; pese a que muchas personas mayores sufran una hipotensión ortostática sintomática, su vulnerabilidad frente al síncope aumenta.[134]

Las causas del síncope mediadas por reflejos son también habituales, como el síncope vasovagal o el síndrome del seno carotídeo. El síncope vasovagal suele deberse a un tono vagal desinhibido (cardioinhibidor) o a un estancamiento periférico y esplácnico (vasodepresor). El síncope vasodepresor es habitual con una actividad vagal reducida y suele aparecer sin un pródromo de náuseas, palidez o sudoración. El síncope vagal cardioinhibidor se asocia, a menudo, al síndrome del seno carotídeo y a una hipersensibilidad latente de este último. La rigidez de la vasculatura carotídea, propia de la edad, impide que se transmita la presión a los barorreceptores y suele incrementar la sensibilidad de estos. La presión en el cuello puede estimular el seno carotídeo y provocar un tono simpático disminuido que determina una vasodilatación excesiva, bradicardia y disminución del gasto cardíaco. La prevalencia estimada del síndrome del seno carotídeo llega hasta el 30% en la tercera edad, pero la hipersensibilidad del seno carotídeo también cursa de forma asintomática.[135]

Las bradiarritmias y las taquiarritmias predisponen de forma habitual al síncope cardíaco.[104] Las bradicardias de las personas mayores casi siempre obedecen a la medicación, a un síndrome del seno carotídeo y/o un bloqueo AV y predisponen al síncope porque alteran el gasto cardíaco. Las taquicardias auriculares y ventriculares también tienen una alta prevalencia y predisponen a anomalías del gasto cardíaco, sobre todo si se combinan con alteraciones del llenado diastólico ventricular.

Las alteraciones CV estructurales de la tercera edad que alteran el gasto cardíaco predisponen, asimismo, el síncope. La causa más habitual es la estenosis aórtica, que se asocia a síncope de esfuerzo con un gasto cardíaco que no puede aumentar para cubrir la demanda. La hipertensión pulmonar, el mixoma auricular, la miocardiopatía hipertrófica, la disección de aorta, la EP y el síndrome del robo de la subclavia son otras alteraciones CV estructurales menos habituales que se asocian al síncope en las personas mayores.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Diagnóstico y tratamiento

Como ocurre con los jóvenes, para el diagnóstico es esencial una anamnesis cuidadosa y una exploración física, así como un abordaje sistemático. Las constantes vitales posturales proporcionan el diagnóstico definitivo antes que el electroencefalograma, un estudio de imagen de cabeza y cuello, el análisis de las enzimas cardíacas o la telemetría. El rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía varía en función de la probabilidad de detectar una cardiopatía estructural importante, que podrían inferirse a partir de una anamnesis cuidadosa, exploración física y ECG.

El síncope ortostático y vasovagal suelen delimitarse a través de la anamnesis y la exploración física y el tratamiento consiste en modificar los factores contribuyentes. Las estrategias preventivas pasan por ajustes de la medicación, instrucciones para levantarse despacio desde la posición de decúbito, incrementar el aporte de sal y de agua y modificar los hábitos dietéticos en caso de hipotensión posprandial.[136] Las medias de compresión mitigan la estasis venosa. La ingestión de cafeína reduce el flujo sanguíneo esplácnico y modera la hipotensión posprandial. Los tratamientos farmacológicos, como la fludrocortisona, los comprimidos de sal y la midodrina también ayudan, pero debe sopesarse el riesgo yatrógeno.

Se ha aplicado masaje del seno carotídeo en varios estudios de síncope inexplicable de la tercera edad. Si no se obtiene un resultado positivo, se repite el procedimiento en el lado contrario. Si se desencadena una respuesta cardioinhibidora, se suele administrar atropina y se repite el masaje carotídeo para aclarar la magnitud relativa de la vasodepresión. Se han descrito complicaciones neurológicas pasajeras (es decir, sensaciones anómalas o síntomas visuales, parestesias, paresia o disfunción cognitiva). En la mayoría de los casos, estos síntomas remiten en muy poco tiempo.

La prueba de la mesa basculante (MB) facilita las evaluaciones diagnósticas. La adición de nitroglicerina (NTG) a esta prueba aumenta su sensibilidad. El isoproterenol se utilizó en un principio para aumentar la sensibilidad de la prueba, pero conlleva efectos secundarios importantes en la tercera edad (p. ej., isquemia, hipertensión y arritmias). El isoproterenol, si se administra durante la prueba, puede también enmascarar las bradiarritmias que invitarían a una predisposición al síncope. En comparación con el isoproterenol, la NTG resulta más fácil de administrar durante la prueba MB, se tolera mejor (aunque se asocia a hipotensión importante, cefalea o ambos) y surte más efecto clínico.

Las modalidades diagnósticas para la detección de arritmias pasan por los ECG y la telemetría intrahospitalaria para monitorizar los episodios o los registradores implantables de episodios. La utilidad de una modalidad diagnóstica concreta para detectar las arritmias depende mucho de la frecuencia de la arritmia y la duración de la monitorización se relaciona directamente con el rendimiento diagnóstico. La capacidad de las personas mayores también debe contemplarse, puesto que los monitores de episodios exigen que el paciente se ajuste al dispositivo de monitorización de un modo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

que puede resultar difícil a muchas personas mayores. Los registradores implantables de episodios poseen el máximo rendimiento diagnóstico y, de ordinario, revelan más bradiarritmias que taquiarritmias.[137]

Enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal y disección aórtica

La EAP es la ateroesclerosis de las arterias no cardíacas. La EAP de las extremidades inferiores (EI) y de las carótidas, el aneurisma de la aorta abdominal (AAA) y la disección de aorta constituyen todos tipos diferentes de EAP. La incidencia y la prevalencia de la EAP en las tres regiones aumenta de forma brusca con los años; cerca del 25% de los hombres y mujeres de 80 años o más y más del 30% de los nonagenarios sufren una EAP.[138] Aunque la EAP-EI es algo más prevalente en las mujeres mayores de 90 años, la estenosis de las arterias carótidas y los AAA prevalecen comparativamente más en los hombres mayores.

Enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores

Epidemiología

En la directriz para el tratamiento de los pacientes con EAP-EI de la AHA/ACC de 2016 se señala como riesgo aumentado a todo paciente de 65 años o más y a todo aquel de 50 a 64 años con otros factores de riesgo para la ateroesclerosis, antecedentes familiares de EAP o ateroesclerosis conocida en otro lecho vascular.[139] La prevalencia de esta enfermedad y la aparición más temprana de los síntomas dependen de algunos factores de riesgo modificables, como el consumo de cigarrillos, la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia y el descenso de la función renal, pero la asociación entre la edad y la EAP persiste incluso después de ajustar las características demográficas basales y los factores clínicos de riesgo. La evolución natural de la EAP asintomática o con una claudicación leve o moderada es bastante benigna, si se compara con la progresión típicamente rápida del dolor isquémico en reposo o de la isquemia con riesgo para la extremidad. Los pacientes mayores con EAP suelen presentar CI y enfermedad cerebrovascular asociadas que contribuyen a las tasas significativas de morbilidad CV, discapacidad y mortalidad.

Diagnóstico

La presentación clínica depende de la intensidad y de la localización de la estenosis arterial y varía desde la claudicación hasta la isquemia con riesgo para la extremidad. Solo un 10% de las personas mayores presentan la claudicación clásica, el 40% se encuentra asintomático y el 50% presenta síntomas atípicos en las EI. La claudicación se caracteriza por un dolor reproducible con la deambulación, que se alivia con el reposo. En general, la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

progresión sintomática es lenta y la isquemia crítica del miembro solo ocurre en el 1-2% de los casos en 5 años. En cambio, el IM o el ACV no mortales se dan en el 20%.

La claudicación deteriora la CdV y comporta tasas elevadas de depresión. Los pacientes describen síntomas en las extremidades, no relacionados con las articulaciones, que aparecen con el esfuerzo, dolor en reposo, dificultades para deambular o un descenso de la actividad a lo largo del tiempo. Las heridas de las EI que no cicatrizan pueden constituir un signo de isquemia crítica del miembro. En el estudio de Rotterdam, el 19% de las personas mayores de 55 años y del 48 al 55% de los mayores de 80 años sufrían una EAP, pero solo el 6% tenían claudicación.[140] Probablemente, esto refleja la comorbilidad múltiple, del tipo de neuropatía, artrosis, estenosis raquídea, IC y EPOC, que da lugar a síntomas similares o limita la morbilidad. Tras un seguimiento de 10 años se advirtió una tasa de mortalidad del 40%, que se elevó hasta el 70% en las categorías de alto riesgo.

La presencia de EAP aumenta el riesgo de episodios CV y, de modo sustancial, el de la morbilidad asociada al miembro. La identificación de la EAP mediante el cribado reviste importancia porque detecta los casos con mayor riesgo de ateroesclerosis en otros lugares: los enfermos asintomáticos identificados en un cribado se suelen beneficiar del tratamiento farmacológico, del tipo de ácido acetilsalicílico y de la disminución de los factores de riesgo ateroescleróticos.

La exploración física abarca la inspección de la piel de los miembros, la palpación de todos los pulsos periféricos, la auscultación de soplos, la exploración del abdomen y un examen neurológico de las extremidades. Los pacientes con una EAP importante muestran palidez de los pies al elevarlos; las úlceras en las extremidades son habituales entre los dedos o en las puntas de los dedos del pie. Las pruebas vasculares incruentas confirman el diagnóstico de la enfermedad e indican su nivel y extensión. Como prueba diagnóstica y pronóstica inicial se recomienda medir el índice tobillo-brazo (ITB) de todos los pacientes con una EAP reciente y síntomas en las EI desencadenados por el esfuerzo,[139,141] así como de los mayores de 65 años con heridas en las EI que no cicatricen.[142] Las directrices[143] también proponen el cribado mediante ITB de los pacientes con antecedentes familiares de AAA y de los fumadores actuales o de las personas mayores de 50 años que hayan fumado en otro momento, así como de los enfermos diabéticos. Un ITB inferior a 0,9 triplica el riesgo de muerte por ECV. Las definiciones del ITB normal y anómalo se modificaron en 2011 tras conocer los resultados de la ABI Collaboration. El ITB normal varía entre 1 y 1,4 y el anómalo es de 0,9 o menos; se considera limítrofe un índice de 0,91 a 0,99. Sin embargo, el ITB puede inducir a confusión en la tercera edad debido a la calcificación, la rigidez y la falta de compresibilidad de las arterias que determinan un ITB alto; por eso, la mayoría considera que un ITB de más de 1,3 sugiere una EAP en la tercera edad. Otra medida es el índice digitobraquial (entre los dedos del pie y el brazo); los valores inferiores a 0,7 se consideran diagnósticos de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

EAP.[139,144] El ITB durante el ejercicio ayuda en los casos de valores limítrofes en reposo con síntomas de claudicación.[139,141] Con el ejercicio, el enfermo con claudicación suele presentar ITB de 0,4 a 0,9; en caso de dolor en reposo, el ITB varía entre 0,2 y 0,4; si existe una isquemia crítica del miembro, definida como dolor isquémico en reposo o destrucción tisular (que incluye la alteración de la piel o una gangrena), el ITB oscila entre 0 y 0,4. Dado que muchas personas mayores no pueden realizar una prueba de esfuerzo en una cinta ergométrica, para evaluar la respuesta funcional al tratamiento y obtener información pronóstica se suelen utilizar corredores o pasillos. La ecografía dúplex, la angiografía por tomografía computarizada o por resonancia magnética ayudan a localizar la obstrucción arterial, evaluar la gravedad de la estenosis y planificar la intervención. La angiografía invasiva posee utilidad si se sopesa la revascularización.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la EAP-EI son la mejoría sintomática y el descenso en el riesgo de progresión de la ECV ateroesclerótica y las complicaciones de la EAP.[143] Se requieren muchas medidas para mejorar los síntomas y evitar la pérdida del miembro. Las medidas generales, como el régimen estructural o de ejercicios, mejoran de forma significativa la EAP en la tercera edad.[141,143,145] El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para la EAP de las personas mayores, pero es menos probable que se recomiende a estas personas que dejen de fumar o que sean remitidas a un tratamiento intensivo para el abandono del hábito.[146]

Los preceptos terapéuticos se ajustan a las directrices que se aplican a las personas jóvenes con EAP, como el control de la presión arterial y el tratamiento con estatinas; estas últimas pueden mejorar los síntomas. La simvastatina aumenta la capacidad ambulatoria de forma significativa.[29] Se aconseja un tratamiento con estatinas de alta intensidad y uno de intensidad moderada a partir de los 75 años. Las estatinas, el tratamiento antiagregante y los β-bloqueantes redujeron la tasa de mortalidad a los 10 años en el estudio de Rotterdam.[140] No hay evidencia de que los β-bloqueantes empleados para controlar la hipertensión influyan de manera desfavorable en la claudicación. La decisión de administrar ácido acetilsalicílico más clopidogrel se debe individualizar en los casos de alto riesgo sin un mayor riesgo de sangrado.[142] La anticoagulación oral no reduce las tasas de mortalidad más que el ácido acetilsalicílico y, sin embargo, aumenta los episodios de sangrado mayor. El reciente estudio Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease (EUCLID) no reveló que el ticagrelor mejorara los resultados del clopidogrel en pacientes con EAP y una edad media de 66 años (28% de las mujeres).[147] El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, se recomienda para aliviar los síntomas de claudicación y la distancia de marcha, pero está contraindicado en la IC;[148] se ha documentado una respuesta comparable al cilostazol entre personas menores o mayores de 65

booksmedicos.org

booksmedicos.org

años. En un metaanálisis se señaló que la dosis de 100 mg de cilostazol, dos veces al día, mejoraba la distancia máxima de marcha en un 50% y la distancia de marcha sin dolor en un 67%. El antagonista del receptor activado por la proteasa (PAR-1) vorapaxar se ha propuesto para disminuir el riesgo de isquemia aguda del miembro debido a la trombosis del injerto de derivación y a la trombosis *in situ* de los vasos nativos de pacientes con EAP sintomática, pero se precisan más estudios.[149]

El tratamiento endovascular (aterectomía, angioplastia, colocación de endoprótesis) o la derivación quirúrgica se aconseja frente a la isquemia crítica del miembro o la claudicación que limita seriamente la CdV de pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento farmacológico basado en las directrices. Otras consideraciones importantes para la revascularización son las preferencias del paciente y los objetivos asistenciales. Hay que evaluar el grado de discapacidad que percibe el paciente, la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y a los ejercicios estructurados, la localización y la extensión de la enfermedad, el estado de comorbilidad y la relación riesgo-beneficio. En el ensayo Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER), tanto el ejercicio supervisado como la revascularización con *endoprótesis intravascular* ofrecieron mejores resultados que un tratamiento conservador óptimo.[150] Hace poco, ha aumentado el número de revascularizaciones endovasculares, con una tasa más baja de mortalidad hospitalaria y un descenso de las amputaciones mayores; los resultados son comparables a los de la cirugía habitual. En el estudio Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg (BASIL),[151] los pacientes que se sometieron a cirugía de derivación o a una angioplastia con balón presentaron una supervivencia comparable, tanto global como sin amputación. Sin embargo, entre los que sobrevivieron como mínimo 2 años después de la aleatorización, la estrategia de revascularización quirúrgica inicial comportó un incremento significativo de la supervivencia global posterior y una tendencia hacia una mayor supervivencia sin amputación.[139]

La amputación se recomienda cuando no se puede salvar el tejido; las personas mayores se adaptan peor a las prótesis y eso debe conocerse. La amputación suele disminuir la autonomía y facilitar el ingreso en una institución de atención prolongada. Más de la mitad de los pacientes amputados por isquemia crítica del miembro tienen más de 80 años. Probablemente, este aumento de la amputación en la tercera edad se debe, en parte, a la detección tardía de la EAP.

Aneurisma de la aorta abdominal

Epidemiología

La incidencia del aneurisma de la aorta abdominal (AAA) aumenta con la edad y resulta 5 veces más habitual en los hombres, pero las diferencias entre sexos se amortiguan con el paso de los años. La prevalencia aumenta del 1,3%

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en los hombres y el 0% en las mujeres de 45 a 54 años hasta el 12,5% en los hombres y el 5,2% en las mujeres de 75 a 84 años.[140] Habitualmente, el AAA afecta al segmento aórtico comprendido entre las arterias renal y mesentérica inferior.

Diagnóstico y tratamiento

El AAA suele ser asintomático. Las alteraciones inflamatorias, la remodelación anómala y los entrecruzamientos del colágeno y la pérdida de la elastina y las células musculares lisas interrumpen la integridad de la pared arterial. El diagnóstico se establece porque el diámetro de la aorta abdominal excede de 3 cm. Si el diámetro crece más de 1,5 cm al año, hay que preocuparse. El diámetro del aneurisma es el elemento que mejor predice la rotura; cuanto mayor es el diámetro del aneurisma y más rápidamente se expande, más síntomas y complicaciones surgen.[152]

A pesar de su carácter asintomático habitual, puede haber isquemia mesentérica o insuficiencia renal aguda, bien por enfermedad ateroesclerótica o aterotrombótica. La complicación más temida es la rotura de la aorta, que acarrea una tasa de mortalidad hasta del 90%. La incidencia de rotura es baja cuando el diámetro de la aorta mide menos de 4 cm, llega al 20% para un diámetro de más de 5 cm, al 40% para un diámetro superior a 6 cm y a > 50% para un diámetro de 7 cm o más. La rotura de la aorta se caracteriza por un dolor agudo intenso, una masa abdominal pulsátil e hipotensión. En general, la decisión de reparar un AAA en la tercera edad se personaliza, considerando la edad, los factores de riesgo para la morbilidad y mortalidad perioperatorias, los factores anatómicos y la experiencia del centro médico; los pacientes mayores se benefician más de la reparación endovascular, siempre y cuando la anatomía resulte adecuada.

El cribado del AAA redujo significativamente las tasas de mortalidad de hombres de 65 a 79 años sometidos a estudio inicial con dúplex, pero no está claro si las mujeres se benefician de forma análoga. El U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF)[153] recomienda efectuar un dúplex abdominal una vez a los hombres de 65 a 75 años que hayan fumado en algún momento y también plantear este estudio si existe algún familiar en primer grado con AAA o antecedentes personales de ECV, hiperlipidemia, obesidad o hipertensión.

Todo AAA de gran tamaño, incluso si cursa de forma asintomática, requiere una evaluación rápida y la derivación inmediata a cirugía vascular. No se conoce ningún fármaco que retrase o reduzca la expansión del AAA. Tampoco se necesita ninguna prueba más ante un AA de menos de 3 cm. Si el diámetro oscila entre 3 y 4 cm, las directrices recomiendan una ecografía anual; si mide entre 4 y 5,4 cm, una ecografía semestral, y si mide más de 5,5 cm o crece con una velocidad mayor de 1 cm al año, una TC o una RM para confirmar y evaluar la reparación. Se aconseja tratamiento conservador de los pacientes asintomáticos con un AAA inferior a 5,5 cm.

El tratamiento médico consiste en el abandono del tabaco, el control de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

presión arterial y estatinas. Se aconseja reparación intravascular o quirúrgica abierta ante AAA de 5,5 cm o más o cuando la velocidad de crecimiento del aneurisma aumenta.[142] No hay evidencia de que la actividad física moderada precipite la rotura aneurismática. En el estudio Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) del Reino Unido se comparó la reparación intravascular frente a la abierta de AAA de 5,5 cm o más de pacientes de 60 años o más (edad media, 74 años).[154] El 90,7% eran hombres, con una edad media de 74 años. La tasa de mortalidad perioperatoria con la reparación intravascular llegó al 1,8%, en comparación con el 4,3% con la reparación abierta; entre los pacientes había nonagenarios. Sin embargo, el beneficio inicial no se sostuvo a lo largo del tiempo. El 5,1% de los sujetos con endoprótesis precisaron una reintervención frente al 1,7% de los que se sometieron a cirugía abierta; este dato subraya la necesidad de evaluar con cuidado endoprótesis a lo largo del tiempo.[142,154]

Disección aórtica

Fisiopatología y epidemiología

La fisiopatología de la disección de aorta guarda relación con la degeneración de la capa media, que se caracteriza por una desestructuración y pérdida de fibras elásticas, disminución del depósito de proteoglucanos y desaparición de células musculares lisas. La causa más habitual en la tercera edad es la ateroesclerosis o por una causa yatrógena, a diferencia de las personas jóvenes, cuya disección obedece en más ocasiones al síndrome de Marfan o a otras enfermedades genéticas. En el International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD), el 65% de los pacientes eran hombres con una edad media de 63 años; en general, las mujeres tenían más edad, una media de 67 años; el 32% de la muestra superaban los 70 años y tenían más posibilidades de sufrir ateroesclerosis, aneurismas aórticos previos, disección yatrógena o hematoma intramural.[155] La hipertensión sigue siendo el factor predisponente más importante para la disección aguda de la aorta.

Presentación clínica

La disección aórtica se suele presentar como un episodio catastrófico agudo de dolor torácico intenso y alteración hemodinámica aguda. La presentación clásica consiste en dolor torácico (80%), que la mayoría de las veces es anterior (71%) y no posterior (32%). Parece ser que las personas mayores tienen menos dolor torácico y pueden manifestar síncope, ACV o IC. La hipotensión es más frecuente al principio en las personas mayores y acarrea un pronóstico ominoso. El pulso deficitario, aunque menos habitual en la tercera edad, conlleva un aumento de la mortalidad. De acuerdo con la revisión IRAD, el soplo de insuficiencia aórtica, que indica una propagación retrógrada hacia la válvula aórtica, no es tan habitual a partir de los 70 años. La angiografía por TC representa la prueba diagnóstica inicial preferida

booksmedicos.org

booksmedicos.org

debido a su difusión. El signo habitual de ensanchamiento mediastínico en la radiografía de tórax de una disección de tipo A ha disminuido en los últimos años.[155]

Tratamiento

La disección de tipo A se da en el 32% de las ocasiones. Entre los octogenarios tratados de forma conservadora, la tasa de mortalidad hospitalaria de la disección de tipo A llegó al 45-62%. En una población similar, la cirugía comportó una tasa de supervivencia al cabo de los años del 63% (con una disección no complicada), lo que favorece al tratamiento quirúrgico. Las tasas de mortalidad quirúrgica han disminuido con el paso del tiempo. En cambio, en la disección aórtica complicada de tipo A (es decir, con déficit neurológico, isquemia mesentérica o reanimación cardiopulmonar), se suele preferir el tratamiento conservador. La disección aórtica de tipo B también se suele tratar de forma conservadora; el bloqueo β parenteral permite obtener una frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/min y una PAS en el intervalo de 100 a 120 mmHg. De acuerdo con el registro IRAD, cada vez se reparan más disecciones de tipo B por vía intravascular.[155]

Enfermedad cerebrovascular y accidentes cerebrovasculares

El ACV es la segunda causa más habitual de muerte en EE. UU. y la tercera de discapacidad. Los hombres sufren más ACV a edades más tempranas, pero las mujeres tienen más ACV a partir de los 75 años.[156] Son más las mujeres que mueren cada año por ACV en EE. UU. (58% de la totalidad), sobre todo por el mayor número de mujeres mayores. Alrededor del 15% de todos los ACV van precedidos de un ataque isquémico transitorio (AIT).

El ACV es la primera causa de discapacidad a largo plazo (más en el sexo femenino); entre los pacientes estadounidenses con ACV, afiliados a Medicare, que fueron dados de alta del hospital, alrededor del 45% retornaron a su domicilio, el 24% ingresaron en centros de rehabilitación y el 31% en establecimientos asistidos (EA). De entre los que regresaron a su domicilio, un tercio recibía servicios de asistencia domiciliaria. Los adultos mayores de 85 años comprenden el 17% de los casos y presentan tasas de mortalidad más altas, ajustadas según el riego, tasas más elevadas de discapacidad, hospitalizaciones más largas y una menor atención basada en la evidencia. Las recientes directrices de la ASA/AHA sobre enfermedad cerebrovascular y ACV[157] aclaran que los pacientes mayores experimentan más mortalidad y morbilidad, así como episodios adversos, incluida la transformación hemorrágica y una menor recuperación neurológica, junto con una mayor propensión a los efectos yatrógenos de los tratamientos farmacológicos, percutáneos y quirúrgicos del ACV.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular

Los factores de riesgo para el ACV exigen intervenciones de prevención primaria y secundaria, igual que en la población más joven.[157,158] La directriz para la prevención primaria del ACV de la AHA/ASA[157] enfatiza la prevención primaria porque el 76% de los ACV constituyen primeros episodios. Está indicado el ácido acetilsalicílico en dosis de 160 a 325 mg, y se desconoce si el clopidogrel surte un beneficio añadido.

La hipertensión es un poderoso factor de riesgo para el ACV isquémico y la hemorragia intracraneal. El tratamiento antihipertensivo, con disminución de la PAS de 10 mmHg, se asoció a un descenso medio del 41% en el riesgo de ACV. A pesar de que el beneficio del tratamiento antihipertensivo para la prevención del ACV está claro,[159] los objetivos óptimos de presión arterial en la tercera edad siguen suscitando controversia.

La diabetes mellitus aumenta la incidencia del ACV isquémico a cualquier edad, pero sobre todo entre la población más joven. La tasa de supervivencia reducida de los pacientes diabéticos con ACV es más habitual en las mujeres. En el estudio ACCORD, en el que se persiguió una PAS inferior a 120 mmHg para los pacientes con diabetes de tipo 2, los episodios CV no disminuyeron, en comparación con el objetivo de PAS inferior a 140 mmHg, salvo la variable del ACV, pues el descenso más intenso de la presión arterial mejoró este criterio.[159]

La FA es un poderoso factor de riesgo para el ACV, que multiplica por 5 este riesgo de manera independiente a todas las edades; sin embargo, el porcentaje de ACV imputables a la FA pasa del 1,5% entre los 50 y los 59 años al 23,5% entre los 80 y los 89. Se recomienda el cribado de la FA entre los pacientes con un ACV criptógeno o AIT; para reducir el riesgo de ACV es imprescindible la anticoagulación con warfarina o un ACOD. El tratamiento intensivo de la hipertensión arterial más la profilaxis antitrombótica se aconsejan a todos estos pacientes.[159] El cribado de las mujeres mayores de 75 años, mediante el examen del pulso seguido del ECG, si procede, es otra medida aconsejable.

La ecografía carotídea como medio para cribar el riesgo de ACV parece razonable ante un paciente mayor de 65 años antes del IDAC programado y en aquellos con EAP, historia de tabaquismo, antecedentes de ACV o AIT o soplos carotídeos. En el estudio asintomático de ateroesclerosis se descartó a los pacientes mayores de 80 años, de manera que no se pueden extrapolar los beneficios de la endoarterectomía a este grupo. Entre los mayores de 70 años, la endoarterectomía carotídea quizá mejore los resultados, con relación a la colocación de endoprótesis en las arterias carótidas; estas dos técnicas proporcionan beneficios equivalentes a los enfermos más jóvenes.[158]

Daño isquémico cerebral

La isquemia cerebral se debe a una perfusión inadecuada del cerebro, con aporte insuficiente de oxígeno. Es habitual la isquemia por trombosis o

booksmedicos.org

booksmedicos.org

embolia.

Trombosis

El ACV isquémico es el tipo más común de ACV en EE. UU., pero existen muchas incertidumbres en cuanto al tratamiento agudo en la tercera edad. La utilidad del tratamiento intravenoso agudo con el activador del plasminógeno tisular (t-PA) recombinante se desconoce en los pacientes que reúnen uno de los siguientes criterios de exclusión: edad mayor de 80 años, toma de anticoagulantes orales a pesar de un INR de 1,7 o menos, índice basal de la escala de ACV de los NIH superior a 25 o ACV previos más diabetes mellitus.[160] En el Third International Stroke Trial (IST-3) se propuso que el beneficio de t-PA era, como mínimo, igual para los pacientes de 80 años o más.[161] El plazo de 3 a 4,5 h es crítico para la administración intravenosa de t-PA. La relación riesgo-beneficio de la angiografía aguda y de la extracción del trombo mediante trombectomía intraarterial en centros especializados en ACV no está probada para la población mayor.

La cirugía por descompresión del edema cerebral maligno, aunque puede salvar la vida de enfermos de ACV, se debe personalizar;[162] el valor de la craniectomía por descompresión no está claro a partir de los 65 años. En el estudio Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY) II,[163] los pacientes con una edad mediana de 70 años obtuvieron una mejora de la supervivencia con la hemicraniectomía por descompresión tras un ACV isquémico extenso del territorio de la arteria cerebral media. Sin embargo, la mayoría siguieron con discapacidad y precisaron asistencia para casi todas las actividades de la vida diaria.

Embolia

A pesar de que la FA es la causa cardíaca principal de la embolia cerebral (v. anteriormente), los trastornos valvulares, los trombos en las cavidades cardíacas y la ateroesclerosis aórtica y carotídea constituyen otras fuentes de alto riesgo, que se pueden reconocer mediante estudios de imagen.

Hemorragia

La hemorragia cerebral significa un exceso de sangre dentro de la cavidad craneal cerrada; la hemorragia puede ser intracerebral o subaracnoidea. La hemorragia intracerebral (HIC) es la forma más letal de ACV, sobre todo de los ancianos.[164] En el Surgical Trial in Lobar Intracerebral Hemorrhage II (STICH), en el que la mitad de los pacientes tenían más de 70 años, se indicó que la intervención quirúrgica temprana poseía un beneficio concreto en las HIC superficiales.[165] La recomendación es un tratamiento intensivo durante 2 días completos después de la HIC y aplazar cualquier orden reciente de no reanimar para poder hablar detenidamente con la familia y tomar la decisión.[164,166] La reanudación del tratamiento antitrombótico después de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

HIC asociada a este tratamiento se debe individualizar, considerando el riesgo de tromboembolia o recidiva de la HIC y el estado global del paciente. La causa más habitual de hemorragia subaracnoidea es la rotura de un aneurisma intracraneal,[167] que puede controlarse mediante la colocación de clips microquirúrgicos y/o espirales intravasculares.

Otros problemas relacionados con el accidente cerebrovascular

La alteración cognitiva vascular[168] es la segunda cauda más común de demencia y hay una evidencia discreta de que el control de la presión arterial de las personas de edad mediana y de los menos ancianos puede evitar la demencia tardía; la utilidad del descenso de la presión arterial no se ha establecido, con esta finalidad, entre los octogenarios o nonagenarios.

La rehabilitación temprana, extensa y continuada del ACV resulta imprescindible para restablecer la función y maximizar la independencia. Las personas mayores con dolor crónico después de un ACV requieren un estudio meticuloso de ese dolor y el tratamiento farmacológico con amitriptilina, nortriptilina o lamotrigina. Los pacientes se benefician de un enfoque polivalente que aborde las decisiones en las etapas finales de la vida, la asistencia paliativa y en el que intervengan el paciente y la familia.[169]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Prevención de la enfermedad cardiovascular de las personas mayores

Las medidas para prevenir episodios CV nuevos o recidivantes en la tercera edad se centran en el control de factores modificables que propician la aparición o la progresión de las ECV. No está claro si el control de estos «factores de riesgo» de las personas mayores reduce de manera análoga el riesgo de episodios CV. La mayoría de los estudios clínicos de referencia, en los que se probó el beneficio terapéutico, contenía muy pocos sujetos de más de 70 a 75 años o solo personas sin la comorbilidad habitual de este grupo etario. Los riesgos de mortalidad derivados de trastornos distintos a los CV pueden disminuir la probabilidad de demostrar un beneficio para la supervivencia en la tercera edad. Por último, las personas mayores representan supervivientes selectivos de sus cohortes natales y quizá no sean tan sensibles, como los que ya han fallecido, a los efectos adversos de ciertos factores de riesgo. En los apartados siguientes se revisa la evidencia conocida acerca de los factores habituales de riesgo CV en la edad avanzada.

Hipertensión

Antes de los años ochenta, la elevación de la PAS de las personas mayores, asociada al envejecimiento, se consideraba un hallazgo normal que no precisaba tratamiento (**v. también capítulo 2**). Desde entonces, numerosos estudios observacionales han documentado unas tasas más altas de morbimortalidad CV entre estas personas.[14] A partir de los 70 años, la hipertensión sistólica solitaria (HSS) da cuenta de más del 90% de todos los casos de hipertensión.[14] La hipertensión es el principal factor de riesgo CV entre los hombres y las mujeres mayores, y la prevalencia roza el 70% para los de 75 años o más.[14,170] La hipertensión constituye el riesgo máximo, atribuible a la población, para la CI, la enfermedad cerebrovascular y la EAP en la tercera edad. Más del 70% de las personas mayores con IM, ACV, síndromes aórticos agudos o IC incidentales son hipertensos. La hipertensión es el antecedente más habitual de la IC, sobre todo con una FE preservada, y de la ERC.[8] En numerosos estudios clínicos de cohortes de edad avanzada se ha constatado la utilidad del tratamiento de la hipertensión.[25] Solo en dos estudios se ha obtenido un descenso significativo de la mortalidad total, pero varias investigaciones revelan descensos sustanciales de las tasas de ACV y de IC. La disminución de los episodios CV parece análoga en los subgrupos de personas mayores y más jóvenes en los ocho estudios en los que se efectuó esta comparación. El estudio de referencia HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) mostró una disminución significativa del 39% en las tasas de ACV mortal, un descenso significativo del 21% en las tasas de mortalidad por todas las causas, y una disminución significativa del 64% en las tasas de IC a

booksmedicos.org

booksmedicos.org

lo largo de un seguimiento medio de 1,8 años de 3.845 pacientes de 80 años o más con una PAS de 160 mmHg o superior tratados con indapamida, un diurético afín a las tiacidas hasta alcanzar la presión arterial deseada de 150/80 mmHg (en comparación con el placebo).[171] Hace poco tiempo, en el Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), la tasa de episodios CV se redujo un 34%, y la de mortalidad, un 33% entre 2.636 pacientes de 75 años o más con una PAS superior a 130 mmHg, a los que se asignó al azar un objetivo de 120 mmHg o de 140 mmHg.[172]

En el 8.° informe del Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of Hypertension (JNC 8) se revisó el objetivo de presión arterial para los adultos de 60 años o más, desde el valor previo de menos de 140/90 mmHg hasta otro de menos de 150/90 mmHg y se suscitó una enorme controversia.[173] Este objetivo, que precedió a los datos de SPRINT, probablemente se reducirá a partir de los resultados de este estudio. Entre las personas mayores con CI hay que evitar un descenso excesivo de la PAD para prevenir el descenso nocivo del flujo sanguíneo coronario. En algunos estudios se han observado tasas más altas de CI cuando la PAD se reduce por debajo de 70-75 mmHg.[14]

Tratamiento de la hipertensión

Se aconsejan medidas generales para el tratamiento inicial de la hipertensión leve (**v. también capítulo 3**). Este enfoque resulta muy útil para las personas mayores porque evita o reduce el número y las dosis de los antihipertensivos y la posibilidad de efectos adversos, alteraciones bioquímicas, aparte de los elevados costes. Ante una hipertensión leve, quizá lo único que se necesite es un cambio de los hábitos. Las medidas comprenden el ejercicio aeróbico; la disminución del peso corporal excesivo, del estrés mental y del aporte de sodio y alcohol; el abandono del tabaco, y la adopción del régimen de alimentación Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH).[14] En general, la presión arterial desciende más con el adelgazamiento y la restricción de sodio en la tercera edad que en épocas anteriores.[14] Sin embargo, no hay demasiados datos sobre personas mayores de 75 años.

En los estudios clínicos se ha comprobado que los cinco grandes grupos de antihipertensivos, diuréticos, β-bloqueantes, inhibidores de la ECA, ARA y antagonistas del calcio, disminuyen los episodios CV de las personas mayores.[14] Se necesitan dos o más fármacos para alcanzar los valores deseados de la presión arterial de casi dos tercios de las personas mayores hipertensas. El tratamiento combinado suele permitir una reducción de las dosis de los distintos medicamentos, minimizar los efectos secundarios dependientes de la dosis y lograr una mayor duración de los efectos y una protección adicional de los órganos diana,[14] aunque también contribuye la polimedicación. Los antihipertensivos se deben iniciar con las dosis mínimas en la tercera edad; los incrementos se realizarán de forma gradual según la tolerabilidad, puesto que con el envejecimiento cambian la absorción, la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

distribución, el metabolismo y la excreción de los fármacos. La selección del preparado concreto depende de la eficacia, la tolerabilidad, la comorbilidad concreta y el coste.

Dislipidemia

La dislipidemia sigue siendo un importante factor de riesgo CV para las personas mayores, pero el riesgo relativo de los trastornos lipídicos puede atenuarse en comparación con las poblaciones más jóvenes (**v. también capítulo 4**). En diversos estudios de cohortes se ha comprobado que tanto el colesterol total como el de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se correlacionan de manera significativa con la CI mortal en ambos sexos y en un amplio margen etario, que incluye a los pacientes de más de 65 años.[29] A pesar del volumen bibliográfico, según el cual las poblaciones de prevención primaria y secundaria que reciben medicación, fundamentalmente estatinas, para reducir el C-LDL, experimentan un descenso de los episodios CV, la mayoría de los pacientes de estos estudios tenían menos de 65 años y había muy pocos de 80 o más (**tabla 11-6**).[174] Los beneficios del tratamiento con estatinas, para disminuir el C-LDL, son parecidos o mayores en la tercera edad. En el Study Assessing Goals in Elderly (SAGE), limitado a pacientes de 65 a 85 años con una isquemia de 3 min o más en la monitorización ambulatoria del ECG durante 48 h, la administración de 80 mg de atorvastatina redujo las tasas de mortalidad por todas las causas un 67%, en comparación con la administración de 40 mg de pravastatina, por más que los episodios CV mayores disminuyeran en menor grado. En el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT), 80 mg de atorvastatina redujeron los episodios CV mayores un 16%, en comparación con 40 mg de pravastatina, entre pacientes ingresados con SCA; el riesgo disminuyó de manera similar en el subgrupo etario mayor de 65 años. En un estudio reciente de más de 500.000 veteranos con una edad media de 68,5 años (98% de los hombres) con enfermedad vascular ateroesclerótica conocida, se advirtió una asociación gradual entre la intensidad del tratamiento con estatinas y la tasa de mortalidad por todas las causas.[175] Se apreciaron beneficios similares de las estatinas entre los pacientes de 76 a 84 años, cuya tasa de mortalidad se redujo un 9% con estatinas de alta intensidad en comparación con la moderada.

Tabla 11-6

Ensayos con estatinas para respaldar la prevención secundaria en la tercera edad

booksmedicos.org

booksmedicos.org

NOMBRE DEL ESTUDIO	MEDICACIÓN	N	INTERVALO DE EDAD (años)	PORCENTAJE DE PACIENTES MAYORES	SEGUIMIENTO (años)	RESULTADOS
4S	Simvastatina	4.444	35-70	≥ 65 años (23%)	5,4	RRR del 34% de la mortalidad por todas las causas RRR del 34% de ECAM
HPS	Simvastatina	20.536	40-80	≥ 70 años (29%)	5	RRR del 25% de la mortalidad o IM
CARE	Pravastatina	4.159	21-75	≥ 65 años (31%)	5	RRR del 24% de la mortalidad o IM
LIPID	Pravastatina	9.014	31-75	≥ 65 años (36%)	6,1	RRR del 24% de la mortalidad por todas las causas y de la mortalidad cardíaca RRR del 29% de los IM no mortales RRR del 20% de la revascularización coronaria
MIRACL	Atorvastatina	3.086	18-80	No indicado	16 semanas	RRR del 16% de la mortalidad, IM no mortales, recidiva de la isquemia miocárdica y parada con reanimación cardíaca
TNT	Atorvastatina	10.001	35-75	≥ 65 años (38%)	4,9	RRR del 19% de la variable combinada de ECAM, mortalidad relacionada con CI, IM no mortales o ACV
SAGE	Pravastatina frente a atorvastatina	893	65-85	≥ 65 años (100%)	1	RRR del 29% de ECAM y RRR del 67% de la mortalidad en el grupo de atorvastatina
PROSPER	Pravastatina	2.565	70-82	≥ 70 años (100%)	3,2	RRR del 20% de la CI, IM no mortales e ACV

ACV, accidente cerebrovascular; *CI,* cardiopatía isquémica; *ECAM,* episodios cardiovasculares adversos mayores; *IM,* infarto de miocardio; *RRR,* reducción del riesgo relativo.

A pesar de que los análisis secundarios de algunos estudios de prevención primaria también indican un menor riesgo de las subpoblaciones de mayor edad, los beneficios de la prevención primaria en la tercera edad no están tan claros como los de la secundaria. En el PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) solo se detectó un descenso de las variables CV en el subgrupo con ECV conocida y únicamente entre los hombres. El ensayo Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) reveló que la rosuvastatina disminuyó las variables CV un 44% entre 17.802 personas clínicamente sanas de 60 a 71 años con valores elevados de la proteína C reactiva en el suero y valores C-LDL

booksmedicos.org

booksmedicos.org

inferiores a 130 mg/dl. De acuerdo con los datos conocidos, las directrices de prevención del ACC-AHA de 2013 recomiendan un tratamiento con estatinas de intensidad moderada para reducir el C-LDL de un 30 a un 49% en los pacientes mayores de 75 años con ECV conocida y un C-LDL de 70-189 mg/dl.[176] Esta recomendación difiere de la del tratamiento con estatinas de alta intensidad (es decir, disminuir el C-LDL un 50%, como mínimo, entre personas de 40 a 75 años). Si una persona mayor ya está recibiendo altas dosis de estatinas y las tolera, las directrices no aconsejan disminuir la dosis. El tratamiento con estatinas de alta intensidad se recomienda para los sujetos con C-LDL de 190 mg/dl o más, cualquiera que sea la edad. Los hipocolesterolemiantes no se recomiendan a personas mayores de 75 años sin ECV ateroesclerótica clínica, a menos que el C-LDL alcance 190 mg/dl o más. En las personas mayores con C-LDL de 70 a 189 mg/dl, el beneficio potencial, pero no demostrado, del tratamiento con estatinas a largo plazo se sopesará frente al gasto, la incomodidad y posibles efectos secundarios.

La seguridad de las estatinas en la tercera edad se ha demostrado ampliamente en un metaanálisis de 26 EAC, que incluía datos de 170.000 pacientes.[177] En general, las personas mayores no precisan un ajuste posológico; la dosis de la estatina se ajustó para obtener el objetivo deseado de C-LDL. El efecto secundario más habitual en las estatinas son las mialgias, que se dan en el 5% de los casos.[178] La miopatía, documentada por la elevación de las enzimas musculares, es mucho más infrecuente, al ocurrir en el 0,01-0,05%. El efecto adverso más grave, la rabdomiólisis, tiene una incidencia de 3,4 cada por cada 100.000 años-persona. La edad no representa un factor independiente de riesgo para estas complicaciones.

En los pacientes mayores, que no toleran las estatinas o no logran alcanzar el objetivo C-LDL con la dosis máxima, un complemento valioso es la ezetimiba. La ezetimiba reduce la absorción intestinal del colesterol y, en general, disminuye el C-LDL entre un 15 y un 20%. De ordinario, las personas mayores toleran bien la ezetimiba aunque en el Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) solo redujo los episodios de ECV en el 6%.[179] En ocasiones se utilizan fibratos para elevar un C-HDL bajo o reducir los triglicéridos, pero hay muy poca evidencia que respalde su utilidad frente a los episodios CV.[180] La combinación de gemfibrocilo y estatinas aumenta el riesgo de rabdomiólisis (0,12%) y debe evitarse, sobre todo en las personas mayores. El ácido nicotínico es el fármaco más eficaz para elevar el C-HDL bajo; reduce además los triglicéridos elevados y, de manera discreta, el C-LDL. Los estudios recientes sobre pacientes tratados con estatinas no indicaron ninguna ventaja del ácido nicotínico en dosis altas para reducir los episodios CV.[181]

Diabetes

El envejecimiento se acompaña de un descenso en la sensibilidad y secreción de insulina que contribuye a la mayor intolerancia a la glucosa y a las tasas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

más altas de diabetes mellitus de tipo 2 en las personas mayores (**v. también capítulo 7**). Cerca del 15% de los adultos de 65 años o más están diagnosticados de diabetes y un 7% adicional sufre una diabetes no diagnosticada.[29] La diabetes de la tercera edad se suele infradiagnosticar porque no aparecen los síntomas clásicos. Alrededor del 30% de las personas mayores diabéticas presentan una CI clínica, es decir, el doble de la de los coetáneos no diabéticos. Las personas mayores con diabetes y ECV corren un alto riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares, así como de discapacidad funcional y síndromes geriátricos (p. ej., fragilidad y caídas).

Los objetivos principales del tratamiento de las personas mayores diabéticas son el control de la hiperglucemia y la disminución del riesgo de resultados clínicos adversos. Las medidas generales resultan fundamentales. El adelgazamiento reduce la resistencia a la insulina y mejora el control de la glucemia. La dieta optimiza el contenido de macronutrientes y el recuento de calorías facilita la mejora del control glucémico, con independencia de la variación ponderal. Los ejercicios aeróbicos y de resistencia regulares reducen la HbA1c de un 0,5 a un 1% en la tercera edad, incluso si el peso corporal o la masa adiposa no varían.

A pesar de los beneficios de las medidas generales, la mayoría de las personas mayores diabéticas precisa medicación para controlar la glucemia. En varios estudios clínicos amplios no se ha detectado ningún efecto o incluso una mayor mortalidad entre los pacientes mayores que reciben un tratamiento intensivo, por lo que se aconseja un objetivo menos radical de HbA1c del 7-7,9% a la mayoría de estas personas, sobre todo a aquellas con una diabetes de larga evolución y comorbilidad crónica, incluida la CV. Se pueden plantear objetivos aún más altos para las personas mayores con fragilidad o esperanzas reducidas de vida.[182]

Se prefiere la metformina como primera línea, dado su escaso riesgo de hipoglucemia y de otros efectos adversos. Otras modalidades son la sulfonilurea de corta acción glipicida y el secretagogo insulínico de corta acción repaglinida.[29] Hay dos fármacos nuevos, que vale la pena considerar: el inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa empagliflocina y el análogo del péptido 1 afín al glucagón liraglutida, pues ambos redujeron los episodios CV en grandes EAC. La disminución del riesgo CV con la empagliflocina llamó particularmente la atención en los pacientes de 65 años o más.[183] Cuando se precisa insulinoterapia, se prefieren de forma particular las insulinas basales de acción ultralarga y prandiales de acción muy corta a las formulaciones con una acción intermedia. El control glucémico más riguroso contribuye a prevenir las complicaciones microvasculares, pero se puede reducir más el riesgo CV controlando los factores asociados de riesgo, como hipertensión y dislipidemia.[29]

Tabaco

Pese a que solo el 9,8% de los hombres y el 8,5% de las mujeres de 65 años o

booksmedicos.org

booksmedicos.org

más que vive en EE. UU. fumaban, de acuerdo con una encuesta de 2008, el 54,3% de los hombres y el 28,9% de las mujeres habían sido fumadores antes.[8] En numerosos estudios se ha comprobado que el tabaquismo continuado incrementa la tasa de episodios coronarios vasculares recidivantes en las personas de cualquier edad; se observa un descenso de los episodios CV entre los que dejan de fumar. Los datos del registro Coronary Artery Surgery Study revelaron que los IM en la mortalidad disminuyen en los exfumadores de 70 años o más de manera análoga a como lo hacen entre los más jóvenes con CI. En un metaanálisis de 17 estudios de la población general, en el que se incluyó a más de 1,2 millones de personas de 60 años o más de siete países diferentes, las tasas de mortalidad por todas las causas aumentaron en función de la dosis (de tabaco) en los fumadores actuales y la mortalidad relativa media resultó de 1,83 frente a los que nunca fumaron. Entre los exfumadores, el riesgo de mortalidad se atenuó hasta 1,34. Las personas de 80 años o más también reducen el riesgo si dejan de fumar.[184] Según un registro de enfermos coronarios, la tasa de mortalidad disminuyó de forma llamativa entre los que habían dejado hacía poco el hábito, en comparación con los que continuaron fumando. El abandono del tabaco también disminuye el riesgo de ACV nuevos o recidivantes y mejora los síntomas de claudicación.

Inactividad física

La inactividad física es un factor de riesgo bien conocido para diferentes enfermedades crónicas, como hipertensión, diabetes de tipo 2, CI, ACV, EAP, depresión, osteoporosis y algunos cánceres (**v. también capítulo 15**). La inactividad física también comporta una mayor mortalidad CV.[29] Como la repercusión biológica y clínica del sedentarismo exacerba los cambios fisiopatológicos asociados al envejecimiento, las consecuencias para la salud y los costes sociales de la inactividad física cobran especial relevancia en la tercera edad. La inactividad física reduce la capacidad funcional, aumenta el riesgo de caídas, deteriora el estado psicológico y disminuye la función cognitiva. La actividad física disminuida en la tercera edad constituye el factor más común y modificable de riesgo CV después de la hipertensión. Solo el 18% de las personas de 75 años o más refieren una actividad física moderada o intensa de forma regular y solo el 14% de los hombres y el 8% de las mujeres de 65 años o más mantuvieron una actividad aeróbica y de fortalecimiento muscular que cumplían las directrices federales de actividad física de 2008. Patel et al. describieron un aumento de las tasas de mortalidad total, en particular de las de origen CV, tras un seguimiento de 14 años de hombres y mujeres de 50 a 74 años que permanecían más de 6 h al día sentados, en comparación con los que solo se sentaban 3 h;[185] en otros estudios se han observado hallazgos similares.[29]

En numerosas referencias bibliográficas muestran que, si se reduce la inactividad física (es decir, se incrementa la actividad), mejora el estado de salud, con independencia de la edad, el sexo, la raza o la etnia. La actividad

booksmedicos.org

booksmedicos.org

física regular mejora los factores de riesgo coronarios, como el peso corporal, la presión arterial, los lípidos séricos y la sensibilidad a la insulina, así como la densidad ósea, la fuerza muscular, la capacidad funcional y la función cognitiva y psíquica, elementos todos ellos esenciales para la salud y el bienestar en la tercera edad.[29] En numerosos estudios observacionales y EAC se ha comprobado que las personas mayores mejoran tras iniciar un programa de ejercicio; los beneficios comprenden un aumento de la capacidad funcional, una disminución de la discapacidad por movilidad, una mejora de la CdV, una disminución de los episodios CV recidivantes y un incremento de las esperanzas de vida activa.[29] Hasta una actividad física discreta reduce el riesgo CV de las personas mayores. Según el Honolulu Heart Program, los hombres relativamente sanos de 71 a 93 años que caminaban más de 2,5 km/día redujeron a la mitad el riesgo de nueva CI, en comparación con los que caminaban menos de 0,4 km/día, durante un seguimiento de 2 a 4 años; el riesgo de demencia incidental también disminuyó.[29]

Prescripción de actividad física

La consideración más importante para aconsejar la actividad física es configurar un programa agradable y asequible y evitar las lesiones o las exacerbaciones de problemas asociados. La actividad aeróbica, la actividad de fuerza, el equilibrio y la flexibilidad son componentes vitales. Si un adulto desea iniciar un programa formal de ejercicios, ciertos ejercicios concretos mejoran la tolerancia que impone la demanda de la vida cotidiana y el ocio. En general, la intensidad de trabajo inicial es menor que en los grupos más jóvenes y se va incrementando de forma muy gradual, sobre todo si existe una comorbilidad importante que limite la movilidad (p. ej., artrosis, enfermedad pulmonar y EAP). El incremento en la frecuencia y la duración de las sesiones de ejercicio debe reemplazar a los incrementos de intensidad a fin de disminuir las lesiones por sobreuso. Si la inclinación hacia el programa de ejercicios del adulto no es grande, también se le puede aconsejar que incremente la actividad de su vida cotidiana. El ocio regular, que incluye las tareas domésticas, los paseos o la jardinería, contribuye a la salud.

La evidencia acumulativa revela que los beneficios de la actividad aumentan de forma proporcional a la intensidad. Las publicaciones sobre pacientes cardiópatas, incluido un estudio con una muestra de 75 años de edad media, indican que el entrenamiento con intervalos aeróbicos de alta intensidad mejora más la capacidad de esfuerzo que el ejercicio continuado de menor intensidad.[29] Pese a estos datos alentadores, estos entrenamientos son más complejos que los tradicionales y requieren una mayor supervisión para su implementación y seguridad. Se requieren estudios más extensos para determinar la eficacia y la seguridad del entrenamiento con intervalos de alta intensidad en la tercera edad.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rehabilitación cardíaca

La rehabilitación cardíaca consiste en un entrenamiento estructurado de ejercicios combinado con un refuerzo de prevención secundaria, que incluye una prescripción individualizada de ejercicios y la supervisión y apoyo estrechos (**v. también capítulo 9**).[29] La rehabilitación ayuda sobre todo a catalizar la actividad física y el bienestar de las personas que llevan una vida sedentaria en medio de la enfermedad, falta de entrenamiento y patrones arraigados de conducta. Las personas mayores con CI que participaron en una rehabilitación cardíaca supervisada presentaron, a lo largo de los 5 años siguientes, tasas de mortalidad entre un 21 y un 34% más bajas que los que no lo habían hecho, con independencia de los demás factores de riesgo.[186] Además, los enfermos se benefician de la mayor capacidad física, independencia y autoeficacia tras una hospitalización y/o reagudización de la ECV, lo que mitiga los riesgos de discapacidad después de la hospitalización.[64] Por desgracia, la inmensa mayoría de las personas mayores no participan en la rehabilitación cardíaca por motivos diversos, como falta de remisión, barreras logísticas o barreras socioeconómicas. La falta de derivación, sobre todo de mujeres, contribuye mucho a la escasa participación de las personas mayores. Solo el 12% de las personas mayores inscritas en Medicare participó en este tipo de programas de rehabilitación cardíaca.[29]

Obesidad

Dos tercios de las personas mayores sufren sobrepeso u obesidad (es decir, índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m^2), y esta cifra corre paralela a la de la población general. Los datos de NHANES indican que el 35% de las mujeres y el 40% de los hombres no institucionalizados de 65 a 74 años padecen obesidad, al igual que el 27% de las mujeres y el 26% de los hombres de 75 años o más.[8] Entre los períodos 1988-1994 y 2007-2008, las tasas de obesidad aumentaron de un 30 a un 40% en las mujeres mayores y de un 67 a un 100% en los hombres mayores.

El sobrepeso o la obesidad comportan un ligero aumento de las tasas de mortalidad,[8] pero la razón de riesgos disminuye conforme pasan los años. En virtud de las tasas más altas de mortalidad de la tercera edad, el riesgo de mortalidad imputable a la obesidad es mayor en esta franja etaria. Diversos estudios han demostrado la paradoja de la obesidad entre los enfermos obesos con ECV conocida; los enfermos con sobrepeso u obesidad sobreviven más que aquellos con un peso normal. Se han descrito datos parecidos en las poblaciones mayores con ECV, pero en la mayoría de estos estudios no se ha diferenciado entre la masa adiposa y la magra, lo que posiblemente desempeña una función cardinal en los efectos del envejecimiento para la salud.

Dieta

La desnutrición es más frecuente en la tercera edad por una serie de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

elementos médicos y socioeconómicos: del 5 al 10% de las personas de 70 años o más que residen en la comunidad están desnutridos y la prevalencia se eleva hasta el 30-65% en los que se encuentran institucionalizados. Los cardiólogos y los médicos de atención primaria deberían evaluar la dieta de las personas mayores, ofrecer un asesoramiento dietético general y derivarlos a un nutricionista si sospechan una carencia dietética importante o una malnutrición. Las carencias de vitaminas y minerales son frecuentes entre las personas mayores debido a su aporte insuficiente, su menor absorción o los efectos de la enfermedad y la medicación. La carencia de vitamina D es muy común en la tercera edad por la escasa exposición solar y la menor síntesis cutánea y se ha asociado a un aumento de las tasas de mortalidad CV.[29] No se ha obtenido un beneficio sistemático en los estudios de suplementación de vitamina D.

La dieta mediterránea (frutas, verduras, cereales integrales y frutos secos más un aporte reducido de grasas saturadas) se ha asociado con efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo CV y la evolución de personas mayores y jóvenes. Algunos beneficios emanan de los flavonoides, que abundan en frutas, verduras, frutos secos, el té y el vino, y que poseen efectos antiinflamatorios y antioxidantes. El aumento en la ingestión de flavonoides se asoció a un menor riesgo de mortalidad CV en una población de unos 98.000 adultos con una edad media inicial de 70 años.[187]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cirugía extracardíaca y consideraciones sobre tratamiento perioperatorio en la tercera edad

El número de personas de más de 70 años que se opera ha aumentado de forma espectacular y continuará haciéndolo. El tratamiento perioperatorio de las personas mayores plantea problemas característicos. Las últimas voluntades son importantes y el paciente debe señalar a un representante en materia de salud. Durante las intervenciones se suelen suspender las órdenes de no reanimar, pero es importante aclarar los planes de tratamiento en caso de que surja alguna complicación.

La directriz para la evaluación CV perioperatoria y el tratamiento de pacientes sometidos a cirugía extracardíaca del ACC/AHA de 2014[188] subraya que del 25 al 30% de la mortalidad perioperatoria es de naturaleza CV y aconseja estratificar en función del riesgo de ECAM. El Revised Cardiac Risk Index (RCRI) establece seis criterios de riesgo: 1) CI; 2) IC; 3) enfermedad cerebrovascular; 4) diabetes con necesidad de insulina preoperatoria; 5) ERC (creatinina > 2 mg/dl), y 6) cirugía vascular suprainguinal, intraperitoneal o intratorácica. El riesgo de mortalidad cardíaca, IM, IC, parada cardíaca o bloqueo cardíaco, cuando no hay ningún predictor, es del 0,4%; con un predictor, del 0,9%; con dos, del 6,6%, y con tres o más, del 11% o más. Este riesgo se complica por los dominios geriátricos (p. ej., multimorbilidad, fragilidad, polimedicación, discapacidad, anomalías cognitivas y estado de ánimo). El estado funcional suele tener más interés que los criterios RCRI porque engloba elementos como la sarcopenia, la fragilidad, la inflamación y la nutrición y su repercusión en las demandas metabólicas de la cirugía, así como los riesgos asociados a la inmovilización. La velocidad de marcha, un marcador de fragilidad, es admitida como un predictor esencial de desenlaces adversos, incluso más allá de las evaluaciones habituales con el sistema de puntuación de la Society of Thoracic Surgery; la velocidad lenta de marcha (≥ 0,8 m/s) impone un riesgo significativo adicional según la puntuación de la Society of Thoracic Surgery.[189]

El envejecimiento modifica la farmacodinamia y la farmacocinética, de forma que las personas mayores son más vulnerables a las complicaciones anestésicas y analgésicas. Si bien la anestesia regional (epidural) no suele reducir el riesgo de mortalidad ni el riesgo de confusión aguda o disfunción cognitiva en el postoperatorio, se asocia a una mejor circulación vascular periférica, menos pérdidas hemáticas, mejor control del dolor, menos íleo, atenuación de las complicaciones tromboembólicas, menos complicaciones respiratorias, menos requerimientos postoperatorios de opiáceos y una menor respuesta al estrés quirúrgico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Complicaciones específicas y tratamiento

En la **tabla 11-7** se enumeran los principios terapéuticos básicos en la tercera edad.[188] Los dominios geriátricos complican los riesgos.[190] El estado confusional agudo es una complicación frecuente en la tercera edad, con una incidencia del 40 al 52%.[191] Este estado confusional agudo postoperatorio se asocia a déficits cognitivos persistentes y contribuye al riesgo de mortalidad a corto y largo plazo, junto con un aumento de los gastos hospitalarios, declive funcional y discapacidad. La confusión aguda alcanza el culmen tras la cirugía cardíaca y aórtica y es algo menor con la cirugía de cadera o la cirugía menor. La evitación de restricciones, el uso de audífonos y ayudas para la visión, la presencia de familiares, la movilización temprana, el ciclo normal de sueño-vigilia, el control adecuado del dolor y la hidratación son estrategias profilácticas esenciales. La disfunción cognitiva postoperatoria abarca el deterioro de la memoria y de las funciones ejecutivas durante los días o semanas que siguen a la operación, pero, como los pacientes no están confundidos, las herramientas convencionales para detectar este estado de confusión aguda no resultan sensibles. La incidencia excede del 50% después de la cirugía mayor y se asocia a una estancia hospitalaria prolongada y a una CdV disminuida. Los estudios recientes indican que la disfunción cognitiva postoperatoria se podría corresponder, en esencia, con deficiencias cognitivas basales;[46,57] por eso, es imprescindible realizar una evaluación preoperatoria meticulosa.

Tabla 11-7

Medicación perioperatoria y consideraciones para el tratamiento cardiovascular

MEDICACIÓN	CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS CARDIOVASCULARES
Suspender antes de la cirugía • AAS, AINE 5-7 días antes de la cirugía para ↓ sangrado • Anticoagulantes 1-4 días antes de la cirugía; considerar la transición cuando proceda • Anticolinérgicos para ↓ estado confusional agudo • Diuréticos: suspender durante 24 h • Benzodiacepinas: reducir gradualmente la dosis para ↓ abstinencia • Antidiabético: habitualmente, suspender **Continuar o empezar antes de la cirugía** • Antiepilépticos • Medicación cardiovascular y antihipertensiva • Insulina: en general, la mitad de la dosis y esteroides en dosis de estrés	**Hipertensión:** tratar las cifras muy altas de presión arterial (> 180/110 mmHg), pero evitar un tratamiento exagerado que aumente los riesgos de hipotensión intraoperatoria **Infarto de miocardio:** los opiáceos pueden enmascarar el dolor; el segmento ST es un marcador independiente del riesgo y debería evaluarse como biomarcador • El infarto de miocardio postoperatorio posee la misma fisiopatología y tratamiento que el no operatorio, pero debe diferenciarse de la isquemia por aumento de la demanda **Arritmias:** a menudo, asociadas a causas extracardíacas como infecciones, hipotensión, hipotermia, hipopotasemia o hipomagnesemia, embolia pulmonar, isquemia, sobrecarga de volumen, dolor e hipoxemia • Taquicardia supraventricular; ↑ accidente cerebrovascular perioperatorio; ↑ estancia hospitalaria; ↑ costos • La fibrilación auricular postoperatoria se da en el 4% de los pacientes < 50 años y hasta en el 25% de los > 70; la actividad ectópica ventricular ocurre hasta en un tercio de los enfermos de alto riesgo • La fibrilación auricular afecta al 3-5% de las operaciones extratorácicas extracardíacas mayores y al 10-15% de las intratorácicas. Hay que tratar a los pacientes estables mediante control de la frecuencia cardíaca y anticoagulación con una

booksmedicos.org

booksmedicos.org

• β-bloqueantes (si existe alto riesgo basado en ≥ 3 factores del índice revisado de riesgo cardíaco): se iniciarán varios días antes de la operación y se mantendrán hasta al menos 1 mes después (el objetivo de frecuencia cardíaca: 55-60 latidos/min) **Evitar por completo** • Nitroglicerina profiláctica	heparina no fraccionada o de bajo peso molecular. **Insuficiencia cardíaca (sobrecarga de volumen):** frecuente por la sobrecarga de volumen de la cirugía (en particular, por la disminución de las reservas cardiovasculares de las personas mayores) **Trombosis venosa profunda:** el riesgo se da en el 4-8% de las personas mayores que no reciben profilaxis y se duplica en un entorno de alto riesgo. Los factores predisponentes son una edad avanzada, la estasis venosa y el estado hipercoagulable. Las estrategias preventivas comprenden la deambulación precoz, medidas mecánicas como botas de compresión neumática gradual o medias de compresión y anticoagulación

Las úlceras por decúbito también afectan a menudo a los enfermos quirúrgicos mayores. Entre los riesgos se encuentran la destrucción del tejido subcutáneo y la menor elasticidad de la piel senil, que predispone a un daño superficial si se comprime durante largo tiempo. Puede haber infección secundaria, retraso de la recuperación y prolongación de la estancia hospitalaria; el alta, de ordinario, suele efectuarse a un centro de cuidados transicionales. Las medidas preventivas comprenden la exploración postoperatoria sistemática de la piel, los cambios posturales frecuentes, el uso de superficies de apoyo para redistribuir la presión, protectores de quirófano y protectores de espuma y de talón.

Las personas mayores también son sensibles a la hipotermia por la alteración de la termorregulación central y periférica y los efectos de la anestesia. La hipotermia ocurre sobre todo en las personas mayores delgadas o frágiles y puede contribuir a las alteraciones electrolíticas, la disfunción plaquetaria, el mayor riesgo de infecciones de heridas y la alteración en el metabolismo farmacológico. Se recomienda calentar hasta una temperatura central de unos 36 °C y corregir las alteraciones electrolíticas.

Las complicaciones respiratorias son más habituales con el paso de los años: neumonía, ventilación mecánica prolongada y necesidad de intubación. La neumonía por aspiración postoperatoria también es habitual y el riesgo se multiplica por el declive cognitivo, la confusión aguda y la sedación. Otras complicaciones frecuentes son las infecciones urinarias y la insuficiencia renal aguda o progresiva. Es fundamental minimizar las nefrotoxinas y el uso de sondas vesicales y mantener la hidratación.

Prioridades postoperatorias

La movilización temprana resulta vital para la atención perioperatoria porque minimiza la TVP, la falta de entrenamiento, la fragilidad y la sarcopenia. La movilización temprana también se ha asociado a una mejora del gasto cardíaco y de la hemodinámica y puede reducir la pérdida ósea, la hipocalcemia, las contracturas articulares, el estreñimiento, la incontinencia, las úlceras por presión, la privación sensorial, la atelectasia, la hipoxemia, la neumonía, la depresión, el cuadro confusional agudo, la ansiedad y el insomnio. Para mitigar el estado confusional agudo y las alteraciones cognitivas hay que minimizar la sedación y los opiáceos, extubar pronto al paciente y poner énfasis en la recuperación. La evaluación de los riesgos al

booksmedicos.org

booksmedicos.org

alta pasa por un análisis de la discapacidad, la fragilidad, la sarcopenia, la falta de entrenamiento y la malnutrición asociadas a la hospitalización, y de las alteraciones cognitivas; todos estos elementos provocan dependencia y pérdida de la autonomía, así como reingreso. La rehabilitación es fundamental, tanto por un fisioterapeuta a domicilio como en una institución de atención prolongada o de rehabilitación.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Preceptos característicos de la tercera edad de la asistencia centrada en el paciente

Las ECV de las personas jóvenes suelen deberse a una alteración fisiopatológica clara que irrumpe en el estado basal de salud y, de ordinario, se parece de un enfermo a otro. Sin embargo, en la tercera edad, la fisiopatología de la ECV sucede en un entorno basal más heterogéneo. Cada persona mayor tiene una fisiología, metabolismo, composición corporal, comorbilidad y hábitos de vida idiosincrásicos, de manera que las ECV afligen a la persona de forma relativamente distinta. Por eso, la asistencia basada en directrices supone una norma terapéutica esencial para los pacientes con ECV jóvenes, pero, en la tercera edad, es bastante más importante individualizar el tratamiento.[192] El tratamiento habitual de la ECV se orienta, sobre todo, a prolongar la supervivencia o prevenir los ECAM; sin embargo, es posible que cada persona mayor tenga unos objetivos diferentes. Muchos prefieren una mejora de la capacidad funcional, autonomía, CdV u otras dimensiones de salud y bienestar, que se ven amenazadas por la ECV[2] de la tercera edad.

Diagnóstico

Los síntomas CV prototípicos de dolor, disnea, mareos, intolerancia al ejercicio y otros poseen menos sensibilidad y especificidad en el contexto de los cambios clínicos y fisiológicos del envejecimiento. Los signos clínicos (p. ej., crepitantes, edema) muestran limitaciones parecidas. Los retrasos diagnósticos hacen que, a menudo, las ECV solo se reconozcan después de su progresión hasta una etapa avanzada, habitualmente cuando ya es muy tarde para una revascularización oportuna u otras modalidades de tratamiento.[193] Parece mentira que, en otras épocas, las ECV de muchas personas mayores se sobrediagnosticaran, sobre todo a partir de técnicas de imagen (p. ej., perfusión o TC en el caso de la CI) o de biomarcadores (p. ej., BNP en la IC)[194] como consecuencia de los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento más que de la enfermedad propiamente dicha.

Evaluación de riesgos

Los riesgos pronósticos en la tercera edad se suelen complicar con otros propios del envejecimiento (p. ej., CI más agresiva) o de la comorbilidad (p. ej., múltiples tipos de ECV asociados a EPOC, ERC, cáncer y otras enfermedades no cardíacas), así como con los dominios geriátricos (p. ej., multimorbilidad, polimedicación, confusión aguda, caídas e incluso ausencia

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de apoyo familiar de algunos ancianos frágiles y discapacitados). La edad destaca como predictor máximo de un resultado adverso en casi todos los modelos de predicción de riesgos.[6] Sin embargo, la enunciación básica del pronóstico se difumina, asimismo, por su conceptualización y medición. El pronóstico connota «resultados de la enfermedad» y, en el grupo más joven, alude sobre todo a la muerte y la morbilidad. En los cardiópatas de edad avanzada, el pronóstico se aplica de manera más general a la capacidad funcional, la CdV y otras inquietudes que revisten más interés a esta edad y que suelen estar peor definidas y medidas. Por eso, los conceptos relacionados de riesgo-beneficio se tornan muchas veces ambiguos para los cardiópatas mayores que afrontan numerosos problemas personales.

Tratamiento de la enfermedad y coordinación de la asistencia

El hecho de que la tercera edad conlleve altos riesgos de ECV incluye la posibilidad de reducir el riesgo con un tratamiento eficaz. Sin embargo, también se eleva el riesgo de daño yatrógeno. Las personas mayores no solo tienen una menor capacidad para tolerar la medicación, los dispositivos y las intervenciones, sino que los efectos terapéuticos de estas suelen resultar más variables. Aun cuando un tratamiento agudo parezca actuar adecuadamente, puede ocurrir una progresión hacia la fragilidad y la discapacidad. Por eso, las directrices y los preceptos no se pueden aplicar de inmediato a los enfermos geriátricos habituales, sino que se deben sopesar a partir de los riesgos y beneficios en cada uno de los casos y en el espectro continuado de cambios del envejecimiento. El cuidado de las personas mayores se basa en arte más que en ciencia. Tratamientos de la ECV que resultan elementales para personas jóvenes exigen una meticulosa individualización para las de más edad.[195] Aunque este enfoque posea utilidad a la hora de personalizar la asistencia, suscita, como es lógico, la tensión opuesta, ya que una atención menos estandarizada da lugar a una calidad y resultados variables.

La toma compartida de decisiones se antoja una vía relativamente razonable para facilitar un tratamiento de la ECV adaptada a las necesidades y circunstancias particulares de cada paciente, pero presupone que la persona mayor entiende la enfermedad y las circunstancias agregadas de salud, así como el valor y las limitaciones de cada tratamiento.[22] Las limitaciones sobre los conocimientos de salud son habituales a cualquier edad, pero sobre todo entre las personas mayores con ECV. Las enfermedades vasculares y miocárdicas, la fragilidad, la multimorbilidad, la demencia y la depresión generan una dinámica, sensible al paso de los años, que detrae la capacidad cognitiva para entender la salud. Un aspecto fundamental de la asistencia son las herramientas mejoradas para la toma de decisiones por pacientes y cuidadores.

Los valores de cada persona mayor revisten, asimismo, importancia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Algunas consideran que los tratamientos radicales suponen una carga y eluden opciones que podrían proporcionar beneficios importantes (p. ej., tratamiento de la hipertensión de una persona mayor asintomática). Otros se sienten devaluados o incluso maltratados si no se aplica todo el arsenal medicamentoso, aun cuando de ellos no se esperen grandes beneficios (p. ej., insistir en un RVAT a pesar de una enfermedad avanzada de Parkinson). Las complicaciones en la dinámica familiar tampoco son raras, desde el cónyuge o el hijo que demandan un tratamiento de utilidad incierta hasta los que no proporcionan ningún tipo de ayuda o soporte.

Además, la mayoría de las personas mayores acuden a distintos profesionales de la salud, incluidos varios médicos y enfermeros especializados, asistentes médicos, farmacéuticos, nutricionistas, logoterapeutas, fisioterapias y terapias ocupacionales y asistentes sociales, así como posibles asesores para cuidados paliativos y terminales. Disponer de varios profesionales aporta conocimientos complementarios, pero también predispone a una asistencia fragmentaria. La posibilidad de que se emitan mensajes contradictorios, planes terapéuticos contraproducentes, confusión o incumplimiento es alta. Se ha resaltado el valor conceptual de un médico «de base» que integre la atención de las personas mayores después de acudir a varios profesionales. Aunque, a menudo, se supone que este es un dominio del médico de atención primaria, las decisiones relativas a medicación, dispositivos, intervenciones o monitorización obligan a tener cada vez más conocimientos CV. Por eso, los especialistas en el ámbito CV tendrán que formarse cada vez más para afrontar estas relaciones tan complejas en equipo. Para una asistencia CV satisfactoria, es imprescindible una organización y también una pericia interpersonal.

El impacto de las transiciones resulta, asimismo, mayor en los pacientes mayores que los jóvenes con ECV. Las transiciones entre las plantas y los servicios de los hospitales, entre el hospital y el domicilio, y entre los hospitales y los EA y el domicilio entrañan problemas de difícil solución, suponen sistemas múltiples de atención y pueden ocasionar enorme confusión. En cada punto de la transición, la persona mayor resulta vulnerable a los episodios adversos. Un aspecto esencial de la atención a la ECV es la reconciliación entre medicación y tratamiento en cada etapa y en el énfasis en las prioridades más amplias de la función física y cognitiva para mitigar la propensión a la fragilidad, la discapacidad, la confusión aguda y el declive.

Cumplimiento

El cumplimiento es uno de los grandes desafíos en la tercera edad. Entre los motivos se encuentran la escasa coordinación entre las recomendaciones de los distintos clínicos, los limitados conocimientos sobre salud (típicamente exacerbados por el declive cognitivo) y/o la limitación de los recursos económicos y sociales. El mal cumplimiento terapéutico puede también

booksmedicos.org

booksmedicos.org

depender de recomendaciones que no se ajustan a los objetivos y preferencias del paciente.[196] Se han fomentado varias herramientas para mejorar el cumplimiento, como listas de medicación, recordatorios electrónicos, organizadores y dispensadores de pastillas y dispositivos de monitorización remota, pero la gestión de la medicación sigue resultando poco adecuada. Para mejorar las soluciones, es esencial que las recomendaciones terapéuticas se ajusten a los objetivos y capacidades del paciente, para lo cual se deben adoptar las medidas pertinentes. El coste también importa. A pesar de la introducción de un programa de prescripción de Medicare en 2006, el 8% de las personas mayores no llegaron a recibir los medicamentos de una o más prescripciones debido a su coste[25,197] y el porcentaje de los que no rellenan la prescripción ha seguido aumentando en las personas mayores con ingresos bajos.

Esperanza de vida

A veces, la esperanza de vida permite calibrar la utilidad asistencial en la tercera edad. Se han desarrollado y validado herramientas cómodas que estiman esta magnitud.[198] Los tratamientos de la ECV se pueden plantear, en estos casos, en función de la longevidad predicha y usar solo aquellos si la longevidad es suficiente para obtener un efecto notable. Hay que conocer la latencia en la acción de cada tratamiento y la posible latencia en el daño. Conviene aclarar qué tratamientos aliviarán los síntomas y cuáles prolongarán la vida. Los tratamientos que mejoran los síntomas ayudan aun cuando la longevidad esté limitada (p. ej., valvuloplastia aórtica con balón), mientras que los que prolongan sobre todo la supervivencia (p. ej., estatinas) quizá solo posean valor cuando las esperanzas de vida tienen relevancia. Este enfoque se encuentra también limitado, puesto que muchos tratamientos poseen efectos múltiples. Las estatinas pueden tardar 2 años en mejorar la supervivencia de la CI, pero reducen la claudicación antes.[29]

Oportunidades para la telesalud

El ámbito floreciente de la telesalud ha generado mucho entusiasmo por su posible aplicación a las personas mayores con ECV, sobre todo por las limitaciones logísticas de muchos ancianos enfermos. La utilidad de la telesalud para el tratamiento de la diabetes se suele exponer como modelo del beneficio potencial para su aplicación más amplia,[199] por ejemplo la monitorización (p. ej., presión arterial, pulso), cumplimiento terapéutico y la actividad física. Sin embargo, la utilidad de la telesalud resulta máxima para las poblaciones de adultos más jóvenes adiestrados en la tecnología. Su aplicación a las personas de mayor edad, más frágiles y con alteraciones cognitivas se ve dificultada por la pericia que se necesita para manejar las aplicaciones de los móviles y otros dispositivos telesalud y la preocupación que suscita el cumplimiento terapéutico, la seguridad y el valor.[200]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Atención postaguda: instituciones asistidas y de atención prolongada

La importancia de la atención postaguda de los pacientes con ECV está cambiando. En otra época, a los pacientes mayores y más enfermos se les ingresaba por sistema durante períodos prolongados y estos enfermos se encontraban más estables en el momento del alta hacia un establecimiento de atención postaguda. Los incentivos actuales fomentan el adelanto del alta en los ingresos agudos, de modo que cada vez más pacientes mayores con ECV son derivados a EA. De los más de un millón de altas hospitalarias anuales por IC en EE. UU., el 20% fueron derivados hacia un EA.[201] Estos pacientes suelen encontrarse más inestables y se dejan al cuidado de un personal que, a menudo, carece de la sofisticación y/o comunicación sistematizada en ECV avanzada con especialistas en ECV. Medicare está demandando a estos EA que mejoren su métrica de calidad y reduzcan los reingresos hospitalarios.[202] Aquellos EA que alcancen medidas de rendimiento altas antes del 1 de octubre de 2018 recibirán incentivos de pago; los que se queden rezagados serán penalizados.

Cuidados paliativos y decisiones finales de la vida

La atención paliativa es un enfoque holístico para pacientes que afrontan enfermedades muy graves. Se centra en los síntomas y también en las necesidades psicosociales y espirituales. Proporciona un estrato adicional de apoyo, asociado habitualmente al habitual. Los cuidados paliativos mejoran la calidad asistencial e incluso la supervivencia global,[203] y se diferencian de la asistencia terminal, orientada a los pacientes con unas esperanzas de vida inferiores a 6 meses y que han decidido no someterse a tratamientos intensivos.

En cierto modo, la cardiología geriátrica se solapa con la asistencia paliativa. Muchos enfermos paliativos tienen una edad avanzada y luchan contra la fragilidad, la discapacidad y otros problemas que obligan a personalizar el tratamiento CV. La cardiología geriátrica y la asistencia paliativa también se diferencian mucho.[2] Los cardiólogos se centran más en las encrucijadas terapéuticas y deben decidir qué pacientes mayores frágiles con necesidades médicas complejas se siguen beneficiando de las estrategias de prevención e intervención que pueden detener o revertir un déficit (p. ej., el RVAT puede mitigar una enfermedad que parecía inicialmente terminal), mientras que la atención paliativa lo hace en el contexto de un claro déficit.

En conjunto, tanto cardiólogos como especialistas en atención paliativa tienen una oportunidad extraordinaria para trabajar de manera sinérgica. Los cardiólogos poseen pericia para optimizar la función, la CdV y otras mejoras sintomáticas de los cardiópatas mayores con esperanzas de vida limitadas y para proporcionar luz dentro de la previsible complejidad (p. ej., multimorbilidad, comorbilidad, confusión aguda). De la misma manera, la asistencia cardiológica en la tercera edad presupone una capacidad para

booksmedicos.org

booksmedicos.org

informar acerca de las decisiones en los últimos días de vida, incluidas las decisiones de reanimación y los umbrales de futilidad, y dar una visión crítica que ayude a las familias y a los cuidadores en caso de que el paciente no tenga la capacidad de tomar sus propias decisiones.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Gerociencia: cómo detener el reloj del envejecimiento

La gerociencia es un campo interdisciplinar que se ocupa de las relaciones entre el envejecimiento y las enfermedades propias de este. El estudio de las ECV y del envejecimiento se ha centrado, sobre todo, en los elementos de la enfermedad o la complejidad de la aplicación de los preceptos de la ECV a personas mayores con multimorbilidad y complejidad, mientras que la gerociencia pone el énfasis en los mecanismos determinantes del envejecimiento. Si se pudieran eliminar los mecanismos constitutivos del envejecimiento o si se pudieran detener en grado suficiente, dejarían de aparecer muchas enfermedades propias de la senescencia. Entre los posibles mecanismos se encuentran el daño macromolecular, el estrés oxidativo mitocondrial, la proteostasis malformada, la autofagia deficitaria y la proteólisis mediada por la ubicuitina, la disfunción de las células madre, la biodisponibilidad disminuida del óxido nítrico, la fisiología suprarregulada de renina-angiotensina-aldosterona y la inflamación de bajo grado.[204]

La restricción calórica y los fármacos de bajo peso molecular (p. ej., rapamicina, resveratrol y metformina) han recibido cada vez más atención como vías innovadoras para retardar el envejecimiento. La restricción calórica puede atentar contra la intuición, si se aplica a personas mayores que a menudo afrontan una sarcopenia, fragilidad, depresión u otros aspectos de la salud en los que resulta crítica la dieta; sin embargo, una restricción calórica discreta y nutricionalmente equilibrada induce muchos beneficios fisiológicos favorables. La restricción calórica infrarregula la señalización de mTor. Con la edad se produce una desregulación relativa de mTor, y en los animales se ha comprobado que la inhibición de mTor preserva la función CV e induce otros beneficios CV.[205] La rapamicina posee efectos infrarreguladores similares de mTor. Los estudios de restricción calórica han catalizado un área robusta de investigación humana, mientras que se están investigando fármacos que desencadenan beneficios mecánicos parecidos. Existen muchas otras vías señalizadoras y fármacos relacionados que podrían modificar el envejecimiento. La metformina aumenta la AMP cinasa, posee efectos antiinflamatorios y sus efectos antiedad se investigan fácilmente en la especie humana porque ya está aprobada para tratar la diabetes. En el estudio actual Targeting Aging with Metformin (TAME) se investiga de manera concreta si la metformina previene o retrasa la aparición de enfermedades y los trastornos propios del envejecimiento, como las ECV.[206]

A pesar de que la gerociencia es un ámbito emergente para prevenir las enfermedades propias de la tercera edad, conviene subrayar que las perspectivas geriátricas ya se toman en consideración para la profilaxis y tratamiento de las ECV. En los estudios sobre revascularización, IC, arritmias, pruebas de imagen, valvulopatías y otros aspectos básicos de la existencia CV

booksmedicos.org

booksmedicos.org

se incluyen cada vez más las perspectivas del envejecimiento relativas a la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento. Los estudios futuros, centrados en las personas de edad más avanzada, proporcionaban datos necesarios para atender a una subpoblación que está creciendo a gran velocidad, sobre todo mujeres, con ECV y necesidad de intervenciones beneficiosas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, et al. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(18):1801–1810.
2. Bell SP, Orr NM, Dodson JA, et al. What to Expect From the Evolving Field of Geriatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1286–1299.
3. Roser M Our World in Data Life Expectancy. 2016; https://ourworldindata.org/life-expectancy/.
4. Factbook CW. Life Expectancy for Countries, 2015. 2015; http://www.infoplease.com/world/statistics/life-expectancy-country.html.
5. Ortman J, Velkoff VA, Hogan H The older population in the united states. 2014(May 2014). https://www.census.gov/prod/2014pubs/p25-1140.pdf.
6. Lakatta EG. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:1–13.
7. Karmali KN, Goff Jr DC, Ning H, Lloyd-Jones DM. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):959–968.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–e360.
9. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–944.
10. Vu TH, Lloyd-Jones DM, Liu K, et al. Optimal Levels of All Major Cardiovascular Risk Factors in Younger Age and Functional Disability in Older Age: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry 32-Year Follow-Up Health Survey. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(4):355–363.
11. Kuller LH, Lopez OL, Mackey RH, et al. Subclinical Cardiovascular Disease and Death, Dementia, and Coronary Heart Disease in Patients 80+ Years. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1013–1022.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

12. Santos-Parker JR, LaRocca TJ, Seals DR. Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(4):296–307.
13. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev*. 2012;17(4–5):545–554.
14. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434–2506.
15. Wu J, Xia S, Kalionis B, et al. The role of oxidative stress and inflammation in cardiovascular aging. *Biomed Res Int*. 2014;2014:615312.
16. Addison O, Marcus RL, Lastayo PC, Ryan AS. Intermuscular fat: a review of the consequences and causes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:309570.
17. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(9):H1364–H1370.
18. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(2):215–226.
19. Centers for Medicare & Medicaid Services. Chronic conditions overview. www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trendsand-.
20. Chamberlain AM, St Sauver JL, Gerber Y, et al. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med*. 2015;128(1):38–45.
21. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and U.S. Department of Health and Human Services. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(17):1851–1856.
22. Tinetti ME, Esterson J, Ferris R, et al. Patient Priority-Directed Decision Making and Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(2):261–275.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

23. Allen LA, Fonarow GC, Liang L, et al. Medication Initiation Burden Required to Comply With Heart Failure Guideline Recommendations and Hospital Quality Measures. *Circulation*. 2015;132(14):1347–1353.
24. Grandin EW, Jessup M. Rethinking the Focus of Heart Failure Quality Measures. *Circulation*. 2015;132(14):1307–1310.
25. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nature reviews Cardiology*. 2011;8(1):13–28.
26. Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, et al. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):335–340.
27. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002–2012.
28. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–2246.
29. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(22):2422–2446.
30. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1273–1285.
31. Baroletti S, Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation*. 2010;121(12):1455–1458.
32. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–M156.
33. Rodes-Cabau J, Mok M. Working toward a frailty index in transcatheter aortic valve replacement: a major move away from the "eyeball test. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):982–983.
34. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):747–762.
35. Forman DE, Alexander KP, Frailty A. Vital Sign for Older Adults With Cardiovascular Disease. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1082–1087.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

36. Mitnitski A, Rockwood K. Aging as a process of deficit accumulation: its utility and origin. *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:85–98.
37. Clegg A, Bates C, Young J, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing*. 2016;45(3):353–360.
38. Forman DE, Arena R, Boxer R, et al. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2017;135(16):e894–e918.
39. Afilalo J Frailty Assessment Tutorial. https://vimeo.com/118356014.
40. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50–58.
41. Krumholz HM. Post-hospital syndrome–an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013;368(2):100–102.
42. Greysen SR, Stijacic Cenzer I, Auerbach AD, Covinsky KE. Functional impairment and hospital readmission in Medicare seniors. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):559–565.
43. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1173–1180.
44. Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): a randomized, controlled, trial. *Contemp Clin Trials*. 2013;36(2):555–564.
45. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1–2):125–132.
46. Silbert BS, Scott DA, Evered LA, et al. Preexisting cognitive impairment in patients scheduled for elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2007;104(5):1023–1028: tables of contents.
47. Dodson JA, Truong TT, Towle VR, et al. Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med*. 2013;126(2):120–126.
48. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA*. 2010;304(7):779–786.
49. Marzilli M, Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary

booksmedicos.org

booksmedicos.org

atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(11):951–956.
50. Rai M, Baker WL, Parker MW, Heller GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. *Am J Cardiol*. 2012;110(8):1092–1099.
51. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *Eur Heart J*. 2012;33(23):2955–2962.
52. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44–e164.
53. Wang TY, Gutierrez A, Peterson ED. Percutaneous coronary intervention in the elderly. *Nature reviews Cardiology*. 2011;8(2):79–90.
54. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation*. 2004;110(10):1213–1218.
55. McClurken JR, Guy R, Forman TS, et al. Risk stratification in elderly coronary artery disease patients. Can we predict which seniors benefit most from revascularization options? *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2011;5:422–431.
56. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1467–1476.
57. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(3):250–257.
58. Saunderson CE, Brogan RA, Simms AD, et al. Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. *Age Ageing*. 2014;43(4):450–455.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

59. Dai X, Busby-Whitehead J, Alexander KP. Acute coronary syndrome in the older adults. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2016;13(2):101–108.
60. Honda S, Asaumi Y, Yamane T, et al. Trends in the clinical and pathological characteristics of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction over 35 years. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e000984.
61. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10023):1057–1065.
62. Hess CN, Peterson ED, Peng SA, et al. Use and Outcomes of Triple Therapy Among Older Patients With Acute Myocardial Infarction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(6):616–627.
63. Lopes RD, Gharacholou SM, Holmes DN, et al. Cumulative incidence of death and rehospitalization among the elderly in the first year after NSTEMI. *Am J Med*. 2015;128(6):582–590.
64. Schopfer DWFD. Cardiac Rehabilitation in Older Adults. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1088–1096.
65. News AHA Heart failure deaths rising after decade-long decline. 2015; http://news.heart.org/heart-failure-deaths-rising-after-decade-long-decline/.
66. Forman DE, Ahmed A, Fleg JL. Heart failure in very old adults. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):387–400.
67. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–271.
68. Mogensen UM, Ersboll M, Andersen M, et al. Clinical characteristics and major comorbidities in heart failure patients more than 85 years of age compared with younger age groups. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(11):1216–1223.
69. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2012;59(11):998–1005.
70. Pirmohamed A, Kitzman DW, Maurer MS. Heart failure in older adults: embracing complexity. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2016;13(1):8–14.
71. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, et al. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2015;116(7):1088–1092.
72. Ekundayo OJ, Howard VJ, Safford MM, et al. Value of orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, and medications in prospective population studies of incident heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;104(2):259–264.
73. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1881–1889.
74. Lokuge A, Lam L, Cameron P, et al. B-type natriuretic peptide testing and the accuracy of heart failure diagnosis in the emergency department. *Circ Heart fail*. 2010;3(1):104–110.
75. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA cardiology*. 2016;1(8):880–889.
76. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, et al. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci*. 2008;114(3):221–230.
77. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439–1450.
78. Schopfer DW, Forman DE. Growing Relevance of Cardiac Rehabilitation for an Older Population With Heart Failure. *J Card Fail*. 2016;22(12):1015–1022.
79. Adamson PB, Abraham WT, Stevenson LW, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Heart Failure Management Reduces 30-Day Readmissions. *Circ Heart Fail*. 2016;9(6):e002600.
80. Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, et al. Clinical service

booksmedicos.org

booksmedicos.org

organisation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):Cd002752.
81. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2576–2584.
82. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):184–192.
83. Hernandez AF, Mi X, Hammill BG, et al. Associations between aldosterone antagonist therapy and risks of mortality and readmission among patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA*. 2012;308(20):2097–2107.
84. Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH, et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: a propensity-matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol*. 2008;123(2):138–146.
85. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(11):1296–1303.
86. Kim JH, Singh R, Pagani FD, et al. Ventricular Assist Device Therapy in Older Patients With Heart Failure: Characteristics and Outcomes. *J Card Fail*. 2016;22(12):981–987.
87. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607–1616.
88. Andersen MJ, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(7):501.
89. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383–1392.
90. Berra G, Noble S, Soccal PM, et al. Pulmonary hypertension in the elderly: a different disease? *Breathe (Sheff)*. 2016;12(1):43–49.
91. Guazzi M, Gomberg-Maitland M, Arena R. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(3):273–281.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

92. Lador F, Herve P. A practical approach of pulmonary hypertension in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(5):654–664.
93. Bone-Larson CLCK. Pulmonary hypertension in the elderly, part 2: Treatment. *Journal of Respiratory Diseases*. 2008;29(12):468–474.
94. Bavishi C, Balasundaram K, Argulian E. Integration of Flow-Gradient Patterns Into Clinical Decision Making for Patients With Suspected Severe Aortic Stenosis and Preserved LVEF: A Systematic Review of Evidence and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(11):1255–1263.
95. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Circulation*. 2013;127(16):1647–1655.
96. Grover FL, Vemulapalli S, Carroll JD, et al. 2016 Annual Report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10):1215–1230.
97. Parker MW, Mittleman MA, Waksmonski CA, et al. Pulmonary hypertension and long-term mortality in aortic and mitral regurgitation. *Am J Med*. 2010;123(11):1043–1048.
98. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438–2488.
99. Franzone A, Piccolo R, Siontis GC, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement for the Treatment of Pure Native Aortic Valve Regurgitation: A Systematic Review. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(22):2308–2317.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

100. Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2010;213(2):558–562.
101. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):172–181.
102. Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S, et al. Initial Experience With Commercial Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1129–1140.
103. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2095–2103.
104. Chow GV, Marine JE, Fleg JL. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(4):539–553.
105. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med*. 2016;374(6):533–541.
106. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):e6–e75.
107. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585–1593.
108. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1–e76.
109. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–1100.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

110. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1619–1629.
111. Kooistra HA, Calf AH, Piersma-Wichers M, et al. Risk of Bleeding and Thrombosis in Patients 70 Years or Older Using Vitamin K Antagonists. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1176–1183.
112. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(3):296–304.
113. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363–1373.
114. Shariff N, Desai RV, Patel K, et al. Rate-control versus rhythm-control strategies and outcomes in septuagenarians with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126(10):887–893.
115. Gonzalez Md J, Macle Md L, Dyell Md MSc MW, et al. Effect Of Catheter Ablation On Quality Of Life In Atrial Fibrillation. *Journal of atrial fibrillation*. 2014;6(6):1063.
116. Calkins HKK, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14(4):528–606.
117. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247–e346.
118. Vohra J. Implantable cardioverter defibrillators (ICDs) in octogenarians. *Heart Lung Circ*. 2014;23(3):213–216.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

119. Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, et al. HRS Expert Consensus Statement on the Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):1108–1126.
120. Boey JP, Gallus A. Drug Treatment of Venous Thromboembolism in the Elderly. *Drugs Aging*. 2016;33(7):475–490.
121. Muhammad Sajawal Ali, Czarnecka-Kujawa K. Venous Thromboembolism in the Elderly. *Current Geriatrics Report*. 2016;5(2):132–139.
122. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f2492.
123. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311(11):1117–1124.
124. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–352.
125. Lopez-Jimenez L, Montero M, Gonzalez-Fajardo JA, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica*. 2006;91(8):1046–1051.
126. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(5):857–864.
127. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968–1975.
128. Anpalahan M, Gibson S. The prevalence of Neurally Mediated Syncope in older patients presenting with unexplained falls. *Eur J Intern Med*. 2012;23(2):e48–e52.
129. O'Dwyer C, Bennett K, Langan Y, et al. Amnesia for loss of consciousness is common in vasovagal syncope. *Europace*. 2011;13(7):1040–1045.
130. Ungar A, Galizia G, Morrione A, et al. Two-year morbidity

booksmedicos.org

booksmedicos.org

and mortality in elderly patients with syncope. *Age Ageing*. 2011;40(6):696–702.
131. Grubb BP, Karabin B. Syncope: evaluation and management in the geriatric patient. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(4):717–728.
132. Goyal P, Maurer MS. Syncope in older adults. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2016;13(5):380–386.
133. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014;130(20):1780–1789.
134. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69–72.
135. Sullivan RMOB. Carotid sinus hypersensitivity: disease state or clinical sign of ageing? The need for hard endpoints. *Europace*. 2010;12(11):1516–1517.
136. Raj SR, Coffin ST. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(4):425–433.
137. Edvardsson N, Garutti C, Rieger G, Linker NJ. Unexplained syncope: implications of age and gender on patient characteristics and evaluation, the diagnostic yield of an implantable loop recorder, and the subsequent treatment. *Clin Cardiol*. 2014;37(10):618–625.
138. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1736–1743.
139. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1465–1508.
140. Miller AP, Huff CM, Roubin GS. Vascular disease in the older adult. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2016;13(9):727–732.
141. Skelly CL, Cifu AS, Screening. Evaluation, and Treatment of

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Peripheral Arterial Disease. *JAMA*. 2016;316(14):1486–1487.
142. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):2020–2045.
143. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(13):1425–1443.
144. Park SC, Choi CY, Ha YI, Yang HE. Utility of Toe-brachial Index for Diagnosis of Peripheral Artery Disease. *Arch Plast Surg*. 2012;39(3):227–231.
145. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):Cd000990.
146. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):2105–2112.
147. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32–40.
148. Lee C, Nelson PR. Effect of cilostazol prescribed in a pragmatic treatment program for intermittent claudication. *Vasc Endovascular Surg*. 2014;48(3):224–229.
149. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, et al. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results From the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2 degrees P-TIMI 50). *Circulation*. 2016;133(10):997–1005.
150. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):999–1009.
151. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg*. 2010;51(5 suppl):5s–17s.

152. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121(13):e266–e369.
153. LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):281–290.
154. Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362(20):1863–1871.
155. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):350–358.
156. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545–1588.
157. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–3832.
158. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

159. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517–584.
160. Jauch EC, Saver JL, Adams Jr HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.
161. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9834):2352–2363.
162. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(4):1222–1238.
163. Juttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1091–1100.
164. Morgenstern LB, Hemphill 3rd JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41(9):2108–2129.
165. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9890):397–408.
166. Hemphill 3rd JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–2060.
167. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711–1737.
168. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713.
169. Holloway RG, Arnold RM, Creutzfeldt CJ, et al. Palliative and end-of-life care in stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(6):1887–1916.
170. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005;294(4):466–472.
171. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898.
172. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged >/ = 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–2682.
173. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–520.
174. Shanmugasundaram M, Rough SJ, Alpert JS. Dyslipidemia in the elderly: should it be treated? *Clin Cardiol*. 2010;33(1):4–9.
175. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA cardiology*. 2017;2(1):47–54.
176. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S1–S45.
177. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety

booksmedicos.org

booksmedicos.org

of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670–1681.
178. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9493):1267–1278.
179. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397.
180. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–1574.
181. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371(3):203–212.
182. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic Cenzer I, et al. The risks and benefits of implementing glycemic control guidelines in frail older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(4):666–672.
183. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128.
184. Gellert C, Schottker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):837–844.
185. Patel AV, Bernstein L, Deka A, et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 2010;172(4):419–429.
186. Suaya JA, Stason WB, Ades PA, et al. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):25–33.
187. McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):454–464.
188. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

booksmedicos.org

booksmedicos.org

practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77–e137.
189. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1668–1676.
190. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr, Soc*. 2012;60(10):E1–e25.
191. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation*. 2009;119(2):229–236.
192. Case SM, O'Leary J, Kim N, et al. Older Adults' Recognition of Trade-Offs in Healthcare Decision-Making. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(8):1658–1662.
193. Forman DE, Chen AY, Wiviott SD, et al. Comparison of outcomes in patients aged <75, 75 to 84, and >/= 85 years with ST-elevation myocardial infarction (from the ACTION Registry-GWTG). *Am J Cardiol*. 2010;106(10):1382–1388.
194. Packer M. Can brain natriuretic peptide be used to guide the management of patients with heart failure and a preserved ejection fraction? The wrong way to identify new treatments for a nonexistent disease. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):538–540.
195. May CR, Eton DT, Boehmer K, et al. Rethinking the patient: using Burden of Treatment Theory to understand the changing dynamics of illness. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:281.
196. Naik AD, McCullough LB. Health intuitions inform patient-centered care. *Am J Bioeth*. 2014;14(6):1–3.
197. Reschovsky JD, Felland LE. Access to prescription drugs for Medicare beneficiaries. *Track Rep*. 2009;23:1–4.
198. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, et al. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA*. 2012;307(2):182–192.
199. Su D, Zhou J, Kelley MS, et al. Does telemedicine improve treatment outcomes for diabetes? A meta-analysis of results from 55 randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:136–148.
200. Isakovic M, Sedlar U, Volk M, Bester J. Usability Pitfalls of Diabetes mHealth Apps for the Elderly. *Journal of diabetes*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

research. 2016;2016:1604609.
201. Allen LA, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Discharge to a skilled nursing facility and subsequent clinical outcomes among older patients hospitalized for heart failure. *Circ Heart fail*. 2011;4(3):293–300.
202. Orr NM, Boxer RS, Dolansky MA, et al. Skilled Nursing Facility Care for Patients With Heart Failure: Can We Make It "Heart Failure Ready?". *J Card Fail*. 2016;22(12):1004–1014.
203. Meyers DE, Goodlin SJ. End-of-Life Decisions and Palliative Care in Advanced Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1148–1156.
204. Alfaras I, Di Germanio C, Bernier M, et al. Pharmacological Strategies to Retard Cardiovascular Aging. *Circ Res*. 2016;118(10):1626–1642.
205. Dai DF, Karunadharma PP, Chiao YA, et al. Altered proteome turnover and remodeling by short-term caloric restriction or rapamycin rejuvenate the aging heart. *Aging Cell*. 2014;13(3):529–539.
206. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016;23(6):1060–1065.

* El contenido de este capítulo es responsabilidad exclusiva de los autores y no necesariamente representa las tesis oficiales del National Heart, Lung and Blood Institute, los National Institutes of Health o el Gobierno de EE. UU.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

12

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Enfermedad cardiovascular en mujeres

Martha Gulati

C. Noel Bairey Merz

Diferencias sexuales, de género y genéticas en la enfermedad cardiovascular
Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en las mujeres
- Factores de riesgo establecidos
- Factores de riesgo emergentes

Evaluación de los riesgos de enfermedad cardiovascular en mujeres
Enfermedades cardiovasculares específicas en mujeres
- Cardiopatía isquémica en mujeres
- Enfermedad arterial periférica en mujeres
- Insuficiencia cardíaca en mujeres
- Arritmias y muerte súbita cardíaca en mujeres

Prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres
Bibliografía

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal causa de muerte en las mujeres. La cardiopatía isquémica (CI) fue responsable de 399.028 muertes de mujeres en 2014 y es responsable de uno de cada cuatro fallecimientos femeninos en EE. UU.[1] Aproximadamente 47,8 millones de mujeres viven con algún tipo de ECV. Se estima que el riesgo durante la vida de desarrollar una ECV de una mujer de 40 años es 1 de 2, el de sufrir una CI 1 de 3, el de una insuficiencia cardíaca (IC) 1 de 5 y 1 de 5 el de sufrir un accidente cerebrovascular.[1] Desde 2001 se ha observado una reducción continua de la mortalidad por cardiopatías en las mujeres,[1] aunque en las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

más jóvenes (< 55 años) no se ha conseguido mejorar de forma significativa la mortalidad por esta causa en las dos últimas décadas.[2]

Existen diferencias sexuales (biológicas) y de géneros (socioculturales) en la ECV y su pronóstico. Se han descrito una serie de variables distintas en mujeres y hombres, incluidos varios factores de riesgo de ECV, estrategias de tratamiento y manejo para la prevención primaria y secundaria de la ECV y los mecanismos fisiopatológicos de la misma.

La prevención de la ECV en las mujeres viene condicionada por el conocimiento de las diferencias de sexo y género. Aunque en EE. UU. han estado falleciendo más mujeres que hombres por ECV, hasta 1991 los National Institutes of Health (NIH) no establecieron una política según la cual todos los ensayos financiados por esta institución y que afecten a pacientes de ambos sexos deben incluir mujeres y hombres. En 2016 los NIH hicieron obligatorio incluir ambos sexos en los estudios sobre células y animales.[3] Aunque la conciencia de que la ECV es una causa fundamental de muerte en las mujeres aumentó entre 1997 y 2012 (30 frente al 56%; $P < 0{,}001$), esta dista de ser óptima y no ha sufrido cambios desde 2006, sobre todo en las minorías étnicas y raciales.[4] Una encuesta representativa a escala nacional realizada por la Women's Health Alliance demostró que aunque el 74% de las mujeres presentaban uno o más factores de riesgo de ECV, solo el 16% de ellas habían sido informadas de su riesgo de sufrir cardiopatía.[5] La conciencia por parte de los médicos, su formación y la evaluación del riesgo de ECV de las mujeres siguen lejos de lo esperado. Una encuesta realizada a médicos en 2014 indicó que solo el 22% de los médicos de atención primaria y el 42% de los cardiólogos se sentían bien formados para valorar el riesgo de ECV en mujeres y menos del 50% de los mismos empleaban la calculadora del riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVAE), recomendada para evaluar el riesgo en sus pacientes del sexo femenino.[6]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Diferencias sexuales, de género y genéticas en la enfermedad cardiovascular

El Institute of Medicine ha definido *sexo* como «la clasificación de los seres vivos, en general como mujer u hombre según sus órganos reproductores y las funciones que les corresponden por su complemento cromosómico».[7] Las diferencias sexuales se deben a auténticas diferencias biológicas en la estructura y función de los aparatos cardiovasculares en mujeres y hombres, en contraste con las diferencias de género, fruto de la autorrepresentación de la persona y que se traduce en el papel y la conducta psicosocial impuesta por la sociedad. Resulta evidente que las diferencias de género tienen un papel en el tratamiento de la ECV y por eso influyen sobre el pronóstico, pero son muy distintas de las diferencias sexuales, que tienen su origen en las diferencias genéticas entre mujeres y hombres. Las diferencias sexuales derivan de las diferencias cromosómicas entre hombres (XY) y mujeres (XX).

Hasta este momento no se han definido los marcadores genéticos predictores de ECV en las mujeres. El estudio del genoma en la salud de las mujeres siguió de forma prospectiva a 19.313 mujeres de raza blanca durante una mediana de 12,3 años para valorar si una escala de riesgo genético puede mejorar la evaluación predictiva del riesgo de las mujeres más allá de los factores de riesgo tradicionales.[8] La predicción del riesgo de ECV en las mujeres mediante una escala de riesgo genético exhaustiva basada en la bibliografía no ha mejorado; por tanto, no se conoce ningún marcador genético que permita mejorar la evaluación del riesgo en las mujeres, más allá de los métodos tradicionales.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en las mujeres (v. también capítulo 1)

Factores de riesgo establecidos

Edad

La edad es un potente predictor del riesgo de ECV, en concreto de la CI. La prevalencia de ECV aumenta con la edad en mujeres y hombres, pero la CI tiene un retraso de al menos 10 años en las mujeres frente a los hombres.[1] La CI aumenta en las mujeres a partir de los 60 años y 1 de cada 3 tienen evidencias de CI a partir de los 65 años, en contraste con 1 de cada 8 en mujeres entre los 45 y los 64 años. La escala de riesgo de ECVAE aumenta al avanzar la edad.[9] La máxima diferencia entre ambos sexos en la mortalidad por CI se encuentra en mujeres jóvenes o de mediana edad, aunque se ha observado una estabilización relativa de la frecuencia, que contrasta con la continua disminución en hombres y mujeres ancianas.[2]

Antecedentes familiares

Los antecedentes de ECV en un familiar de primer grado suponen riesgo para el individuo. La herramienta de evaluación del riesgo de ECVAE y las directrices de la AHA para la prevención de la ECV en mujeres definen los antecedentes familiares de CI prematura como un familiar de primer grado con CI antes de los 65 años en mujeres y los 55 en hombres.[9,10] La CI prematura en las familiares de primer grado es un factor de riesgo familiar más potente que los antecedentes en familiares hombres.[11] Además, las mujeres clasificadas de bajo riesgo de CI (con la escala de riesgo de Framingham), pero que tienen una hermana con CI prematura tienen más probabilidad de presentar una CI subclínica demostrada mediante la determinación de la cantidad de calcio en las arterias coronarias, según indica un estudio sobre 102 mujeres asintomáticas.[12] Las directrices del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) de 2013 sobre el tratamiento de la colesterolemia para reducir el riesgo cardiovascular por ateroesclerosis en adultos sugiere valorar los antecedentes familiares de ECV prematura al valorar el riesgo en adultos asintomáticos.[9]

Hipertensión (v. también capítulos 2 y 3)

Las mujeres tienen una prevalencia global más alta de hipertensión que los hombres, según la edad. Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indican que antes de los 60 años son más los hombres que presentan hipertensión, pero a partir de esta edad, la

booksmedicos.org

prevalencia es superior en mujeres.[13] La hipertensión se duplica o triplica en las mujeres que toman anticonceptivos orales, dado que estos aumentan de media las cifras de tensión 7-8 mmHg.[14]

La NHANES de 2011 a 2014 demostró que las mujeres hipertensas tenían más probabilidad de recibir tratamiento que los hombres (56,3 frente al 50,6%).[13] Era más probable que las mujeres jóvenes (≤ 59 años) tuvieran una presión arterial controlada que los hombres. Las mujeres mayores de 60 años no solo tienen una prevalencia de hipertensión más alta, sino también un peor control de la misma que los hombres.[13]

La hipertensión se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva y parece que este riesgo es superior en las mujeres.[15] Las pacientes que debutan con un accidente cerebrovascular tienen más probabilidad de presentar hipertensión que los hombres.[16] De hecho, el riesgo a lo largo de la vida de accidente cerebrovascular es superior en las mujeres respecto a los hombres, por la mayor esperanza de vida y dado que la frecuencia de este proceso aumenta con la edad.

Diabetes (v. también capítulo 7)

La diabetes aumentaba el riesgo de CI y este riesgo es superior en las mujeres respecto a los hombres, ya que aumenta de tres a siete veces en ellas frente a solo dos o tres veces en los hombres diabéticos. Además, el riesgo de CI mortal en mujeres diabéticas es 3,5 veces superior al de las mujeres no diabéticas y es superior al encontrado en hombres diabéticos (riesgo relativo [RR] de CI mortal doble al de hombres no diabéticos).[17] Además, las pacientes con una diabetes de tipo 1 tienen dos veces más riesgo de complicaciones cardiovasculares mortales y no mortales y un 40% más de riesgo de muerte por todas las causas comparadas con los hombres.[18]

La American Diabetes Association sugiere plantearse la detección selectiva de la diabetes en mujeres y hombres de 45 años y luego repetirla cada 3 años si los resultados son normales. En las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional se debería realizar una detección selectiva de la diabetes a las 6-12 semanas del parto y luego cada 1-2 años.[19]

Dislipidemia (v. también capítulo 4)

La dislipidemia es frecuente en las mujeres; más de la mitad de las mujeres norteamericanas tienen una concentración de colesterol total superior a 200 mg/dl y un 36% presentan una concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) superior a 130 mg/dl. Es importante destacar que la menopausia se suele asociar a cambios negativos en el perfil lipídico, con aumento del colesterol total, el LDL-C y los triglicéridos y reducción de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), aunque no está claro en qué medida este empeoramiento del riesgo se relaciona con la edad o con cambios hormonales por la menopausia.[20]

La evaluación del riesgo de ECVAE se centra en el LDL-C como principal diana de los tratamientos hipolipidemiantes para reducir el riesgo de ECV.[9] El uso de espectroscopia por resonancia magnética para determinar el perfil lipídico, las apolipoproteínas, el tamaño de las partículas y la densidad no ha sido mejor que la valoración del perfil lipídico en ayunas convencional para valorar el riesgo cardiovascular en mujeres asintomáticas.[21]

Las concentraciones de C-HDL son como media 10 mg/dl más altas en las mujeres que en los hombres durante toda la vida y el HDL se relaciona de forma inversa con los episodios de ECVAE.[22] A pesar de todo, el tratamiento dirigido para el HDL no ha conseguido de momento mejorar el pronóstico y no es diana de la evaluación del riesgo de ECVAE.

Tabaco

En 2014 un 18,8% de los hombres y un 14,8% de las mujeres admitían el consumo de tabaco, lo que supone un riesgo de ECV.[23] Aunque las mujeres fuman menos que los hombres, el tabaco puede resultar más pernicioso en ellas. Las fumadoras fallecen 14,5 años antes que las mujeres no fumadoras y los hombres fumadores 13,2 años antes que los no fumadores.[24] El abandono del tabaco reduce el riesgo de forma notable en las mujeres, de forma que el riesgo de muerte en los exfumadores llega casi a alcanzar el de las personas que nunca han fumado.[25]

El uso de anticonceptivos orales y el tabaco se asocia a un riesgo todavía mayor de infarto de miocardio (IM) que el tabaco solo, posiblemente por sus efectos protrombóticos. El consumo de 25 cigarrillos o más al día incrementa el riesgo en mujeres 12 veces, pero el mismo nivel de consumo asociado a anticonceptivos orales lo hace 32 veces.[26] Los anticonceptivos de tercera generación parecen asociarse a un riesgo menor que los compuestos previos y los de cuarta generación.[14]

Actividad y forma físicas (v. también capítulo 15)

El sedentarismo es más habitual en las mujeres que en los hombres (31,7 frente al 29,9%) y la inactividad aumenta con la edad,[1] aunque existe un sesgo en los instrumentos de medida de la actividad física, que no tienen en consideración actividades domésticas como el cocinado, la limpieza o el cuidado infantil, que pueden explicar las diferencias observadas. A partir de las directrices de actividad física del Gobierno federal de EE. UU. de 2008, las mujeres adultas de todos los grupos de edad analizadas en la National Health Interview Survey de 2014 refirieron realizar menos actividad física como ocio que los hombres.[27] La inactividad física se asocia a un aumento de la presión arterial, peores concentraciones de colesterol, mal metabolismo de la glucosa, peor salud mental y obesidad. La inactividad física, medida por un tiempo de sedestación prolongado, ha resultado un factor de riesgo de ECV independiente en mujeres además de la actividad física en el tiempo de

booksmedicos.org

ocio.[28]

La capacidad de esfuerzo, o forma física, predice de forma potente e independiente la mortalidad por todas las causas en mujeres asintomáticas y puede cuantificarse. En el proyecto Women Take Heart, las mujeres asintomáticas que no alcanzaron cinco equivalentes metabólicos (MET) en el protocolo de Bruce tuvieron un riesgo de muerte triple que las que superaban los 8 MET.[29] Además, el riesgo de muerte en las mujeres asintomáticas y sintomáticas cuya capacidad de esfuerzo era al menos un 85% del valor predicho para su edad fue al menos el doble que el de las que superaban este valor.[30] La forma física predicha para la edad puede estimarse con un nomograma validado (**fig. 12-1**). En la actualización de las directrices basadas en la eficacia para la prevención de la ECV en mujeres de 2011, la inactividad física o la mala forma física se considera un criterio para considerar a una paciente dentro del grupo de riesgo.[10]

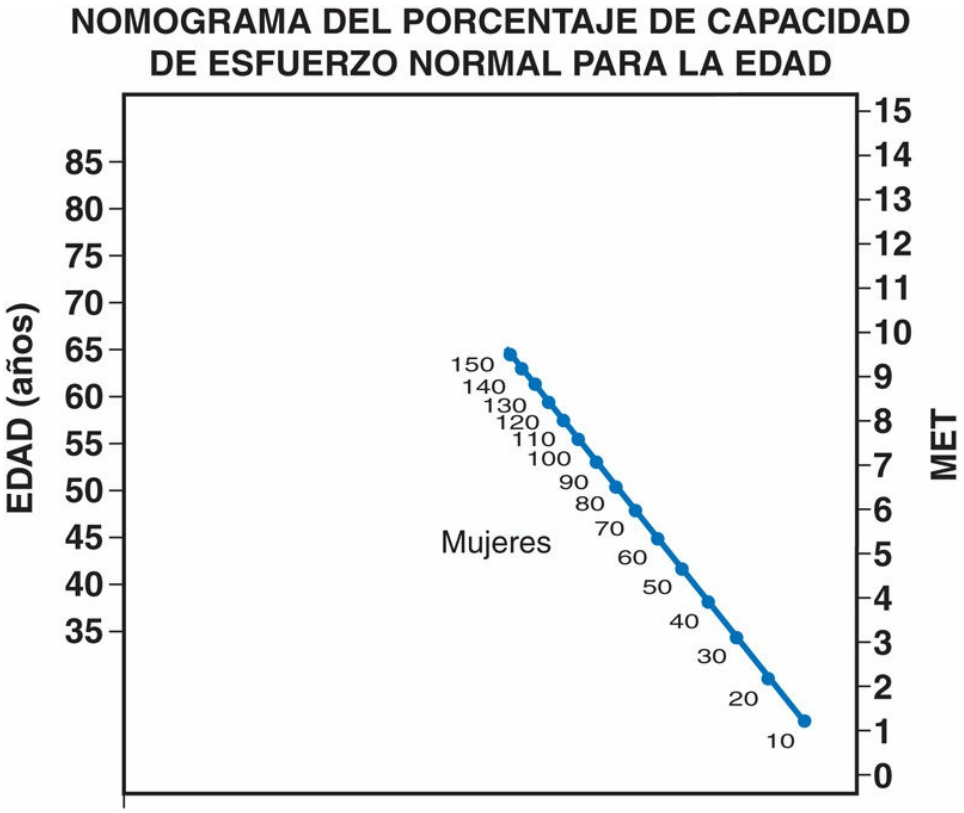


FIGURA 12-1 Nomograma del porcentaje de capacidad de esfuerzo predicho según la edad en mujeres asintomáticas. Una *línea* dibujada desde la edad de la paciente en la escala de la izquierda al valor de MET en la escala de la derecha atravesará la línea porcentual correspondiente al porcentaje de la capacidad de ejercicio predicho para esta paciente según la edad. (Tomado de Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al: The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. N Engl J Med 2005;353:468.)

Factores de riesgo emergentes

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Síndrome metabólico (v. también capítulos 1 y 6)

Los datos de la NHANES de 2003 a 2012 indican que un 35,6% de las mujeres cumplen criterios de síndrome metabólico, con una frecuencia superior a la descrita en hombres (33,3%; $P < 0,01$).[31] Además, las pacientes con un síndrome metabólico muestran un aumento del riesgo de sufrir una ECV y esta asociación es más potente en las mujeres, con un riesgo relativo de 2,63 en contraste con 1,98 en los hombres, si se compara con los pacientes de igual sexo sin síndrome metabólico.[32]

Obesidad (v. también capítulo 6)

La obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m^2, se considera una epidemia en EE. UU., donde la estimación de la NHANES de 2011-2014 indica una frecuencia en mujeres del 38%, superior a la prevalencia en hombres (34,3%).[33] El aumento de la incidencia de diabetes se asocia de forma estrecha al de obesidad. En el Nurses' Health Study la obesidad fue el factor predictor más potente de la diabetes y las mujeres con un IMC de 35 kg/m^2 o superior mostraron un riesgo relativo de diabetes casi 40 veces superior al de las mujeres con un IMC inferior a 23 kg/m^2. Parece que el patrón de la obesidad guarda relación con la ECV, de forma que un perímetro de la cintura superior a 80 cm, que indica obesidad visceral, se relaciona con un aumento del riesgo de ECV, mientras que un aumento aislado del IMC no lo hace.[34]

Aunque la obesidad se ha asociado a un aumento de la mortalidad por ECV y un acortamiento de la esperanza de vida por ECV,[35] la obesidad no es un factor de riesgo independiente de ECV dado que se asocia de forma estrecha a muchos de los factores de riesgo tradicionales de CI. Es importante recordar que el sobrepeso, definido como un IMC superior a 25 kg/m^2 e inferior a 30 kg/m^2, se asocia a una menor mortalidad y muerte por ECV que los datos de mayor delgadez.[36] Puede que la obesidad solo sea un marcador de poca actividad física y bajo nivel de forma. Los trabajos previos con mujeres en las que se midieron tanto la obesidad como la forma física indicaron que las mujeres obesas que se encuentran en forma no tienen un aumento del riesgo y que, por el contrario, las mujeres delgadas que no tienen buena forma física presentan un aumento del riesgo.[37]

Proteína C reactiva de alta sensibilidad (v. también capítulo 6)

Aunque la proteína C reactiva de alta sensibilidad (CRPas) no es un factor de riesgo causal de ECV, puede mejorar la detección del riesgo en las mujeres.[38] El Women's Health Study demostró que un modelo que incluye la CRPas aumenta la predicción del riesgo cardiovascular en las mujeres.[38] En las mujeres con síndrome metabólico la CRPas puede aumentar la información pronóstica sobre el riesgo futuro de enfermedad cardíaca. En un estudio sobre mujeres en apariencia sanas, aquellas con síndrome metabólico y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

concentraciones de CRPas superiores a 3 mg/l presentan un riesgo casi doble de sufrir episodios cardiovasculares futuros en comparación con aquellas que tienen síndrome metabólico y una concentración de CRPas inferior a 3 mg/l.[39] La determinación de CRPas no se recomienda para la evaluación habitual del riesgo en las mujeres, pero es una opción en las personas de riesgo intermedio en función de la escala de Framingham.[40]

Enfermedades autoinmunes

La inflamación sistémica en la enfermedad autoinmune puede acelerar la ateroesclerosis y la cardiopatía isquémica y estos procesos son más frecuentes en las mujeres.[41] La artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (LES) se asocian a un riesgo significativamente aumentado de ECV.[42,43] Los episodios cardiovasculares son más frecuentes en las mujeres jóvenes con LES y el riesgo de IM es entre 9 y 50 veces superior al de la población general.[44] Los factores de riesgo tradicionales, como el tabaco, los antecedentes familiares de CI prematura, la hipertensión y la hipercolesterolemia no explican por completo el aumento del riesgo de CI en las pacientes con LES. En la actualización de 2011 de las directrices basadas en la eficacia para la prevención de la ECV en mujeres se incluyeron las enfermedades del colágeno vascular autoinmunes sistémicas como un criterio de situación «de riesgo».[10]

Síndrome del ovario poliquístico

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ), exclusivo de las mujeres, se asocia a la aparición de muchos de los rasgos del síndrome metabólico, además de resistencia a la insulina, aunque parece que los familiares hombres de primer grado también tienen más resistencia a la insulina.[45] Las mujeres con SOPQ muestran un aumento de la prevalencia de alteración de la tolerancia a la glucosa, síndrome metabólico y diabetes en comparación con las mujeres sin este síndrome.[46] El SOPQ puede aumentar el riesgo de ECV independientemente de los factores de riesgo establecidos en las ancianas posmenopáusicas.[47] Además, en la Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) patrocinada por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) las mujeres posmenopáusicas con SOPQ tenían una supervivencia a los 5 años libre de episodios de ECV del 79%, en contraste con el 89% para las no afectadas por este síndrome.[47]

Amenorrea hipotalámica funcional

Hasta el 10% de las mujeres premenopáusicas tienen una disfunción ovárica demostrada y un porcentaje aún superior tienen una disfunción hormonal subclínica que puede incrementar el riesgo de ECV. La amenorrea hipotalámica funcional (AHF) es una causa de disfunción ovárica premenopáusica y se produce cuando aumenta la hormona liberadora de

booksmedicos.org

gonadotropina, lo que incrementa la hormona luteinizante con una frecuencia de pulsos que determina amenorrea e hipoestrogenemia. La AHF puede inducirse por factores de estrés psicológicos o por agresiones metabólicas, como la restricción de calorías o el ejercicio excesivo. En un amplio estudio de cohortes, las mujeres con irregularidades menstruales tenían un riesgo un 50% mayor de sufrir una CI mortal o no mortal en comparación con las mujeres que tenían ciclos menstruales regulares. Otros datos indican que la AHF se asocia a ateroesclerosis coronaria prematura en mujeres sometidas a una coronariografía y el uso de anticonceptivos orales puede ofrecer protección.[48] Por tanto, la amenorrea y las irregularidades del ciclo pueden aumentar el riesgo de ECV en mujeres, un tema que necesita más estudios.

Eclampsia, preeclampsia e hipertensión asociada al embarazo (v. también capítulo 13)

La hipertensión gestacional de cualquier tipo se asocia a un aumento del riesgo de hipertensión, nefropatía crónica, diabetes, accidente cerebrovascular y ECV (incluidos la IC y el IM).[49-51] Las mujeres con antecedentes de preeclampsia presentan aproximadamente el doble de riesgo de CI posterior, accidente cerebrovascular y episodios de tromboembolia venosa en los 5-10 años posteriores a la gestación.[52] La mediana de edad de las mujeres que sufren un accidente cerebrovascular es 50 años o menos, lo que indica que el riesgo de ECV se acelera incluso en las mujeres premenopáusicas y en las que cabría esperar un riesgo inferior porque están siendo seguidas y tratadas por los factores de riesgo de ECV.[53] A pesar de la asociación con un aumento de los episodios de ECV y la consideración de la gestación como una «prueba de estrés» para los episodios cardiovasculares futuros, algunas investigaciones indican que el riesgo de ECV se debe a los factores de riesgo compartidos previos a la gestación en lugar de a la influencia directa de cualquier trastorno hipertensivo ocurrido durante la gestación.[54] La actualización de las directrices basadas en la eficacia para la prevención de la ECV en mujeres del año 2011 recoge los antecedentes de preeclampsia o hipertensión inducida por la gestación como criterio de situación «de riesgo». Además, en las directrices del año 2014 para la prevención del accidente cerebrovascular en mujeres se dice que los trastornos hipertensivos de la gestación se asocian a un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular durante la gestación, inmediatamente después de la misma e incluso años después de la gestación responsable.[16]

Diabetes gestacional (v. también capítulo 13)

Los antecedentes de diabetes gestacional duplican el riesgo de diabetes en los 4 meses posteriores al parto y siguen siendo un factor de riesgo de diabetes y ECV durante toda la vida.[55] Las concentraciones de glucosa en ayunas de 121 mg/dl o superiores durante la gestación aumentan el riesgo de diabetes en el puerperio inicial hasta 21 veces.[56] La actualización de 2011 de las directrices

booksmedicos.org

basadas en la eficacia para la prevención de la ECV en mujeres incorporó los antecedentes de diabetes gestacional como criterio «de riesgo», lo que implica que es preciso prestar atención a los factores de riesgo cardiovascular y aplicar cambios terapéuticos en la forma de vida en estas pacientes durante toda la vida.

Tratamiento del cáncer de mama

Los recientes avances en el tratamiento del cáncer de mama han mejorado la supervivencia por esta enfermedad, pero aumentando el riesgo de ECV.[57] Los tratamientos del cáncer de mama se asocian a diversos grados de lesión cardiovascular directa en conjunto con cambios indirectos importantes de la forma de vida que también reducen las reservas cardiovasculares.[58] Aunque no está claro si el cáncer de mama en conjunto o los tratamientos específicos del mismo van a considerarse un factor de riesgo de ECV, este aspecto tiene cada vez más importancia en el tratamiento de las mujeres que sobreviven a este cáncer, dado que trabajos recientes indican un aumento del riesgo de ECV a los 7 años del diagnóstico del tumor.[57]

Hormonas reproductoras

Anticonceptivos orales

La AHA y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) han publicado directrices sobre la elegibilidad médica para el uso de anticonceptivos orales.[16,59] En la mayor parte de las mujeres, sanas y exentas de ECV y factores de riesgo cardiovascular, el uso de estrógenos y gestágenos combinados se asocia a un riesgo absoluto y relativo de ECV bajo.[60] Las pacientes fumadoras mayores de 35 años y que sufren una hipertensión no controlada, tienen antecedentes de enfermedad tromboembólica o antecedentes de CI presentan un nivel inaceptable de riesgo de ECV asociado a los anticonceptivos orales.[14,16]

Tratamiento hormonal de la menopausia

La mayor parte de los casos de ECV afectan a las mujeres tras la menopausia, en asociación a un aumento de la carga de los factores de riesgo de ECV establecidos.[61] Por este motivo se cree que el tratamiento hormonal posmenopáusico reduce el riesgo de ECV, idea apoyada por los datos de la observación. Sin embargo, ensayos aleatorizados como el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) I, el HERS II, la Women's Health Initiative (WHI) y el Raloxifene Use for The Heart (RUTH) han demostrado que ni el tratamiento hormonal ni los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) previenen los episodios de ECV primarios o secundarios. La actualización de 2011 de las directrices basadas en la eficacia para la prevención de la ECV en mujeres y las directrices de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

AHA para la prevención del accidente cerebrovascular indican que no se debería emplear el tratamiento hormonal sustitutivo o los MSRE para la prevención primaria o secundaria de la ECV y se consideran una intervención de clase III con un nivel de evidencia A.[10,16]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Evaluación de los riesgos de enfermedad cardiovascular en mujeres (v. también capítulo 1)

El estudio INTERHEART valoró la asociación de múltiples factores de riesgo con el riesgo de IM y comparó los riesgos relativos de su asociación según el género.[62] En este estudio se demostró que nueve factores eran responsables del 94% del riesgo atribuible en la población de IM agudo en mujeres y un 90% del riesgo en los hombres. Estos factores de riesgo son el cociente apolipoproteína B/apolipoproteína A-1, el tabaco, la hipertensión, la diabetes, la obesidad abdominal, los factores psicosociales (escala índice basada en la depresión, el estrés en casa o el trabajo, el estrés económico, los acontecimientos vitales y una escala de control), el consumo de frutas y verduras, el ejercicio y el consumo de alcohol. La potencia de la asociación fue parecida para ambos sexos en la mayor parte de los factores de riesgo, aunque la diabetes y los factores psicosociales se asociaron más con el riesgo de IM agudo en mujeres. Las opciones de estilos de vida, como el ejercicio, el consumo de frutas y verduras y el consumo modesto de alcohol, se asociaron a un mayor nivel de prevención del IM agudo en mujeres que en hombres (**fig. 12-2**).[62]

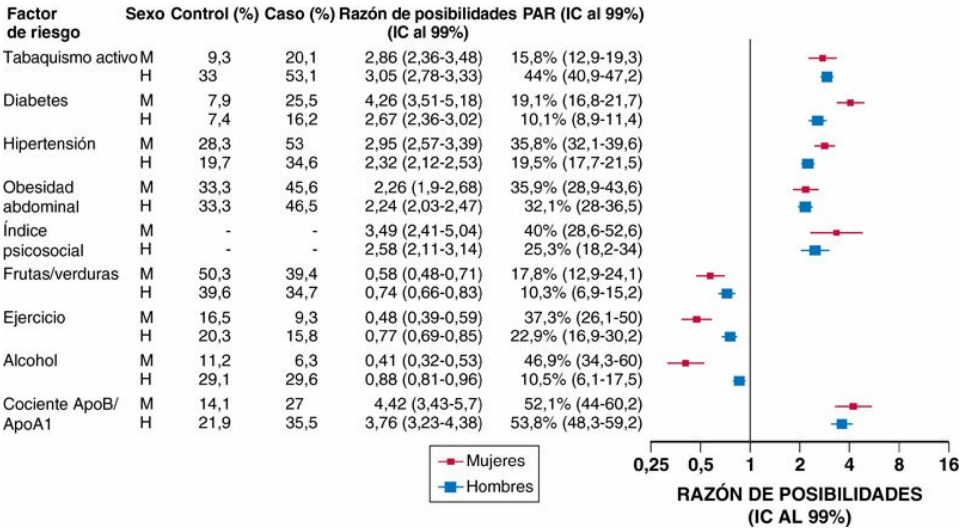


FIGURA 12-2 Riesgo relativo de los factores de riesgo cardíaco en hombres y mujeres del estudio INTERHEART. Comparación de casos-controles del riesgo relativo de infarto de miocardio según el género. (Tomado de Yusuf S, Hawken S, Ounpuu SD, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries [the INTERHEART study]: case-control study. Lancet 2004;364:937.)

La escala de riesgo de Framingham presenta varias limitaciones, sobre todo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en población no blanca y femenina.[63] A pesar de todo, fue la base para las directrices de 2011 basadas en la eficacia para la prevención de la ECV en mujeres, que utilizaban esta escala para estratificar a las mujeres en tres categorías: alto riesgo, de riesgo y riesgo óptimo y enfatizaba el riesgo de ECV a lo largo de la vida en mujeres.[10] La escala de riesgo de Reynolds calcula el riesgo en mujeres y hombres. Incluye la CRPas y los antecedentes familiares como factores de riesgo y considera los accidentes cerebrovasculares como variable de pronóstico. La «SCORE» europea (evaluación sistemática del riesgo coronario) incluye la variabilidad geográfica en los países europeos como medida de calibración. Las directrices del ACC/AHA de 2013 sobre el tratamiento de la colesterolemia para reducir el riesgo cardiovascular por ateroesclerosis (ECVAE) en adultos ofrecen una nueva escala de riesgo que se obtuvo a partir de estudios de población en los que participaron hombres y mujeres de raza blanca y negra.[9]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Enfermedades cardiovasculares específicas en mujeres

Cardiopatía isquémica en mujeres

Ambos sexos pueden presentar los síntomas típicos de isquemia miocárdica, sobre todo de IM. Sin embargo, pueden existir diferencias en la percepción de los síntomas en función del sexo, de forma que más mujeres refieren síntomas que se catalogan como «atípicos».[64] En un análisis de 69 estudios sobre síntomas en pacientes que debutan con un síndrome coronario agudo (SCA), la ausencia de dolor o molestias torácicas fue descrita con más frecuencia en las mujeres que en los hombres (37 frente al 27%).[65] Los datos del Registro Nacional sobre Infarto de Miocardio demuestran que las mujeres tienen más probabilidad de presentar un IM sin ausencia total de dolor torácico que los hombres (42 frente al 31%, $P < 0{,}001$), sobre todo las mujeres más jóvenes, que tienen la máxima mortalidad hospitalaria.[66] La ausencia de dolor torácico y las diferencias de mortalidad hospitalaria se atenúan con la edad. En muchas mujeres los síntomas pueden resultar inespecíficos o menos graves e incluir disnea; dolor o molestias en otras regiones corporales, como el brazo, el hombro, la parte media de la espalda, la mandíbula o el epigastrio; indigestión; náuseas o vómitos; sudoración; mareo o inestabilidad o síncope; fatiga; debilidad generalizada, o palpitaciones.[64]

La Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), patrocinada por los NIH-NHBLI, recogió información detallada sobre los síntomas en mujeres, incluidos los síntomas isquémicos.[67] Este estudio confirmó más síntomas atípicos y una mayor frecuencia de síntomas en reposo, además de los relacionados con el estrés.[67] Esta presentación clínica inespecífica dificulta la evaluación de los síntomas y la estimación exacta de la probabilidad de EAC en mujeres. Las evidencias sobre la presentación «típica» de los síntomas de dolor torácico y su relación con la probabilidad de CI y/o EAC obstructiva fueron obtenidas principalmente en población masculina.

Diagnóstico de la cardiopatía isquémica

La presentación más atípica en las mujeres dificulta mucho la evaluación diagnóstica de los síntomas y determina que con más frecuencia sean derivadas para realizar pruebas diagnósticas que permitan mejorar la precisión de la estimación de la probabilidad de la CI. La clasificación del riesgo de CI en las mujeres se refiere exclusivamente a aquellas que consultan por sospecha de una EAC con molestias torácicas o algún equivalente isquémico, incluida una disnea excesiva.[68] En sentido amplio, las mujeres premenopáusicas sintomáticas deberían considerarse de bajo riesgo. Las mujeres sintomáticas en la quinta década de la vida deben considerarse como

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de riesgo bajo a intermedio de CI si pueden realizar las actividades de la vida diaria (AVD) habituales. Cuando exista un compromiso para la realización de las AVD habituales, se debería aumentar la categoría del riesgo de las pacientes de 50 años hasta el nivel intermedio. Las mujeres en su séptima década de la vida suelen considerarse de riesgo intermedio y las de 70 años en adelante ya se clasifican como de riesgo alto. Según la declaración de consenso para las pruebas no invasivas en la evaluación clínica de las mujeres con sospecha de CI de 2014, las mujeres con bajo riesgo de CI no se consideran candidatas para la evaluación diagnóstica; en algunos casos excepcionales la prueba recomendada es el electrocardiograma (ECG) de esfuerzo habitual.[68] Las mujeres de riesgo intermedio-bajo o intermedio se consideran candidatas a un ECG de esfuerzo si tienen una capacidad funcional estimada de 5 MET o superior. Las mujeres de riesgo intermedio-alto de CI con una alteración en el ECG de 12 derivaciones en reposo deberían someterse a pruebas de imagen no invasivas para la detección de EAC, incluidos los estudios de imagen de perfusión miocárdica (IPM) mediante estrés farmacológico, la ecocardiografía, la resonancia magnética cardiovascular (RMC) o la angiografía por tomografía computarizada coronaria (ATCC). Las mujeres de alto riesgo de CI con síntomas estables pueden ser derivadas para realizar técnicas de imagen de esfuerzo que permitan una valoración funcional de la carga isquémica y orientar los tratamientos antiisquémicos tras la prueba (**fig. 12-3**).[68]

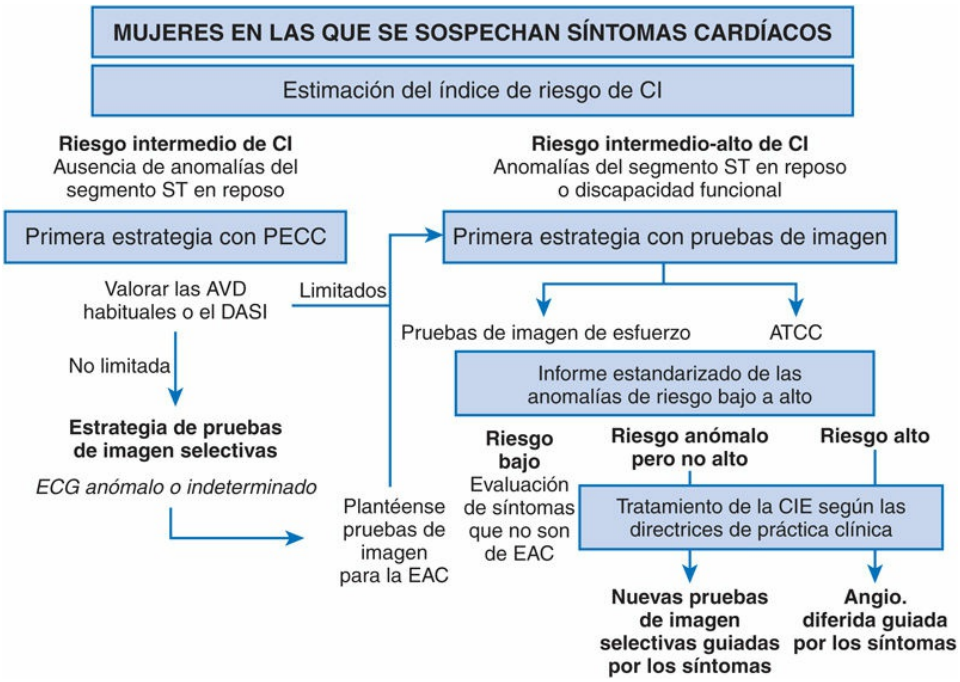


FIGURA 12-3 Evaluación diagnóstica de las mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica *(CI)* y riesgo intermedio o intermedio alto de CI. *Angio.,* angiografía; *ATCC,* angiografía con tomografía computarizada coronaria; *AVD,* actividades de la vida diaria; *CIE,* cardiopatía isquémica estable; *DASI*, Duke Activity Status Index; *PECC,* prueba de esfuerzo en cinta continua. (Tomado de Mieres J, Gulati M, Bairey Merz N, et al. Role of noninvasive testing in the clinical

booksmedicos.org

booksmedicos.org

evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation 2014;130(4):350-79.)

Estas directrices ponen énfasis en la utilidad de la prueba de esfuerzo tradicional sin técnicas de imagen como prueba de elección inicial en las mujeres con un ECG normal que pueden practicar ejercicio. A menudo se ha considerado que el ECG de esfuerzo es menos útil en las mujeres por la mayor frecuencia de falsos positivos. Esta menor precisión de la respuesta del ECG al esfuerzo en las mujeres se ha explicado por la aparición más frecuente de cambios de la onda ST-T en reposo, el menor voltaje del ECG y factores hormonales, como los estrógenos endógenos en las mujeres premenopáusicas y el tratamiento hormonal sustitutivo en las mujeres posmenopáusicas.[69] La sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de EAC obstructiva en las mujeres oscila entre el 31-71 y el 66-86%, respectivamente.[70] Aunque la depresión del segmento ST con el esfuerzo puede ser menos diagnóstica de EAC obstructiva en las mujeres dada la menor sensibilidad de la prueba, un resultado negativo de la prueba de ECG de esfuerzo tiene una utilidad diagnóstica importante. Aunque el valor predictivo positivo de la depresión del segmento ST en la prueba de esfuerzo en las mujeres es significativamente menor que en los hombres (47 frente al 77%; $P < 0,05$), el valor predictivo negativo de la depresión del segmento ST en las mujeres sintomáticas fue parecido al de hombres (78 frente al 81%).[71] Además, un ECG de esfuerzo muy patológico con cambios del segmento ST de 2 mm o más, sobre todo cuando aparecen con bajas cargas de trabajo (< 5 MET) o persisten más de 5 min de recuperación, se asocia a una elevada probabilidad de EAC obstructiva en ambos sexos. Una mujer con una prueba de ECG de esfuerzo y una capacidad de realizar ejercicio normal mostrará una supervivencia libre de episodios excelente con un bajo riesgo de EAC obstructiva.[70] Además, el ensayo What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) demostró que el valor pronóstico del ECG de esfuerzo no es distinto al de la prueba de IPM de esfuerzo. En este estudio se asignaron aleatoriamente 824 mujeres sintomáticas con una capacidad funcional estimada de 5 MET o más y sospecha de EAC a someterse a un ECG de esfuerzo o a una prueba de esfuerzo con IPM de esfuerzo, y se midieron los episodios de EAC graves en los dos años siguientes como variable de resultado.[72] Los resultados indicaron que las mujeres con capacidad funcional que consultaron para valoración de síntomas de dolor torácico tenían un pronóstico a los 2 años similar independientemente de que se realizaran un ECG o una IPM de esfuerzo ($P = 0,59$). Este ensayo demostró que el resultado del ECG de esfuerzo llevó a realizar una evaluación de seguimiento mediante IPM de esfuerzo casi en 1 de cada 5 mujeres, y este resultado apoya la estrategia de realizar primero el ECG y limitar las pruebas de imagen de esfuerzo para aquellas pacientes con hallazgos indeterminados o anormales en el ECG.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Siempre que se realicen técnicas de imagen en las mujeres, se debe tener en consideración la intensidad de la exposición a la radiación. Muchas técnicas diagnósticas cardíacas, como la IPM de estrés, la ATCC y la coronariografía, exponen a las pacientes a radiación ionizante. En las mujeres cuyo beneficio por la detección del riesgo de CI supere con mucho el pequeño riesgo estimado de cáncer tras la exposición, la exposición a la radiación no debería ser un problema para el médico que toma decisiones.[73] En todas las demás mujeres, sobre todo las premenopáusicas de bajo riesgo, se deberían elegir pruebas alternativas sin exposición a la radiación (es decir, ECG de esfuerzo) o no emplear ninguna prueba. El Council for Radiation Protection and Measurement ha destacado algunos principios clave para orientar la derivación de las pacientes para la realización de IPM, ATCC y coronariografía, que deben incluir la justificación del uso, la optimización de la reducción de la dosis y una base de conocimientos adecuada para orientar el uso.[74] Seguir las directrices y cumplir los criterios de uso adecuado de la ACC permiten limitar la exposición a la radiación y reducir los riesgos de sufrir cáncer por la misma en la población.[75,76]

Más allá de la enfermedad arterial coronaria obstructiva en mujeres: la paradoja de la cardiopatía isquémica en mujeres

Los pacientes con signos y síntomas de CI tienen diferencias paradójicas entre sexos. Las mujeres tienen menos EAC obstructiva anatómica y conservan relativamente más la función ventricular izquierda a pesar de tener una frecuencia de isquemia miocárdica y mortalidad superior a los hombres, incluso cuando se controla la edad.[67,77] Los datos de la WISE y otros estudios indican una reactividad coronaria adversa,[78] disfunción microvascular[79] y erosión de la placa/microembolia distal[80] como factores que contribuyen a la fisiopatología de la isquemia miocárdica en las mujeres. Por eso, el conocimiento que supera la descripción anatómica de la EAC obstructiva puede aportar importantes datos para la detección de la isquemia miocárdica y el tratamiento de las mujeres. Por estos motivos, el término *cardiopatía isquémica* resulta más útil que hablar de EAC cuando se analiza la CI y sus variantes en las mujeres.

Tratamiento de la cardiopatía isquémica

Síndrome coronario agudo y angina

El tratamiento médico óptimo de las mujeres con CI no es distinto del que se emplea en los hombres, según las directrices no dependientes del sexo del ACC/AHA para el IM con y sin elevación de ST y la angina crónica.[81,82] A pesar de todo, las mujeres suelen recibir un tratamiento médico menos intensivo y menos asesoramiento sobre la forma de vida, lo que acaba determinando el pronóstico.[83,84] Además de las diferencias en el tratamiento médico, existen diferencias entre ambos sexos en el uso del cateterismo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cardíaco y la revascularización y en el momento en que se realizan estas intervenciones, que se asocian a un peor resultado en las mujeres que ya han tenido un SCA o IM.[83] A pesar de la reciente evaluación del cumplimiento de las directrices de tratamiento del IM con elevación del segmento ST, siguen existiendo significativas diferencias entre ambos sexos en la agresividad del tratamiento, con influencia en la mortalidad de las mujeres. Según los datos del proyecto «Get With the Guidelines» sobre 31.555 mujeres y hombres con IM con elevación del segmento ST, las mujeres más jóvenes (≤ 45 años) y más mayores (> 45 años) tenían menos probabilidad de recibir inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) en el momento del alta, de recibir terapia hipolipidemiante, de tener una presión arterial de menos de 140/90 mmHg en el momento del alta o de que se les implante una endoprótesis, y menos mujeres son tratadas en un tiempo puerta-balón de 90 min o menos o puerta-trombólisis de 30 min o menos. No se observaron diferencias en el uso de balón de contrapulsación intraaórtico (P = 0,99) o de dispositivo de asistencia ventricular izquierda (P = 0,36) entre las mujeres y los hombres más jóvenes. Todas las mujeres presentaron una mortalidad hospitalaria significativamente mayor y estancias más prolongadas, pero las mujeres de mayor edad tenían menos probabilidades de recibir inhibidores de la ECA al alta, de registrar niveles de LDL durante la hospitalización, de recibir asesoramiento sobre la rehabilitación o el control del peso, y recibieron menos tratamiento con β-bloqueantes en las primeras 24 h desde el ingreso, y también fue menor la probabilidad de que al alta se les pautara tratamiento con clopidogrel, ácido acetilsalicílico o β-bloqueantes. Se demostró una interacción significativa entre la edad y el sexo (P = 0,03) para la mortalidad hospitalaria, de forma que la diferencia entre los sexos fue mayor para los pacientes de menor edad. Se encontró una interacción parecida para el tiempo puerta-trombólisis, de forma que el retraso fue máximo en las mujeres más jóvenes (razón de posibilidades [OR, *odds ratio*] de retraso > 30 min en mujeres frente a hombres, 1,73; intervalo de confianza [IC] al 95% en los pacientes más jóvenes, 1,21-2,45 frente a 1,08; IC al 95% en los pacientes más ancianos 1-1,18; P para la interacción = 0,003), de forma que fueron significativamente menos las mujeres de 45 años o menos que cumplieron el objetivo ingreso-trombólisis de 30 min o menos.[85]

Existen también diferencias entre los sexos en relación con las estrategias invasivas para el SCA en función de la presencia o ausencia de biomarcadores. En un metaanálisis sobre ocho ensayos clínicos sobre SCA, una estrategia invasiva logró reducir la variable de resultado compuesta de muerte, IM o repetición del SCA en ambos sexos, pero resultó más beneficiosa en mujeres con biomarcadores positivos (reducción del riesgo del 33%), a diferencia de las mujeres con biomarcadores negativos, en las que una estrategia invasiva no se asoció a una reducción significativa de la variable de resultado compuesta.[86] Los hombres no presentaron estas diferencias en función de los biomarcadores. Las mujeres también tienen una mortalidad

booksmedicos.org

booksmedicos.org

superior a los hombres cuando se realiza una intervención coronaria percutánea (ICP) tras un IM con o sin elevación del segmento ST.[87] Por el contrario, se ha demostrado que la fibrinólisis ha reducido la mortalidad o los IM no mortal a los 30 días en las mujeres en comparación con los hombres tratados con enoxaparina frente a heparina no fraccionada, lo que sugiere que los tratamientos específicos pueden influir de forma beneficiosa sobre el pronóstico en las mujeres.[88]

Los estudios demuestran un aumento del riesgo de hemorragia en las mujeres sometidas a una ICP que reciben inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.[89] En un metaanálisis sobre poblaciones con SCA, los hombres se beneficiaron con este tratamiento de inhibidores, pero en las mujeres causaron más daño.[90] A pesar de todo, las mujeres con elevación de la troponina de alto riesgo sí se beneficiaron de este tratamiento. Estudios previos han sugerido que el aumento del riesgo de sangrado en las mujeres se debe al tamaño corporal y la función renal y los estudios indican que estas diferencias entre sexos en la frecuencia de hemorragia desaparecen cuando se ajustan las dosis en función de la edad y la función renal.[89]

Sigue existiendo un patrón persistente de mortalidad más alta con peor pronóstico cardiovascular en las mujeres con CI frente a los hombres.[83] Esto se puede explicar principalmente por el uso subóptimo del tratamiento recomendado en las mujeres de riesgo, a pesar de las evidencias de que un uso del tratamiento recomendado tras el SCA reduce la diferencia de mortalidad en las mujeres y que el tratamiento médico intensivo del SCA y la angina crónica beneficia a ambos sexos por igual.[91,92]

Además, las mujeres con un SCA tienen más probabilidad que los hombres de tener una angiografía «normal» o no presentar una EAC obstructiva. La CI de «patrón femenino» caracterizada por una carga relativamente menor de EAC obstructiva y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada representa un síndrome específico, que explica que las mujeres sean peor reconocidas y menos tratadas que los hombres con una CI.[93] El National Cardiovascular Data Registry demostró que la probabilidad de EAC obstructiva era un 50% inferior en las mujeres sometidas a una coronariografía que en los hombres.[77] Otros registros de SCA han demostrado una mayor frecuencia de EAC no obstructiva en las mujeres que en los hombres (10-25% en mujeres frente al 6-10% en hombres).[94] En los pacientes con un SCA, las arterias coronarias «normales» no indican un pronóstico benigno.[94] Dado que cada año se producen 1,4 millones de episodios de SCA, de los cuales 600.000 afectan a mujeres, cabe esperar que entre 60.000 y 150.000 mujeres tengan un SCA y una EAC no obstructiva. A pesar de tener menos EAC obstructiva, el pronóstico de las mujeres tras un SCA es peor, sobre todo en las mujeres jóvenes.[95] Aunque este peor pronóstico de las mujeres se ha explicado por la mayor edad y el aumento de la comorbilidad,[67] además de una infrautilización de los medicamentos y tratamientos que pueden salvar la vida,[96] siguen existiendo diferencias entre

booksmedicos.org

los sexos incluso cuando se controlan estas variables.[97] Dado que las mujeres han estado infrarrepresentadas en los ensayos aleatorizados controlados sobre SCA e IM agudo, nuestros conocimientos específicos para el sexo sobre el tratamiento en este grupo de trastornos son limitados. A pesar de todo, el estudio Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) demostró que 1 de cada 8 mujeres jóvenes (< 55 años) que presentaron un IM agudo quedaron dentro de la categoría no clasificada al usar los sistemas de clasificación actuales para el IM agudo (**tabla 12-1A**) y estos investigadores propusieron por este motivo un nuevo sistema de clasificación para el IM agudo (**tabla 12-1B**).[98]

Tabla 12-1A

Desarrollo de la taxonomía: clasificación según la tercera definición global de infarto de miocardio

TERCERA DEFINICIÓN UNIVERSAL DE INFARTO DE MIOCARDIO	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN DE PACIENTES VIRGO (N)
Tipo I	Rotura, ulceración, fisurado, erosión de la placa, disección con el consiguiente trombo*	504
Tipo 2	Trastorno distinto de la EAC que contribuye al desequilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio y sus necesidades*	40
Tipo 3	Muerte cardíaca con síntomas sugestivos de isquemia	Excluidos
Tipo 4a	En relación con intervención coronaria percutánea	Excluidos
Tipo 4b	Trombosis de la endoprótesis	2
Tipo 5	En relación con injerto de derivación arterial coronaria	Excluidos
No clasificados		54*

VIRGO, Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients.

* De 54 pacientes no clasificados, 51 eran mujeres.

Tomado de Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, et al: The Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) Classification System: A Taxonomy for Young Women with Acute Myocardial Infarction. Circulation 2015;132:1710-18.

Tabla 12-1B

Sistema de clasificación VIRGO de los pacientes con infarto de miocardio

Clase I: lesión responsable mediada por placa

Las lesiones responsables aluden a la obstrucción completa (o casi) de un vaso epicárdico principal, posiblemente como consecuencia de la rotura, fisura o ulceración de la placa. Las lesiones responsables se suelen tratan mediante ICP o IDAC, con o sin trombectomía salvo que existan evidencias de resolución espontánea (p. ej., opacidad residual, tinción con contraste). Además, puede que alguna de las lesiones responsables no sean susceptibles de revascularización por el tamaño del vaso o la localización de la lesión

booksmedicos.org

Clase IIa: EAC obstructiva con evidencia de desajuste entre el aporte y la demanda*

La estenosis máxima de cualquiera de los vasos epicárdicos principales es > 50%, aunque no se identifica ninguna lesión responsable. Cualquier agresión adicional está implicada porque produce un desajuste entre el aporte y/o la demanda de oxígeno del miocardio

Clase IIb: EAC obstructiva *sin* evidencia de desajuste entre el aporte y la demanda*

La estenosis máxima de cualquiera de los vasos epicárdicos principales es > 50%, aunque no se identifica ninguna lesión responsable; ausencia de evidencia clínica de desajuste entre el aporte y la demanda de oxígeno

Clase IIIa: EAC no obstructiva con evidencia de desajuste entre el aporte y la demanda*

La estenosis máxima de cualquiera de los vasos epicárdicos principales es < 50%, aunque no se identifica ninguna lesión responsable. Cualquier agresión adicional está implicada porque produce un desajuste entre el aporte y/o la demanda de oxígeno del miocardio

Clase IIIb: EAC no obstructiva *sin* evidencia de desajuste entre el aporte y la demanda

La estenosis máxima de cualquiera de los vasos epicárdicos principales es < 50%, aunque no se identifica ninguna lesión responsable; ausencia de evidencia clínica de desajuste entre el aporte y la demanda de oxígeno

Clase IV: otros mecanismos fisiopatológicos distintos de la ateroesclerosis

Mecanismo fisiopatológico distinto identificado con una certeza probable o total, incluidos vasoespasmo, disección, embolia

Clase V: indeterminada

La presentación se ajusta a dos o más de las clases anteriores (p. ej., angioplastia previa sin enfermedad arterial coronaria obstructiva en el momento de presentación); amputación distal de los vasos sin descripción del grado de estenosis o certeza sobre la existencia de una oclusión aguda

EAC, enfermedad arterial coronaria; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IDAC,* injerto de derivación arterial coronaria; *VIRGO,* Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients.

* La evidencia clínica que sugiere un desajuste entre la demanda-aporte de oxígeno del miocardio incluye una presión arterial sistólica > 180 mmHg o < 90 mmHg; una presión arterial diastólica > 100 mmHg; una frecuencia cardíaca > 120 latidos/min; fibrilación/aleteo auricular; taquicardia/fibrilación ventricular; enfermedad grave (neumonía, exacerbación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, traumatismos, insuficiencia renal aguda, accidente cerebrovascular, hemorragia digestiva grave, anemia, sepsis, complicaciones quirúrgicas, cualquier fractura, estado hiperglucémico hiperosmolar, cetoacidosis diabética); otros (cirugía, hipoglucemia, convulsiones, insuficiencia hepática aguda, colitis por *Clostridium difficile,* pielonefritis).

Tomado de Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, et al: The Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) Classification System: A Taxonomy for Young Women With Acute Myocardial Infarction. Circulation 2015;132:1710-18.

Cada vez se reconocen más casos de IM en los pacientes sin una EAC obstructiva, proceso que actualmente se llama infarto de miocardio con arterias coronarias no obstruidas (IMACNO).[99] El IMACNO es más frecuente en las mujeres, sobre todo jóvenes. Aunque la hiperlipidemia puede ser menos frecuente, es habitual encontrar otros factores de riesgo de ECV tradicionales. Parece que la mortalidad por todas las causas es menor en el IMACNO en comparación con el IM con una EAC obstructiva, pero sigue siendo importante (mortalidad hospitalaria, 1,1 frente al 3,2%; $P = 0{,}001$;

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mortalidad a los 12 meses, 6,7 frente al 3,5%; *P*= 0,003).[99] Existen múltiples causas posibles del IMACNO, entre las que se encuentran, aunque no de forma exclusiva, la isquemia subendocárdica (enfermedad microvascular coronaria), la miocarditis, el vasoespasmo coronario, la miocardiopatía de *takotsubo,* la miocardiopatía hipertrófica y la disección espontánea de la arteria coronaria. De momento el diagnóstico exige pruebas adicionales y estudios de imagen para determinar la causa. Las directrices actuales para el IM con y sin elevación del segmento ST no son distintas según el sexo y por ahora no existen estudios que apoyen la utilidad de tratamientos específicos para el IMACNO; por eso, los esfuerzos para mejorar la aplicación de las directrices en la práctica podrían mejorar el pronóstico del IM y la CI en mujeres.[81,82,100,101]

Cardiopatía isquémica no obstructiva

Las mujeres con cualquier síntoma sugestivo de isquemia miocárdica tienen una probabilidad de EAC obstructiva inferior a la de los hombres. El estudio WISE demostró que un 57% de las mujeres con síntomas y signos de isquemia no tenían una EAC obstructiva en la coronariografía.[102] Más de la mitad de las mujeres sin una EAC obstructiva seguirán teniendo signos y síntomas de isquemia miocárdica, sufrirán ingresos hospitalarios repetidos y serán sometidas a coronariografías.[103] Los datos de la WISE indican que las mujeres con dolor torácico sin una EAC obstructiva presentan una mortalidad más alta y más episodios cardiovasculares negativos que las mujeres asintomáticas, lo que confirma que el pronóstico de las mujeres con signos y síntomas de isquemia no es benigno, aunque no exista un EAC obstructiva y las arterias coronarias sean «normales» (**fig. 12-4**).[104]

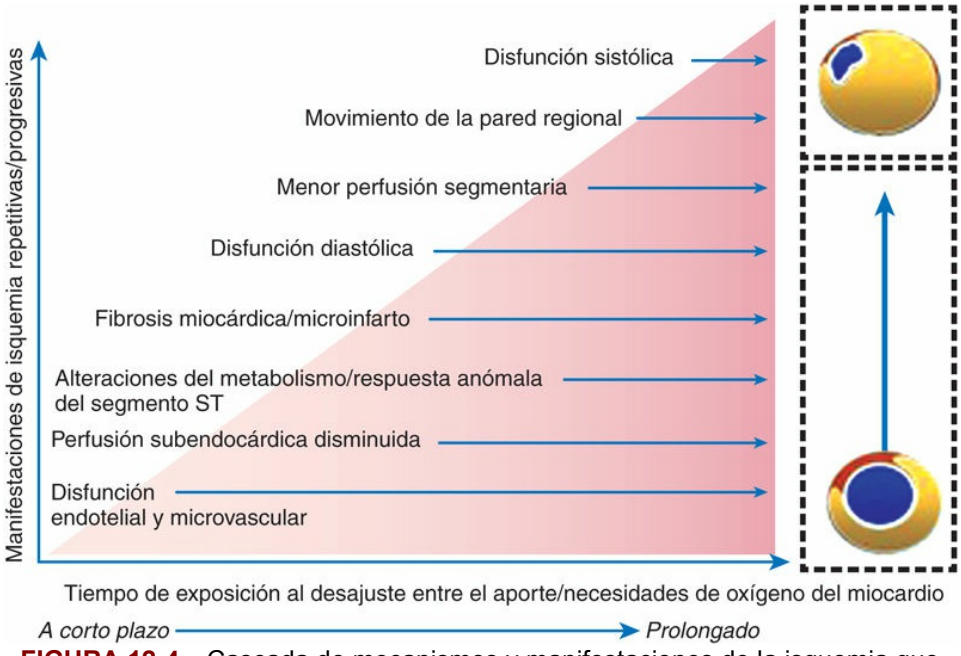


FIGURA 12-4 Cascada de mecanismos y manifestaciones de la isquemia que

booksmedicos.org

booksmedicos.org

influyen sobre el riesgo de CI en mujeres.

Angina microvascular

La disfunción coronaria microvascular puede producir una CI sin EAC obstructiva. Parece que es más prevalente en las mujeres que en los hombres, posiblemente por la acumulación de factores de riesgo y las alteraciones hormonales, lo que puede contribuir a la elevada frecuencia de síntomas paradójicos (atípicos) de isquemia y el mal pronóstico en las mujeres (**fig. 12-5**). Denominado previamente «síndrome cardíaco X» y caracterizado por signos y síntomas de isquemia sin EAC obstructiva, durante mucho tiempo se ha considerado más prevalente en las mujeres. El estudio WISE ha demostrado que al menos la mitad de las pacientes con síndrome coronario X tienen una disfunción microvascular coronaria, que condiciona el mal pronóstico de la CI.[105] La **figura 12-5** muestra un modelo hipotético de la angina microvascular en las mujeres. Este modelo explica por qué los abordajes actuales para la detección de las lesiones coronarias obstructivas focales resultan menos eficaces en las mujeres con una prevalencia más alta de EAC no obstructiva. Se produce una reactividad anormal de las coronarias en presencia de un ateroma vulnerable a la inestabilidad clínica y una mayor progresión de la enfermedad. Por este motivo la identificación de un ateroma no obstructivo puede aportar una información sobre un riesgo mayor en mujeres. Un modelo de trabajo incorpora esta fisiopatología específica para mujeres de la CI (**v. fig. 12-5**). Aunque no se comprende por completo la relación entre la disfunción microvascular coronaria y la ateroesclerosis epicárdica, una hipótesis importante es que se trata de un único proceso patológico, en el que la respuesta frente a la lesión de la íntima puede variar en función de las diferencias entre sexos en el remodelado y la reactividad vascular.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

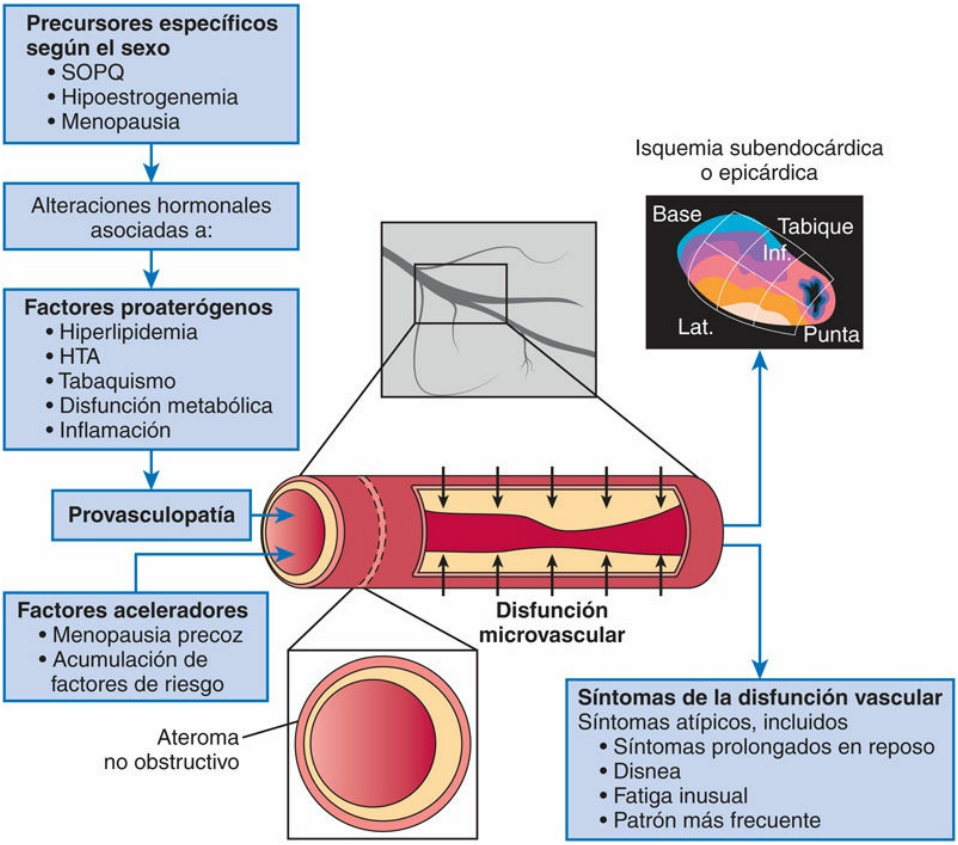


FIGURA 12-5 Modelo de angina microvascular en las mujeres. *HTA,* hipertensión; *SOPQ,* síndrome del ovario poliquístico.

Miocardiopatía de *takotsubo*

La miocardiopatía de *takotsubo* se debe sospechar en las mujeres dentro del diagnóstico diferencial del SCA.[106] Otros nombres de este síndrome son el síndrome de la balonización ventricular transitoria, el síndrome de la balonización apical del ventrículo izquierdo, la miocardiopatía inducida por estrés, la miocardiopatía ampular y el síndrome del corazón roto. Se estima que el 1-2% de los pacientes con SCA tienen este tipo de miocardiopatía y las mujeres representan más del 90% de los casos (sobre todo las posmenopáusicas).[106]

Cirugía para injerto de derivación arterial coronaria y valvular

La cirugía para injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) es una intervención frecuente para el tratamiento de la EAC obstructiva en mujeres y hombres de EE. UU. Las mujeres representan aproximadamente el 25% de todos los IDAC realizadas cada año.[1] La morbilidad y mortalidad perioperatoria del IDAC es más elevada en las mujeres que en los hombres, lo que se explica típicamente por diferencias basales en la edad, los factores de riesgo, la comorbilidad y la disfunción del ventrículo izquierdo.[107] Las mujeres sufren más depresión postoperatoria y tienen una peor calidad de vida al año del IDAC,[108] aunque puede que esto se explique por un sesgo de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

notificación en relación con el sexo. Cuando se realiza un IDAC sin bomba extracorpórea, el pronóstico es más favorable en la mujer. Un amplio estudio sobre 12.812 pacientes con un IDAC aislado consecutivos, entre 1997 y 2006, demostró que la mortalidad quirúrgica de las mujeres operadas sin circulación extracorpórea fue inferior a la de las sometidas a un IDAC tradicional (OR, 2,07; $P = 0,005$).[109]

No existen recomendaciones específicas según el sexo para la cardiopatía valvular y la cirugía valvular, aunque existen datos de pronóstico específicos tras la misma. Una amplia serie de 2.255 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de la válvula aórtica (RVA) de Canadá encontró una edad media superior en las mujeres que en los hombres (68,3 ± 12,3 frente a 64,3 ± 14,1 años).[110] La probabilidad de que las mujeres recibieran una válvula mecánica o biológica fue parecida en esta serie. Aunque las mujeres tenían más accidentes cerebrovasculares tras el RVA, presentaron menos reintervenciones y su supervivencia a largo plazo fue mejor que en los hombres.[110] Los resultados de la base de datos de cirugía cardíaca de Massachusetts desde 2000 a 2008 indican que en las mujeres y los hombres sometidos a un RVA (aislado o con un IDAC) no se encuentran diferencias en la mortalidad a los 30 días o al año entre ambos sexos.[111] La frecuencia de accidentes cerebrovasculares postoperatorios fue superior también en las mujeres (3% en mujeres frente al 2,2% en hombres; $P = 0,31$); la frecuencia de IM y septicemia postoperatorios fue mayor en hombres (IM, 10,9% en mujeres frente al 13,6% en hombres; $P = 0,001$; septicemia 1,2% en mujeres frente al 2% en hombres; $P = 0,009$). Un estudio sobre 641 pacientes de dos grandes centros canadienses indicó que el sexo femenino se asociaba a mejores supervivencias a corto y largo plazo tras la intervención transcatéter sobre la válvula aórtica (TAVI, *transcatheter aortic valve intervention*), aunque las mujeres sufrieron más complicaciones ilíacas (9% en mujeres frente al 2,5% en hombres; $P = 0,03$).[112] En el estudio PARTNER sobre pacientes con estenosis aórtica grave de alto riesgo o inoperables (1.220 mujeres y 1.339 hombres), las mujeres tuvieron una frecuencia menor de nefropatía, tabaquismo, hiperlipidemia y diabetes, aunque el riesgo de mortalidad fue superior al de los hombres. Aunque la frecuencia de complicaciones vasculares y hemorrágicas mayores fue superior en las mujeres, la mortalidad al año tras la TAVI fue inferior en ellas a la descrita en los hombres (19 frente al 25,6%; $P < 0,001$).[113] En la cirugía de reemplazo de la válvula mitral las mujeres tienen una supervivencia a largo plazo mejor que los hombres, independientemente del tipo de válvula utilizada (mecánica o biológica).[110] Recientes datos sobre la reparación de la válvula mitral transcatéter (TMVR, *transcatheter mitral valve repair*) mediante MitraClip no han encontrado diferencias entre los sexos en la frecuencia de reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca, pero la supervivencia a largo plazo fue mejor en las mujeres.[114]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Enfermedad arterial periférica en mujeres

La prevalencia de la enfermedad arterial periférica (EAP) es elevada en las mujeres de EE. UU. Aumenta con la edad y oscila entre un 2% a los 40 años y hasta un 25% a los 80 o más.[115] La incidencia de EAP en los pacientes con una nefropatía crónica muestran importantes diferencias según el sexo, de forma que las mujeres tienen un riesgo ajustado de EAP 1,53 veces superior que los hombres según los datos de la cohorte de insuficiencia renal crónica ($P <$ 0,001).[116] A pesar de la prevalencia de EAP, es el factor de riesgo y la variante de ECV del que se tiene menos conciencia, dado que 3 de cada 4 norteamericanos no tiene conciencia de la EAP.[117] La EAP de la extremidad inferior se asocia a una morbilidad y mortalidad y un coste sanitario parecido a la CI y el accidente cerebrovascular isquémico.[118] Es posible evaluar la EAP con el índice tobillo-brazo (ITB); la EAP se puede diagnosticar cuando el ITB es inferior a 0,9.

Los síntomas de la EAP son distintos según el sexo. Las mujeres con EAP no tienen el síntoma clásico de claudicación intermitente e incluso pueden estar asintomáticas. Igual que sucede con otras ECV, parece que existe una prolongada «fase latente» que puede progresar con el tiempo. Esto se demostró en el Women's Health and Aging Study (WHAS) sobre 933 mujeres de 65 años o más discapacitadas, de las que 328 (35%) mostraron un ITB inferior a 0,9 y un 63% de ellas no presentaron síntomas de cansancio en las piernas.[119] La frecuencia de EAP asintomática parece el doble en las mujeres que en los hombres.[120]

A pesar de que existen menos síntomas por la EAP, cuando se establece este diagnóstico, parece que las mujeres tienen más alteraciones funcionales por la enfermedad que los hombres. En una cohorte de 560 pacientes con EAP y claudicación intermitente, la distancia recorrida en cinta continua hasta la aparición de claudicación fue un 33% menor y la distancia recorrida fue un 23% menor en las mujeres que en los hombres.[121]

Aunque las mujeres tienen más alteraciones de la capacidad funcional, los hombres con una isquemia crítica del miembro tuvieron una probabilidad de someterse a una revascularización doble que las mujeres según un estudio.[122] A pesar de todo, un trabajo del mismo centro no ha demostrado recientemente diferencias entre sexos en la frecuencia de revascularización en los pacientes con una EAP,[123] a diferencia de otros registros contemporáneos.[124] Múltiples estudios han descrito una supervivencia libre de amputación parecida tras la revascularización por EAP en ambos sexos, pero en los diabéticos con EAP, la frecuencia de amputación parece inferior en las mujeres.[125] Las diferencias de supervivencia tras la revascularización por una EAP de la extremidad inferior han sido inconstantes, pero la influencia del sexo se suele confundir por la morbilidad, la edad y factores propios de la intervención, que condicionan la mortalidad perioperatoria. El A Call to Action: Women and Peripheral Artery Disease: A Scientific

booksmedicos.org

Statement from the American Heart Association de 2012 ha evaluado la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la EAP en las mujeres.[115]

Existen diferencias entre los sexos en otras variantes de EAP. La enfermedad arterial mesentérica es mucho más frecuente en las mujeres y un 70% de los episodios de isquemia intestinal crónica afectan a las mujeres y dos tercios de las presentaciones agudas ocurren en mujeres ancianas.[115] La estenosis de la arteria renal y los aneurismas de la aorta abdominal son más frecuentes en hombres que en mujeres. Dado que los aneurismas de aorta abdominal se asocian a menor mortalidad en las mujeres, no se recomienda su detección selectiva en pacientes asintomáticas, a diferencia de lo que sucede en los hombres.[126]

Insuficiencia cardíaca en mujeres

La insuficiencia cardíaca (IC) afecta a 6,5 millones de norteamericanos, incluidos 3,6 millones de mujeres.[1] En 2014 se produjeron 37.287 fallecimientos por IC en mujeres y hubo más muertes en ellas que en los hombres (55,8 frente al 44,2%).[1] El riesgo a lo largo de la vida de sufrir una IC (sin antecedentes de IM) de una persona de 40 años es de 1 de cada 6 en las mujeres frente a 1 de cada 9 en hombres. La prevalencia de IC aumenta con la edad y a partir de los 79 años son más las mujeres que sufren IC que los hombres (**fig. 12-6**).

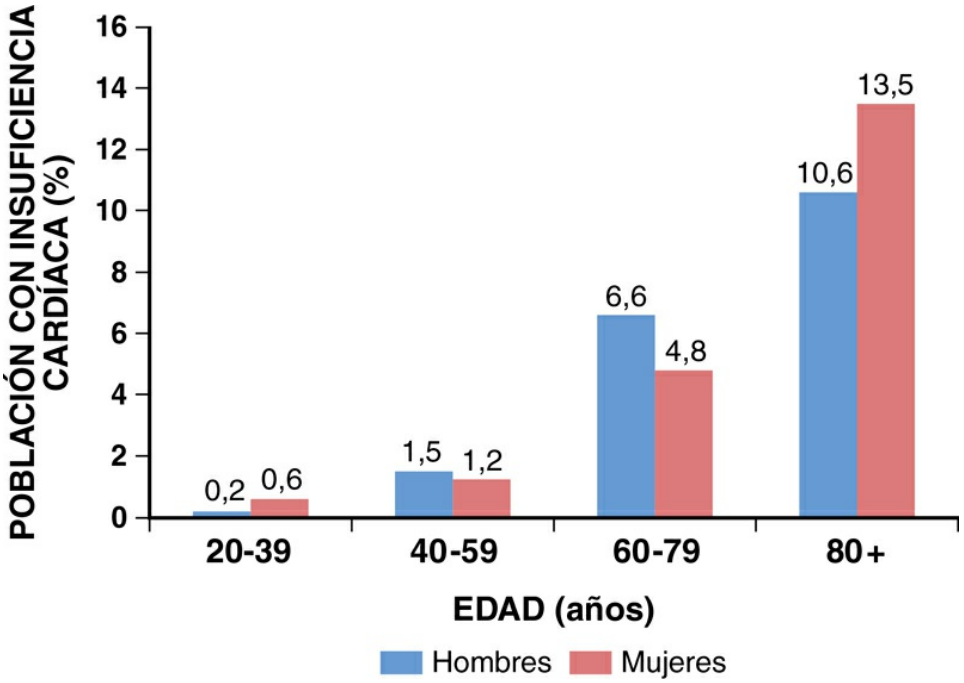


FIGURA 12-6 Prevalencia de la insuficiencia cardíaca según el sexo y la edad (National Health and Nutrition Examination Survey: de 2009 a 2012). (Tomado de Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al: Heart Disease and Stroke Statistics 2016 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation 2016;133(4):e38-e60.)

booksmedicos.org

Los factores de riesgo asociados a la IC y su fisiopatología de base son distintos según el sexo. Las mujeres con una IC presentan más hipertensión, enfermedad valvular cardíaca y trastornos tiroideos que los hombres, pero tienen menos probabilidad de sufrir una EAC obstructiva. Aunque la EAC obstructiva es menos frecuente en las mujeres, cuando aparece es un factor de riesgo más potente para el desarrollo de IC que la hipertensión. Los factores de riesgo selectivos de las mujeres son la toxicidad cardíaca por quimioterápicos empleados en el tratamiento del cáncer de mama y la miocardiopatía periparto. Las mujeres que debutan con una IC aguda descompensada tienen dos veces más probabilidad de conservar la función ventricular izquierda o de tener una IC con fracción de eyección preservada (ICFEp)[127] y la obesidad es un factor de riesgo significativo en las mujeres con ICFEp, sobre todo las afroamericanas.[128] Incluso las mujeres con una alteración de la FEVI presentan una FEVI más alta que los hombres. Es importante recordar que las mujeres con IC presentan una calidad de vida peor, una capacidad funcional inferior, más ingresos hospitalarios por IC y más episodios de depresión. A pesar de todo, la supervivencia global es mejor en las mujeres con IC que en los hombres. Este dato no solo es consecuencia de que las mujeres tengan más episodios de ICFEp, dado que la mortalidad por IC no se relaciona con una fracción de eyección conservada o alterada en ninguno de los sexos, aunque el pronóstico es peor en los pacientes con una miocardiopatía isquémica.[129]

Miocardiopatía periparto (v. también capítulo 13)

La miocardiopatía periparto produce una alteración de la FEVI en el último mes de la gestación o en los primeros 5 meses tras el parto sin una cardiopatía de base y sin una causa identificable. Se estima una incidencia de 1 de cada 4.000 gestaciones y se asocia a factores de riesgo, como la edad avanzada de la madre, el origen africano, la elevada paridad, la gestación gemelar, el uso de tocolíticos y la pobreza.[130] Tras establecer el diagnóstico, aproximadamente la mitad recuperan la FEVI a los 6 meses; sin embargo, un 20% se deterioran y pueden fallecer o necesitar un trasplante cardíaco. Parece que la recuperación se relaciona con un deterioro menos grave de la FEVI.[131] No está totalmente claro el riesgo en gestaciones posteriores, aunque un análisis retrospectivo de 44 pacientes con miocardiopatía periparto durante una gestación observó que la FEVI se deterioraba en una gestación posterior tanto en las pacientes que habían recuperado la disfunción ventricular izquierda (de 56 ± 7% a 49 ± 10%; $P = 0{,}002$) como las que presentaron un deterioro mantenido de la función ventricular (de 36 ± 9% a 32 ± 11%; $P = 0{,}08$).[132]

Diagnóstico de insuficiencia cardíaca

A la hora de diagnosticar una IC aguda, el estudio Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) demostró que las mujeres con una alteración de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

FEVI sistólica tenían más probabilidad que los hombres de presentar edema, pulsación elevada de la vena yugular y un galope S_3.[133] Por el contrario, en el Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) no se encontraron diferencias entre los sexos en los signos y síntomas de presentación de la IC aguda y en este estudio participaron 54.674 mujeres, que representaron más de la mitad de los participantes del registro.[134] La diferencia entre este estudio y otros puede guardar relación con que el ADHERE analizaba de forma específica pacientes con una IC aguda descompensada en lugar de los que tenían síntomas crónicos. Pueden existir diferencias entre los sexos en las concentraciones del péptido natriurético cerebral (BNP) empleadas para el diagnóstico de IC. Las mujeres presentan concentraciones basales de BNP más altas que los hombres, pero unas concentraciones superiores a 500 pg/ml predicen la muerte mejor en ellas que en los hombres con IC.[135] A pesar de todo, un reciente estudio japonés demostró que en los pacientes con una IC aguda descompensada no existían diferencias en las concentraciones medias de BNP entre ambos sexos; una concentración elevada de BNP predice los futuros episodios cardiovasculares en los hombres, pero no en las mujeres.[136] Se necesitan más estudios para definir y comprender las diferencias entre sexos de estos biomarcadores.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El tratamiento de la IC puede beneficiar a ambos sexos por igual; sin embargo, la infrarrepresentación de las mujeres en los ensayos sobre IC y el hecho que la ICFEp sea más prevalente en las mujeres contribuye a la ausencia de evidencias sobre el tratamiento de la IC en las mujeres.[127] Los ensayos CHARM, entre otros, demostraron que la probabilidad de que las mujeres conservaran la función ventricular izquierda era superior (50%) a la de los hombres (35%).[62] En general los tratamientos de la IC basados en la evidencia están poco utilizados en ambos sexos, pero más en las mujeres. Las mujeres tienen menos probabilidad de recibir fármacos vasoactivos, pero la duración del ingreso hospitalario y la mortalidad ajustada por edad dentro del hospital fueron parecidas en ambos sexos. De momento las directrices para la IC no son específicas según el sexo, pero los mecanismos fisiopatológicos específicos por sexo no se comprenden bien y no se han realizado ensayos aleatorizados.

Los desfibriladores automáticos implantables (DAI) se infrautilizan en los pacientes con IC de ambos sexos, pero más en las mujeres. La base de datos Get With the Guidelines–Heart Failure de 2005 a 2009 analizó todos los pacientes potencialmente elegibles de la base de datos de Medicare. La probabilidad de que se implantara un DAI fue menor en las mujeres elegibles que en los hombres (42,4 frente al 26,5%; $P < 0{,}0001$), sobre todo entre las mujeres negras. Con el tiempo se ha observado un mayor uso de los DAI y en 2009 desaparecieron las diferencias raciales, pero persistieron las diferencias entre sexos.[137] En ninguno de los ensayos aleatorizados sobre DAI

booksmedicos.org

booksmedicos.org

participaron suficientes mujeres como para obtener conclusiones que expliquen estas diferencias entre los sexos. Aunque los estudios realizados hasta la fecha no tienen potencia suficiente para detectar diferencias entre los sexos, indican que el DAI no aporta beneficios sobre la mortalidad en las mujeres. El Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCDHeFT) incluyó a 588 mujeres con una clase funcional II a III de la NYHA y una FEVI del 35% o inferior (miocardiopatía isquémica y no isquémica) y en este estudio no se demostró beneficio al usar el DAI en mujeres. El Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II incluyó pacientes con una miocardiopatía isquémica con una FEVI del 30% o menos; este estudio encontró una tendencia no significativa a la menor mortalidad en mujeres a las que se implantó un DAI.[137] Este estudio, como otros previos, incluyó un número demasiado bajo de mujeres para obtener conclusiones sólidas. En un estudio prospectivo de Canadá sobre 6.021 pacientes (el 20% eran mujeres) derivadas para la implantación de un DAI se acabó colocando uno en 5.450 pacientes. La frecuencia de implantación fue similar en ambos sexos, pero la frecuencia de complicaciones a los 45 días y al año fue superior (OR, 1,78; IC al 95%, 1,24-2,58; $P = 0,002$ a los 45 días; *hazard ratio* [HR], 1,91; IC al 95%, 1,48-2,47; $P < 0,001$ al año); no se encontraron diferencias entre ambos sexos en la mortalidad.[138] Las complicaciones tempranas fueron la recolocación del cable en los hombres y la sustitución del mismo en las mujeres, y las complicaciones tardías en ambos sexos fueron la infección del bolsillo y la tormenta eléctrica a menudo relacionada con un cable. Además, la probabilidad de que las mujeres recibieran los choques adecuados o el tratamiento apropiado mediante choque o marcapasos antitaquicardia fue inferior a la encontrada en los hombres (HR, 0,69; IC al 95%, 0,51-0,93; $P = 0,015$ a los 45 días y HR, 0,73; IC al 95%, 0,59-0,9; $P = 0,003$ al año). Estas diferencias pueden deberse en parte a diferencias entre los sexos en el tamaño corporal y una presentación más tardía en las mujeres.

El tratamiento de resincronización cardíaca (TRC) también resulta beneficioso en pacientes de ambos sexos con IC y un complejo QRS ancho, pero los datos observacionales del National Cardiovascular Data Registry demostraron que el beneficio para la mortalidad fue más llamativo en las mujeres, lo que confirma los resultados de ensayos aleatorizados previos en los que se comparaba el TRC con el tratamiento médico aislado.[139]

Trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco se realiza con mucha menos frecuencia en las mujeres que en los hombres y solo un 29% de los trasplantes cardíacos realizados en EE. UU. en 2015 se hicieron en mujeres.[1] Esta diferencia puede reflejar la mayor edad de las mujeres con IC y diferencias en las opciones relacionadas con el trasplante. Parecen existir diferencias entre los sexos en la supervivencia durante la espera del trasplante cardíaco y mueren más mujeres que hombres (riesgo de muerte en las mujeres con estado 1A de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

UNOS: HR, 1,2; IC al 95%, 1,05-1,37; *P* = 0,01), una diferencia que no se explica por los criterios de trasplante de UNOS.[140] Este hallazgo sugiere un sesgo de asignación de trasplante, que favorece a los hombres por encima de las mujeres durante la espera del trasplante cardíaco. Los datos de supervivencia tras el trasplante también pueden deberse a un sesgo en la comparación entre los hombres y las mujeres y la diferencia de supervivencia aumenta ligeramente con el tiempo (supervivencia en mujeres frente a hombres al año, 86 frente al 88%; a los 3 años, 76 frente al 79%; a los 5 años, 68 frente al 72%).[131]

Arritmias y muerte súbita cardíaca en mujeres

Importantes diferencias en la electrofisiología cardíaca entre ambos sexos pueden influir en las arritmias y la muerte súbita cardíaca.[141] A partir de la pubertad, las mujeres tienen una frecuencia cardíaca en reposo más alta que los hombres. Además, tienen intervalos QT más largos y un mayor riesgo de *torsades de pointes* inducida por fármacos. Existen también diferencias entre los sexos en las características de las taquicardias supraventriculares (TSV). La frecuencia de taquicardia por reentrada en el nódulo auriculoventricular (AV) (TRNAV) es el doble en mujeres que en hombres, mientras que la taquicardia por reentrada AV que se encuentra en el síndrome de Wolff-Parkinson-White es más frecuente en hombres. La fibrilación auricular y ventricular es más frecuente en hombres con síndrome de Wolff-Parkinson-White. En comparación con los hombres, las mujeres con fibrilación auricular tienden a desarrollar más síntomas, tienen un riesgo más alto de accidente cerebrovascular y muerte y tienen menos probabilidad de recibir anticoagulación y técnicas de ablación que los hombres, aunque su pronóstico cuando reciben tratamiento con antiarrítmicos es mucho peor.[142] Aunque las mujeres presentan de forma global un riesgo menor de muerte súbita cardíaca, las mujeres que presentan una parada cardíaca y reciben hipotermia terapéutica muestran un pronóstico significativamente mejor que los hombres.[143] Otros datos demuestran que existen menos probabilidades de que se recomiende tratamiento a las mujeres que a los hombres después de una parada cardíaca extrahospitalaria.[144]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres (v. también parte I)

Las directrices para la prevención de la ECV en mujeres se basaron principalmente en la actualización de 2011 de las directrices basadas en la eficacia para la prevención de la ECV en mujeres, pero se han sustituido por las directrices basadas en la evidencia del ACC/AHA para el tratamiento del colesterol para reducir la ECVAE en adultos de 2013.[145] Estas directrices se aplican a los hombres y las mujeres, y no existen directrices específicas para los distintos sexos.

Un importante componente de la prevención secundaria de la ECV incluye la rehabilitación cardíaca (**v. también capítulo 9**).[146] La rehabilitación cardíaca mejora la capacidad funcional, reduce los síntomas anginosos, facilita la reducción del riesgo de ECV y mejora el bienestar psicosocial en ambos sexos. También mejora la calidad de vida y el cumplimiento del tratamiento farmacológico y reduce la morbilidad y la mortalidad. Después de una angina o de cualquier tipo de IM, de someterse a una revascularización coronaria (un IDAC o una ICP) o una cirugía valvular cardíaca o de ser diagnosticado de IC crónica los pacientes de ambos sexos deberían ser derivados a rehabilitación cardíaca.[147] La rehabilitación cardíaca está notablemente infrautilizada en EE. UU. con una frecuencia de participación estimada de solo un 10-20% de todos los pacientes elegibles. Las mujeres son especialmente poco derivadas a este programa y, aunque sean incorporadas a los mismos, tienen menos probabilidades de completarlo.[148]

Agradecimientos

Este trabajo ha sido apoyado mediante contratos de los National Heart, Lung, and Blood Institutes, n.os N01-HV-68161, N01-HV-68162, N01-HV-68163 y N01-HV-68164; las becas U0164829, U01 HL649141, U01 HL649241, T32HL69751 y 1R03AG032631 del National Institute on Aging; la beca GCRC MO1-RR00425 del National Center for Research Resources, y las becas de la Gustavus and Louis Pfeiffer Research Foundation, Danville, NJ; el Women's Guild of Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles; la Ladies Hospital Aid Society of Western Pennsylvania, Pittsburgh; QMED, Inc., Laurence Harbor, NJ; la Edythe L. Broad Women's Heart Research Fellowship, Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles; el Barbra Streisand Women's Cardiovascular Research and Education Program, Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles; la Society for Women's Health Research, Washington, DC; el Linda Joy Pollin Women's Heart Health Program y el Erika Glazer Women's Heart Health Project, Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles (CNBM).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–e603.
2. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, et al. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation*. 2015;132:997–1002.
3. Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature*. 2014;509:282–283.
4. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, et al. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation*. 2013;127:1254–1263: e1-29.
5. Merz CNB, Andersen H, Keida M, et al. Women speak up about heart health action: a women's heart alliance research report. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2039.
6. Johnson P, Bairey Merz CN, Andersen HS, et al. Women speak up about personalized heart health awareness: a women's heart alliance research report. *Circulation*. 2015;132:A14230.
7. *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington, DC: National Academies Press; 2001.
8. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA*. 2010;303:631–637.
9. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.
10. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women–2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243–1262.
11. Scheuner MT, Setodji CM, Pankow JS, et al. Relation of familial patterns of coronary heart disease, stroke, and

booksmedicos.org

booksmedicos.org

diabetes to subclinical atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Genet Med*. 2008;10:879–887.
12. Michos ED, Vasamreddy CR, Becker DM, et al. Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary heart disease have a high prevalence of subclinical coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 2005;150:1276–1281.
13. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015;220:1–8.
14. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:221–231.
15. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123:327–334.
16. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:1545–1588.
17. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, et al. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2424–2447.
18. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, et al. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:198–206.
19. Standards of medical care in diabetes-2016: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl 1): S4-S5.
20. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med*. 2010;28:426–434.
21. Mora S, Otvos JD, Rifai N, et al. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2009;119:931–939.
22. Mora S, Buring JE, Ridker PM, Cui Y. Association of high-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular events in women, by low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B100 levels: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155:742–750.
23. Jamal A, Homa DM, O'Connor E, et al. Current cigarette

booksmedicos.org

booksmedicos.org

smoking among adults - United States 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1233–1240.
24. The 2004 United States Surgeon General's Report: the health consequences of smoking. *N S W Public Health Bull*. 2004; 15(5-6):107.
25. Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 2013;381:133–141.
26. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2001;161:1065–1070.
27. Ward BW, Clarke TC, Freeman G, Schiller JS. Early release of selected estimates based on data from the 2014 National Health Interview Survey. National Center for Health Statistics. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease2
28. Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, et al. Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2346–2354.
29. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108:1554–1559.
30. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005;353:468–475.
31. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States 2003-2012. *JAMA*. 2015;313:1973–1974.
32. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403–414.
33. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States. *2011-2014. NCHS Data Brief*. 2015;219:1–8.
34. Olson MB, Shaw LJ, Kaizar EE, et al. Obesity distribution and reproductive hormone levels in women: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15:836–842.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

35. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298:2028–2037.
36. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71–82.
37. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, et al. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA*. 2004;292:1179–1187.
38. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 2006;145:21–29.
39. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391–397.
40. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499–511.
41. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36:482–489.
42. Faccini A, Kaski JC, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1799–1806.
43. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:168–176.
44. Sinicato NA, da Silva Cardoso PA, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:15–19.
45. Coviello AD, Sam S, Legro RS, Dunaif A. High prevalence of metabolic syndrome in first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome is related to high rates of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4361–4366.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

46. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347–363.
47. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1276–1284.
48. Merz CN, Johnson BD, Berga S, et al. Past oral contraceptive use and angiographic coronary artery disease in postmenopausal women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Fertil Steril*. 2006;85:1425–1431.
49. Savitz DA, Danilack VA, Elston B, Lipkind HS. Pregnancy-induced hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery. *Am J Epidemiol*. 2014;180:41–44.
50. Mannisto T, Mendola P, Vaarasmaki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013;127:681–690.
51. Brown DW, Dueker N, Jamieson DJ, et al. Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women: results from the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke*. 2006;37:1055–1059.
52. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974.
53. Ben-Ami S, Oron G, Ben-Haroush A, et al. Primary atherothrombotic occlusive vascular events in premenopausal women with history of adverse pregnancy outcome. *Thromb Res*. 2010;125:124–127.
54. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation*. 2010;122:579–584.
55. Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, et al. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:15.
56. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, et al. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:751–756.
57. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, et al. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016;27:6–13.
58. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1435–1441.
59. Practice ACOG, Bulletin. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions Number 18, July 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:93–106.
60. Petitti DB, Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med*. 2003;349:1443–1450.
61. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med*. 2010;28:426–434.
62. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26:562–568.
63. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321–329.
64. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:1302–1331.
65. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, et al. Symptom Presentation of Women With Acute Coronary Syndromes: Myth vs Reality. *Arch Intern Med*. 2007;167:2405–2413.
66. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307:813–822.
67. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2006;47:S21–S29.
68. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130:350–379.
69. Grzybowski A, Puchalski W, Zieba B, et al. How to improve noninvasive coronary artery disease diagnostics in premenopausal women? The influence of menstrual cycle on ST depression, left ventricle contractility, and chest pain observed during exercise echocardiography in women with angina and normal coronary angiogram. *Am Heart J*. 2008;156(964):e1–964e5.
70. Kohli P, Gulati M. Exercise stress testing in women: going back to the basics. *Circulation*. 2010;122:2570–2580.
71. Cumming GR, Dufresne C, Kich L, Samm J. Exercise electrocardiogram patterns in normal women. *Br Heart J*. 1973;35:1055–1061.
72. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, et al. Comparative Effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation*. 2011;124:1239–1249.
73. Fazel R, Dilsizian V, Einstein AJ, et al. Strategies for defining an optimal risk-benefit ratio for stress myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:385–392.
74. Schauer DA, Linton OW. National Council on Radiation Protection and Measurements report shows substantial medical exposure increase. *Radiology*. 2009;253:293–296.
75. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cardiol. 2009;53:2201–2229.
76. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1864–1894.
77. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008;117:1787–1801.
78. von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109:722–725.
79. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA*. 2002;287:2528–2533.
80. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–1425.
81. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:645–681.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

82. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e78–e140.
83. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803–2810.
84. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:832–837.
85. Bangalore S, Fonarow GC, Peterson ED, et al. Age and gender differences in quality of care and outcomes for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med*. 2012;125:1000–1009.
86. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71–80.
87. Lansky AJ. Outcomes of percutaneous and surgical revascularization in women. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;46:305–319.
88. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477–1488.
89. Cho L, Topol EJ, Balog C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:381–386.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

90. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189–198.
91. Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, et al. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med*. 2008;121:597–603e1.
92. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–1516.
93. Merz CN. The Yentl syndrome is alive and well. *Eur Heart J*. 2011;32:1313–1315.
94. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:226–232.
95. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2128–2132.
96. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:832–837.
97. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295:1404–1411.
98. Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, et al. The Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) Classification System: A Taxonomy for Young Women With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;132:1710–1718.
99. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and

booksmedicos.org

booksmedicos.org

nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131:861–870.
100. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2205–2241.
101. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation*. 1996;93:1170–1176.
102. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol*. 2001;87:937–941A3.
103. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation*. 2006;114:894–904.
104. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009;169:843–850.
105. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2825–2832.
106. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2016;37:2823.
107. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex

booksmedicos.org

booksmedicos.org

differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation*. 2002;105:1176–1181.
108. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, et al. Sex differences in health status after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2003;108:2642–2647.
109. Puskas JD, Kilgo PD, Lattouf OM, et al. Off-pump coronary bypass provides reduced mortality and morbidity and equivalent 10-year survival. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1139–1146: discussion 1146.
110. Kulik A, Lam BK, Rubens FD, et al. Gender differences in the long-term outcomes after valve replacement surgery. *Heart*. 2009;95:318–326.
111. Stamou SC, Robich M, Wolf RE, et al. Effects of gender and ethnicity on outcomes after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:486–492.
112. Humphries KH, Toggweiler S, Rodes-Cabau J, et al. Sex differences in mortality after transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:882–886.
113. Kodali S, Williams MR, Doshi D, et al. Sex-Specific Differences at Presentation and Outcomes Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;164:377–384.
114. Tigges E, Kalbacher D, Thomas C, et al. Transcatheter Mitral Valve Repair in Surgical High-Risk Patients: Gender-Specific Acute and Long-Term Outcomes. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3934842.
115. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1449–1472.
116. Wang GJ, Shaw PA, Townsend RR, et al. Sex Differences in the Incidence of Peripheral Artery Disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:S86–S93.
117. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, et al. Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease: the first national PAD public awareness survey. *Circulation*. 2007;116:2086–2094.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

118. Mahoney EM, Wang K, Cohen DJ, et al. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:38–45.
119. McDermott MM, Fried L, Simonsick E, et al. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study. *Circulation*. 2000;101:1007–1012.
120. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45:1185–1191.
121. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, et al. Sex differences in calf muscle hemoglobin oxygen saturation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2009;50:77–82.
122. Feinglass J, McDermott MM, Foroohar M, Pearce WH. Gender differences in interventional management of peripheral vascular disease: evidence from a blood flow laboratory population. *Ann Vasc Surg*. 1994;8:343–349.
123. Amaranto DJ, Abbas F, Krantz S, et al. An evaluation of gender and racial disparity in the decision to treat surgically arterial disease. *J Vasc Surg*. 2009;50:1340–1347.
124. Egorova N, Vouyouka AG, Quin J, et al. Analysis of gender-related differences in lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2010;51:372–380: discussion 378-9.
125. Malmstedt J, Leander K, Wahlberg E, et al. Outcome after leg bypass surgery for critical limb ischemia is poor in patients with diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2008;31:887–892.
126. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2005;142:198-202.
127. Pedrotty DM, Jessup M. Frailty, thy name is woman": syndrome of women with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:S48–S51.
128. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J, et al. Risk Factors for Incident Hospitalized Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Postmenopausal Women. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002883.
129. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with

booksmedicos.org

booksmedicos.org

preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260–269.
130. Breathett K, Muhlestein D, Foraker R, Gulati M. Differences in preeclampsia rates between African American and Caucasian women: trends from the National Hospital Discharge Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23:886–893.
131. Hsich EM, Pina IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:491–498.
132. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2001;344:1567–1571.
133. Johnstone D, Limacher M, Rousseau M, et al. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol*. 1992;70:894–900.
134. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail*. 2006;12:100–107.
135. Christ M, Laule-Kilian K, Hochholzer W, et al. Gender-specific risk stratification with B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea: insights from the B-type natriuretic peptide for acute shortness of breath evaluation study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1808–1812.
136. Nakada Y, Kawakami R, Nakano T, et al. Sex differences in clinical characteristics and long-term outcome in acute decompensated heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310:H813–H820.
137. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Hernandez AF, et al. Trends in use of implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients hospitalized for heart failure: have the previously observed sex and racial disparities changed over time? *Circulation*. 2012;125:1094–1101.
138. MacFadden DR, Crystal E, Krahn AD, et al. Sex differences in implantable cardioverter-defibrillator outcomes: findings from a prospective defibrillator database. *Ann Intern Med*. 2012;156:195–203.
139. Zusterzeel R, Spatz ES, Curtis JP, et al. Cardiac

booksmedicos.org

booksmedicos.org

resynchronization therapy in women versus men: observational comparative effectiveness study from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:S4–S11.
140. Hsich EM, Starling RC, Blackstone EH, et al. Does the UNOS heart transplant allocation system favor men over women? *JACC Heart Fail*. 2014;2:347–355.
141. Curtis AB, Narasimha D. Arrhythmias in women. *Clin Cardiol*. 2012;35:166–171.
142. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, et al. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gend Med*. 2010;7:206–217.
143. Greenberg MR, Ahnert AM, Patel NC, et al. Sex differences in cardiac arrest survivors who receive therapeutic hypothermia. *Am J Emerg Med*. 2014;32:545–548.
144. Mumma BE, Umarov T. Sex differences in the prehospital management of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;105:161–164.
145. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.
146. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2005;111:369–376.
147. Forman DE, Sanderson BK, Josephson RA, et al. Heart failure as a newly approved diagnosis for cardiac rehabilitation: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2652–2659.
148. Daniels KM, Arena R, Lavie CJ, Forman DE. Cardiac rehabilitation for women across the lifespan. *Am J Med*. 2012;125(937):e1–e7.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

13

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Embarazo y cardiopatía

Candice K. Silversides

Carole A. Warnes

Cambios hemodinámicos del embarazo
Consejo preconceptivo
- Estratificación de riesgo
- Contraindicaciones de embarazo

Evaluación y pruebas durante el embarazo
- Examen físico
- Evaluación de laboratorio
- Pruebas de imagen

Principios de manejo general durante el embarazo
- Tratamiento médico
- Intervencionismo y cirugía
- Parto y alumbramiento

Afecciones cardíacas específicas en el embarazo
- Cardiopatía congénita
- Hipertensión pulmonar
- Valvulopatías
- Miocardiopatías
- Enfermedad arterial coronaria e infarto miocárdico asociado al embarazo
- Hipertensión
- Arritmias

Anticoncepción
Perspectivas de futuro
Bibliografía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El embarazo da lugar a un estrés hemodinámico en el sistema cardiovascular, y esto puede estar asociado con un riesgo incrementado tanto para la madre como para el bebé, particularmente en mujeres con enfermedad cardiovascular preexistente. En la actualidad, el número de embarazos en mujeres con enfermedad cardiovascular se está incrementando, en parte debido a la población creciente de mujeres con cardiopatías congénitas, una mayor edad de concepción y el amplio número de mujeres embarazadas con comorbilidades como obesidad, hipertensión y diabetes. Por tanto, hay un incremento en la necesidad por parte del cardiólogo de entender el embarazo y su impacto en mujeres con cardiopatía.

Incluso en mujeres sanas, los acontecimientos del embarazo son importantes para que el cardiólogo los tenga en consideración. Las complicaciones maternas que se desarrollan durante el embarazo pueden ser predictores de salud cardiovascular a largo plazo. Por ejemplo, mujeres con alteraciones placentarias, trastornos hipertensivos del embarazo o diabetes mellitus relacionada al embarazo tienen altas tasas de enfermedad cardiovascular en la vida a futuro.[1,2] Cuando se encuentran en la práctica clínica, por tanto, las complicaciones del embarazo pueden ser una oportunidad para la identificación precoz de mujeres con riesgo aumentado para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en el futuro,[3] y quizás dichas mujeres deberían ser derivadas a su médico de atención primaria o cardiólogo para la monitorización de factores de riesgo cardiovascular.

La mayoría de las mujeres con enfermedad cardiovascular son conocedoras de su afección cardíaca antes del embarazo. Menos habitualmente, la enfermedad cardiovascular puede ser notada por primera vez durante el embarazo debido a que no fue reconocida previamente o porque se desarrolló *de novo*. Aunque las mujeres con cardiopatía deberían tener consejo preconceptivo, muchas no han sido adecuadamente informadas respecto a los riesgos del embarazo. Para que los médicos aconsejen a estas mujeres con cardiopatía, es imperativo un comprensivo conocimiento del defecto subyacente, así como los cambios hemodinámicos que el embarazo supone. Afortunadamente, la mayoría de las mujeres con enfermedad cardiovascular pueden acabar el embarazo exitosamente con el cuidado adecuado, pero es obligatoria una cuidadosa evaluación previa al embarazo. Para las mujeres con afecciones cardíacas de bajo riesgo, la valoración preconceptiva aporta seguridad y puede ayudar a prevenir tratamientos innecesarios durante el embarazo. Para las mujeres con afecciones cardíacas de moderado-alto riesgo, es necesario el consejo respecto a los riesgos de embarazo y opciones anticonceptivas para que las mujeres tomen decisiones seguras e informadas.

La detección de descompensaciones cardíacas durante el embarazo puede ser difícil porque los signos y síntomas de un embarazo normal pueden imitar a los de la cardiopatía. Durante un embarazo normal pueden ocurrir habitualmente mareos, disnea, edema periférico e incluso síncope, lo que lleva a los médicos menos experimentados a sospechar enfermedad cardíaca cuando no la hay. Una comprensión de los hallazgos normales en el examen

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cardíaco en una paciente embarazada es, por tanto, importante. Las mujeres con cardiopatía presentan un riesgo aumentado de complicaciones cardíacas y perinatales maternas.[4] La mayoría de las complicaciones cardíacas pueden tratarse de manera segura durante el embarazo, pero en algunas mujeres el estrés hemodinámico del embarazo lleva a un deterioro cardíaco irreversible. Las muertes maternas son raras hoy en día en los países occidentales, pero las causas de muerte cardíaca se han incrementado y son ahora la causa indirecta más común de muerte materna en muchos países[5] (**fig. 13-1**). Aunque el diagnóstico cardíaco más prevalente entre mujeres embarazadas es la cardiopatía congénita, las muertes maternas son habitualmente secundarias a enfermedades adquiridas, como infarto de miocardio, disección aórtica y miocardiopatías.

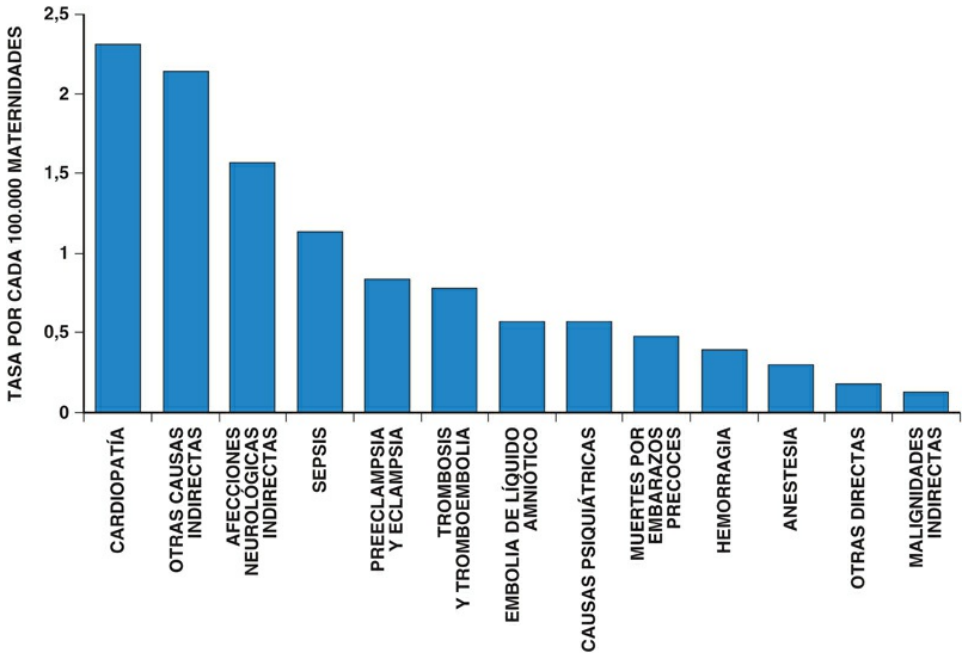


FIGURA 13-1 Principales causas de muerte materna en el Reino Unido. Muertes por cada 100.000 maternidades. (Tomado de Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG 2011;118[Suppl 1]:1-203.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cambios hemodinámicos del embarazo

Los cambios hemodinámicos del embarazo aparecen de manera precoz en el primer trimestre (**fig. 13-2**). El volumen plasmático comienza a incrementarse en la sexta semana de embarazo y para el segundo trimestre se acerca al 50% por encima del nivel basal. El volumen plasmático después tiende a estabilizarse *(plateau)* hasta el parto. El incremento de volumen plasmático es seguido por un ascenso ligeramente menor en la masa de los eritrocitos, el cual produce una anemia relativa en el embarazo. La frecuencia cardíaca comienza a aumentar aproximadamente el 20% por encima de la basal para facilitar el incremento del gasto cardíaco. El flujo sanguíneo uterino se incrementa con el crecimiento placentario, y una caída acompañante en la resistencia periférica puede provocar una ligera caída en la presión arterial, que también empieza en el primer trimestre. La presión venosa en las extremidades inferiores aumenta, lo que causa edema pedio en aproximadamente el 80% de mujeres embarazadas sanas. Los cambios adaptativos de un embarazo normal generan un incremento en el gasto cardíaco, el cual para el final del segundo trimestre se acerca a un 30-50% por encima de la basal. Estos cambios hemodinámicos pueden ser problemáticos para la madre con enfermedad cardíaca. Los resultados hemodinámicos maternos y perinatales están interrelacionados; el flujo uteroplacentario anómalo o la caída inapropiada en el gasto cardíaco materno durante el embarazo están asociados con episodios adversos perinatales.[6,7]

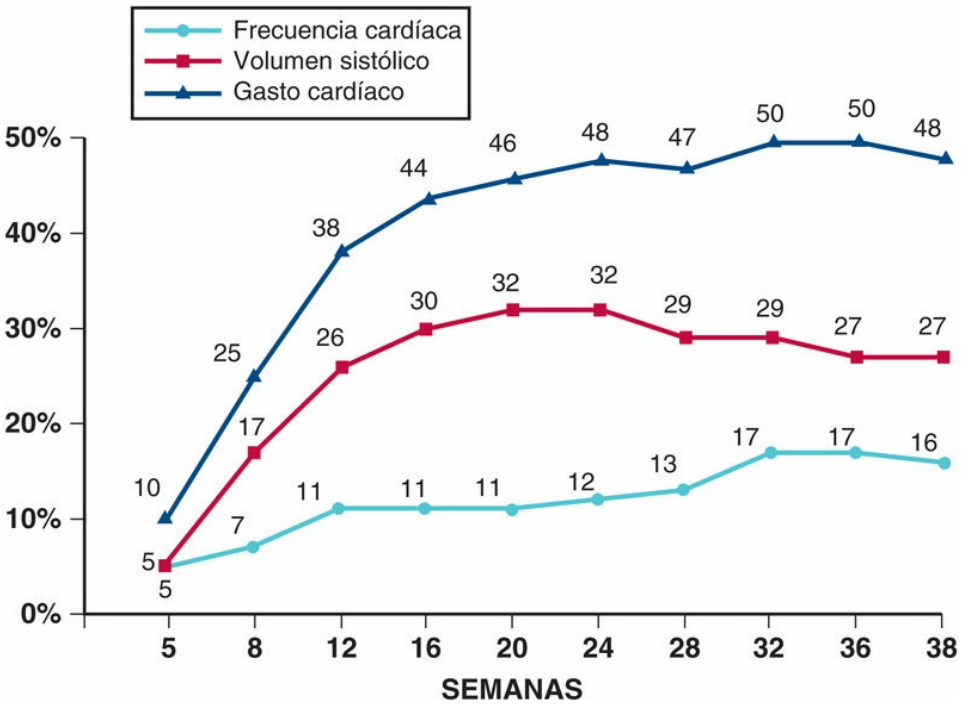


FIGURA 13-2 Cambios hemodinámicos en el embarazo. Porcentaje de cambios en frecuencia cardíaca, volumen sistólico y gasto cardíaco medido en posición

booksmedicos.org

booksmedicos.org

lateral a lo largo del embarazo comparado con valores preembarazo. (Tomado de Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-risk cardiac disease in pregnancy: part I. J Am Coll Cardiol 2016;68:396-410.)

Los cambios hemodinámicos durante el parto y el alumbramiento son abruptos. Con cada contracción uterina, son liberados hasta 500 ml de sangre a la circulación, lo que incita un rápido incremento en el gasto cardíaco y la presión arterial. El gasto cardíaco habitualmente está un 50% por encima de la línea de base durante la segunda etapa del parto y puede ser incluso mayor en el momento del parto. Durante un parto vaginal normal, se pierden aproximadamente 500 ml de sangre. En contraste, con un parto por cesárea, se pierden aproximadamente 1.000 ml de sangre, lo cual supone una carga hemodinámica significativa a la parturienta. Después del parto del bebé, tiene lugar un incremento abrupto en el retorno venoso, en parte debido a la autotransfusión desde el útero, pero también debido a que el bebé ya no comprime la vena cava inferior. Además, la autotransfusión de sangre continúa en las 24 a 72 h después del parto, y aquí es donde el edema pulmonar puede suceder.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Consejo preconceptivo

Estratificación de riesgo

El consejo preembarazo es importante porque aporta información apropiada a futuras madres respecto a la conveniencia del embarazo y es una oportunidad para discutir acerca de los riesgos para ella y el niño. Los pacientes con factores de riesgo para cardiopatía deberían ser vistos por un médico con experiencia en embarazo y cardiopatía. La evaluación cardíaca inicial debe incluir examen clínico, electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma transtorácico. En pacientes con cardiopatía congénita, la percepción de la actividad normal puede estar sesgada por expectativas alteradas producto de la práctica a largo plazo, y un test de ejercicio es útil para delinear la verdadera capacidad aeróbica funcional. Los acontecimientos del embarazo han sido asociados con una respuesta cronótropa al ejercicio alterada en mujeres con cardiopatía congénita.[8] Una cuidadosa historia familiar es importante para valorar la presencia de cardiopatía congénita en la familia del paciente o en la de su pareja. El consejo genético debería ser ofrecido a las mujeres con condiciones cardíacas hereditarias. Ocasionalmente, las mujeres pueden considerar el cribado genético preimplantación, y esto requiere el aporte de especialistas en genética y fertilidad.

Está indicada una cuidadosa discusión de los riesgos maternos y fetales, y si estos riesgos pueden o no cambiar con el tiempo o con el tratamiento. La posibilidad de que el embarazo pueda causar deterioro hemodinámico irreversible debería considerarse; esto es específicamente relevante en mujeres con disfunción ventricular. La perspectiva a largo plazo para la madre es un aspecto difícil, pero importante, del consejo. Si la mujer va a buscar un embarazo, debe ser perfilada una estrategia respecto a la frecuencia de evaluación en el seguimiento por el cardiólogo, y debe establecerse un plan de tratamiento obstétrico y cardiovascular durante el embarazo.

Una valoración de los factores de riesgo maternos incorpora predictores de riesgo general, riesgos específicos de lesión y factores individuales. Los predictores generales de episodios adversos cardíacos maternos en mujeres con cardiopatía comprenden: 1) episodio cardíaco previo (p. ej., insuficiencia cardíaca, accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular antes del embarazo) o arritmia; 2) clase de la New York Heart Association (NYHA) mayor a clase II o cianosis; 3) una obstrucción del lado izquierdo (área valvular mitral < 2 cm^2, área valvular aórtica < 1,5 cm^2, o gradiente pico del tracto de salida ventricular izquierdo > 30 mmHg valorada por ecocardiografía); 4) función ventricular sistólica sistémica reducida (fracción de eyección < 40%); 5) insuficiencia pulmonar; 6) prótesis valvular mecánica, o 7) insuficiencia valvular auriculoventricular. Se han desarrollado sistemas de puntuación de riesgo basados en estos predictores y pueden ser utilizados

booksmedicos.org

booksmedicos.org

como punto de partida en la estratificación de riesgo.[9-11] El uso de cualquiera de estas escalas de riesgo acarrea limitaciones. Los índices de riesgo son altamente dependientes de la población. Algunas series, por ejemplo, incluyen solo pacientes con cardiopatías congénitas; otras incluyen pacientes con cardiopatía adquirida. En todas las series hay poblaciones de pacientes de alto riesgo, como aquellos con hipertensión pulmonar clínicamente significativa o aortas dilatadas, que están subrepresentadas.[9-11] Un grupo de trabajo británico creó una herramienta de estratificación de riesgo utilizando una clasificación de la Organización Mundial de la Salud que incorpora diagnósticos generales y específicos de lesión.[12,13] Todas estas herramientas de predicción de riesgo deben ser utilizadas como guías, junto con riesgos específicos de lesión conocidos, otra información clínica y, por supuesto, el juicio clínico.

Hay una población creciente de mujeres que usan tratamientos de fertilidad, incluso mujeres con cardiopatías.[14] Cuando el tratamiento de fertilidad se considera para pacientes cardíacos, además de los riesgos cardíacos relacionados previamente, es importante considerar los riesgos asociados con la causa subyacente de infertilidad (es decir, las mujeres con infertilidad o subfertilidad presentan mayores tasas de trastornos hipertensivos del embarazo), el riesgo de medicaciones y tratamientos de fertilidad (es decir, síndrome de hiperestimulación ovárica) y las consecuencias de embarazos multifetales (es decir, mayores tasas de prematuridad).

Contraindicaciones de embarazo

En algunas situaciones, el riesgo materno del embarazo es prohibidamente alto, y las mujeres deberían ser aconsejadas para evitar el embarazo y en ocasiones incluso considerar la terminación del mismo (**tabla 13-1**). No existen datos respecto al nivel preciso de hipertensión pulmonar que supone una mayor amenaza a la madre, pero presiones sistólicas de arteria pulmonar superiores al 60-70% de la presión sistémica es probable que estén asociadas con compromiso materno; en estas circunstancias, es mejor evitar el embarazo. Las mujeres que tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 30% por cualquier causa es probable que no resistan la carga de volumen que supone el embarazo y deben ser aconsejadas para evitar el embarazo. Pacientes con síndrome de Marfan y raíz aórtica dilatada superior a 45 mm de diámetro son vulnerables a dilatación aórtica progresiva, disección y rotura durante el embarazo. Un número de otras afecciones cardíacas de alto riesgo, como cardiopatías congénitas complejas, válvulas mecánicas y estenosis aórtica grave asintomática, requieren cuidadosa estratificación de riesgo preconceptiva.[14a,14b]

Tabla 13-1

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Afecciones cardíacas de alto riesgo durante el embarazo

El embarazo está contraindicado

Hipertensión pulmonar de cualquier causa

Síndrome de Eisenmenger

Miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (fracción de eyección ventricular subaórtica < 30%)

Miocardiopatía periparto con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo residual

Estenosis aórtica grave sintomática

Estenosis mitral grave

Síndrome de Marfan con dimensión de raíza aórtica > 45 mm

Aortopatías hereditarias: síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular (tipo IV), síndrome de Loeys-Dietz con cualquier dilatación aórtica, síndrome de Turner con dilatación aórtica ≥ 2,7 cm^2

Disección aórtica crónica

El embarazo es de alto riesgo

Prótesis valvulares mecánicas

Miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo moderada

Estenosis aórtica grave asintomática

Coartación de aorta no corregida

Cardiopatía cianótica (no síndrome de Eisenmenger)

Circulación de Fontan

Transposición completa de los grandes vasos con operación de Mustard o Senning

Otras cardiopatías congénitas complejas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Evaluación y pruebas durante el embarazo

Examen físico

La evaluación de la paciente embarazada comienza con un exhaustivo examen físico, que incluye un examen cardíaco. Debido a la hemodinámica alterada durante el embarazo, los hallazgos del examen físico en una mujer embarazada sana reflejan dichos cambios y pueden imitar aquellos de la enfermedad cardíaca. La frecuencia cardíaca aumenta y el volumen de pulso es frecuentemente saltón. A mediados del segundo trimestre, la presión venosa yugular puede estar ligeramente elevada, con vigorosos declives, debido a la sobrecarga de volumen y resistencia periférica reducida. El choque de punta es más prominente. A la auscultación, el primer sonido puede parecer más intenso. El segundo ruido también puede parecer acentuado, y estas características auscultatorias combinadas pueden sugerir una comunicación interauricular o hipertensión pulmonar. Un tercer ruido es muy común. Un soplo de eyección sistólico es comúnmente auscultado en el borde esternal izquierdo, nunca más de 3/6 de intensidad, el cual se relaciona con flujo incrementado a través del tracto de salida ventricular izquierdo o derecho. Soplos continuos también pueden ser auscultados, como un zumbido venoso cervical o un soplo mamario, y son causados por la circulación hiperdinámica. El zumbido venoso se ausculta mejor sobre la fosa supraclavicular derecha. El soplo mamario (continuo o sistólico) es debido al flujo incrementado de las arterias mamarias y se ausculta sobre los senos tarde durante el embarazo o durante la lactancia. No debería haber soplo diastólico. El edema periférico es común a medida que el embarazo avanza.

Evaluación de laboratorio

A pesar de la carga de volumen hemodinámico del embarazo, la mayoría de las mujeres embarazadas sanas presentan niveles bajos de péptido natriurético de tipo B a lo largo del embarazo y después del parto. Por comparación, las mujeres con cardiopatía presentan niveles más altos de péptido natriurético de tipo B a lo largo del embarazo en comparación con las mujeres no embarazadas, y los niveles normales de péptido natriurético de tipo B tienen un buen valor predictivo negativo para la predicción de episodios adversos cardíacos.[15]

Pruebas de imagen

Radiografía de tórax

De manera rutinaria no se solicita una radiografía de tórax en cualquier paciente embarazada debido a la preocupación respecto a la exposición del feto a la radiación, pero no debería ser negada cuando los antecedentes y los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hallazgos clínicos elevan sospechas respecto al estado cardíaco materno. La radiografía de tórax en una paciente normal sana puede exhibir una ligera prominencia de la arteria pulmonar, y a medida que el embarazo avanza, la elevación del diafragma puede sugerir un incremento en el índice cardiotorácico.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica es la piedra angular de la evaluación cardíaca en el embarazo. En un embarazo normal, la medida del diámetro ventricular izquierdo telediastólico está ligeramente aumentado, y puede haber incrementos similares en el tamaño ventricular derecho y los volúmenes de ambas aurículas. También puede haber un pequeño incremento en el espesor parietal ventricular izquierdo durante el embarazo. La medida de la fracción de eyección está determinada por cambios en la precarga y la poscarga, y con la paciente en posición supina, la precarga puede estar reducida debido a que el feto puede comprimir la vena cava inferior. El gasto cardíaco aumentado lleva a incrementos en las velocidades a través de los tractos de salida de los ventrículos izquierdo y derecho. Una comparación cuidadosa de la apariencia anatómica bidimensional ayudará a diferenciar esto de una anomalía valvular verdadera. El cálculo del área valvular puede ser más útil que una simple medida del gradiente valvular; este último puede parecer que está incrementado a medida que el embarazo avanza debido a que la circulación se torna más hipercinética y el gasto cardíaco aumenta. La ecocardiografía transesofágica se hace raramente durante el embarazo; sin embargo, cuando es necesario, puede ser realizada con seguridad, aunque es necesaria una monitorización cuidadosa de la saturación de oxígeno materna si se utiliza midazolam para la sedación.

Resonancia magnética y tomografía computarizada

Cuando es necesario, la resonancia magnética (RM), sin gadolinio, puede realizarse durante el embarazo.[16] El gadolinio está asociado con riesgo neonatal y se evita habitualmente. La RM puede requerirse en mujeres con aortopatías de alto riesgo que no cuentan con imágenes de aorta basal previas al embarazo o para excluir disección aórtica en mujeres que presentan dolor torácico. La ectasia dural es diagnosticada con RM; es un diagnóstico importante en mujeres con síndrome de Marfan que requieren analgesia epidural. La tomografía computarizada (TC) no está recomendada a menos que sea necesaria debido a los riesgos de exposición del feto a la radiación.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Principios de manejo general durante el embarazo

Durante el embarazo, se recomienda un abordaje de equipo multidisciplinar, con estrecha colaboración con el obstetra, para que el modo, el momento y el lugar del parto puedan ser planeados. El manejo debe ser adaptado a las necesidades específicas de la paciente. También existe una estrecha relación entre la salud materna y el bienestar fetal. La frecuencia de las visitas médicas se basa en la afección cardíaca subyacente, siendo las mujeres de alto riesgo seguidas con mayor asiduidad. Los ecocardiogramas seriados durante el embarazo son útiles en mujeres con válvulas mecánicas vulnerables al desarrollo de trombosis durante el embarazo, mujeres con disfunción ventricular y mujeres con riesgo de dilatación de la raíz aórtica. El crecimiento fetal debe ser monitorizado por el equipo obstétrico, y en las mujeres con cardiopatía congénita, se ofrece un ecocardiograma fetal aproximadamente a las 18-22 semanas de gestación para determinar la presencia de una anomalía cardíaca congénita.

Tratamiento médico

El tratamiento médico no debe ser evitada cuando las mujeres desarrollan complicaciones cardiovasculares durante el embarazo; sin embargo, cuando se contempla la administración de fármacos cardiovasculares, los efectos potenciales adversos fetales de estos fármacos requieren consideración. Para muchas medicaciones cardiovasculares, existe una limitada información respecto a la seguridad de la medicación durante el embarazo, y las decisiones clínicas deben tomarse basadas en el beneficio para la paciente frente a los riesgos potenciales fetales y neonatales. Durante muchos años, se ha usado la clasificación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense de estos fármacos, pero este sistema categórico está siendo reemplazado por una estructura más narrativa para el etiquetado del embarazo. Los efectos potenciales adversos de las medicaciones cardiovasculares se muestran en la **tabla 13-2**. Una medicación debe ser administrada solo si los beneficios sobrepasan el riesgo potencial para el feto. Los principios que deben considerarse comprenden el uso de fármacos con el registro de seguridad más extenso, el uso de la dosis más baja y la menor duración necesaria, y evitar un régimen polifarmacológico, en caso de ser posible. Estas cuestiones precisan ser revisadas cuidadosamente con la futura madre.

Tabla 13-2

Efectos de los fármacos cardiovasculares en el feto durante el embarazo y en los niños

booksmedicos.org

booksmedicos.org

durante el amamantamiento

FÁRMACO	POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS FETALES	USO DURANTE EL AMAMANTAMIENTO
Ácido acetilsalicílico	Seguro; baja dosis de ácido acetilsalicílico no es perjudicial; altas dosis de ácido acetilsalicílico se asocian con cierre prematuro del conducto fetal	Usar con precaución durante el amamantamiento
Adenosina	Probablemente seguro; sin efecto teratógeno conocido	No se conoce si hay transferencia a la leche materna; probablemente seguro debido a su corta vida media
Amiodarona	Contraindicada; bocio, hipotiroidismo e hipertiroidismo, bradicardia, retardo del crecimiento intrauterino	Transferencia a la leche materna; no se recomienda el uso durante el amamantamiento
Antagonistas de aldosterona	Contraindicado; efectos antiandrógenos; hendiduras orales	Transferencia a la leche materna; seguridad desconocida del amamantamiento
Antagonistas de los receptores de angiotensina II	Contraindicado; malformaciones renales, oligohidramnios, calcificación ósea anormal	Se desconoce si hay transferencia a la leche materna; no se recomienda su uso durante el amamantamiento
β-bloqueantes	Relativamente seguros; RCIU, bradicardia neonatal, hipoglucemia neonatal Labetalol frecuentemente utilizado para tratar hipertensión Atenolol puede asociarse con bajo peso al nacer cuando se compara con otros β-bloqueantes	Transferencia a leche materna; compatible con amamantamiento
Bloqueantes de los canales de calcio	Relativamente seguros; poca información; preocupación respecto al tono uterino al momento del parto Nifedipino: frecuentemente utilizado para tratar hipertensión Diltiacem: se han reportado posibles efectos teratógenos	Transferencia a la leche materna; compatible con amamantamiento
Digoxina	Segura; sin efectos adversos	Transferencia a la leche materna; compatible con amamantamiento
Estatinas	Contraindicadas; anomalías congénitas	Se desconoce si hay transferencia a la leche materna; no se recomienda su uso durante el amamantamiento
Fármacos antiagregantes: clopidogrel	Seguro	Se desconoce si hay transferencia a la leche materna; no se recomienda su uso durante el amamantamiento
Flecainida	Relativamente segura; datos limitados; utilizada para tratar arritmias fetales	Transferencia a la leche materna
Furosemida	Segura; precaución respecto a hipovolemia materna y flujo sanguíneo placentario reducido	Compatible con amamantamiento
Heparina	Segura; no atraviesa la placenta, riesgo incrementado de sangrado subplacentario	No hay transferencia a la leche materna; compatible con amamantamiento
Hidralacina	Segura; sin efectos adversos mayores, se reportó síndrome materno similar al lupus	Transferencia a la leche materna; compatible con amamantamiento
Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina	Contraindicado; RCIU, oligohidramnios, insuficiencia renal, calcificación ósea anormal	Transferencia a la leche materna; se ha reportado el uso de captopril y enalapril durante el amamantamiento
Lidocaína	Segura; altas dosis pueden causar depresión del sistema nervioso central neonatal	Transferencia a la leche materna; compatible con amamantamiento
Metildopa	Segura; frecuentemente utilizada para tratar hipertensión en el embarazo	Transferencia a la leche materna; compatible con amamantamiento
Procainamida	Relativamente segura; datos limitados; ha sido utilizada para tratar arritmias fetales, sin efectos adversos fetales mayores	Transferencia a la leche materna; compatible con amamantamiento, pero se desconocen los efectos a largo plazo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Propafenona	Datos limitados	Se desconoce
Sotalol	Seguro; frecuentemente utilizado para tratar arritmias fetales	Transferencia a la leche materna; no se recomienda
Warfarina	Embriopatía por warfarina cuando se utiliza entre las semanas 6 y 12 de gestación, hemorragia placentaria y fetal, anomalías del sistema nervioso central	Transferencia a la leche materna; compatible con amamantamiento

Intervencionismo y cirugía

El cateterismo cardíaco debería realizarse en mujeres que presenten un síndrome coronario agudo. La exposición fetal a la radiación puede minimizarse con pantallas de plomo en abdomen y pelvis materna. La valvuloplastia con balón es realizada durante el embarazo en mujeres con estenosis mitral grave, pulmonar o aórtica con síntomas resistentes al tratamiento médico, siempre que la anatomía valvular sea favorable. La mayoría de las valvuloplastias resultan exitosas para mejorar los gradientes valvulares, pero empeoran la insuficiencia, y se han reportado arritmias, taponamiento, muerte materna, parto prematuro y muerte fetal. El procedimiento debería ser realizado en centros con extensa experiencia y respaldo quirúrgico; si se lleva a cabo después de las 26 semanas de embarazo, debería haber guardia obstétrica disponible en caso de parto prematuro. El implante de prótesis valvular aórtica transcatéter no se realiza de manera rutinaria en mujeres embarazadas, pero puede considerarse en situaciones seleccionadas.

La cirugía cardíaca durante el embarazo rara vez es necesaria y se debería evitar siempre que sea posible. Se ha documentado un mayor riesgo de malformaciones fetales y pérdida cuando se realiza derivación cardiopulmonar en el primer trimestre; si se realiza en el último trimestre, la probabilidad de precipitar parto prematuro es mayor. A finales del tercer trimestre, el parto puede ser llevado a cabo antes de la cirugía cardíaca si hay una adecuada madurez fetal. Desde una perspectiva de episodios fetales, el momento óptimo para cirugía cardíaca materna durante el embarazo es probablemente entre las semanas 20 y 28 de gestación. Los resultados fetales pueden también mejorarse con el uso de circulación extracorpórea normotérmica más que con hipotérmica, flujos de bomba mayores, mayores presiones y el menor tiempo de derivación posible. Se recomienda la monitorización obstétrica del feto durante el procedimiento para que la bradicardia fetal pueda ser tratada inmediatamente y las contracciones uterinas puedan ser controladas. En la actualidad, con las intervenciones mencionadas previamente, la cirugía cardiotorácica de la madre puede realizarse con relativa seguridad durante el embarazo, con una tasa de mortalidad materna similar a la de aquellas mujeres no embarazadas a menos que la cirugía sea de emergencia. Sin embargo, las complicaciones fetales (prematuridad y muerte) están aumentadas en asociación con cirugía urgente de alto riesgo, comorbilidades maternas y baja edad gestacional.[17] Es importante un abordaje multidisciplinar para optimizar los resultados tanto

booksmedicos.org

booksmedicos.org

para la madre como para el bebé.

Parto y alumbramiento

Los cambios hemodinámicos que tienen lugar durante el parto y el alumbramiento propiamente dicho obligan el empleo de un abordaje multidisciplinar en aquellas pacientes con cardiopatía de alto riesgo. El cardiólogo y el obstetra deben trabajar con el anestesista para determinar el tipo de parto más seguro. Para la mayoría de los pacientes con cardiopatía, un parto vaginal es factible y preferible debido a que se asocia con menores complicaciones.[18] El parto por cesárea se reserva habitualmente por razones obstétricas. Una importante excepción a esta regla es aquella de la paciente que está anticoagulada con warfarina, debido a que el bebé también está anticoagulado y, por tanto, presenta riesgo aumentado de hemorragia intracraneal por el estrés del parto vaginal. El parto por cesárea también puede considerarse en pacientes que tengan dilatación aórtica, hipertensión pulmonar grave, insuficiencia cardíaca grave o una lesión obstructiva grave, como estenosis aórtica.[18] En mujeres con condiciones de alto riesgo, el parto debería llevarse a cabo en un centro con disponibilidad de expertos para monitorizar los cambios hemodinámicos del parto e intervenir en caso de ser necesarios. En caso de optarse por parto vaginal, este puede conseguirse con la madre en la posición lateral izquierda para que el feto no comprima la vena cava inferior, manteniendo por tanto el retorno venoso. Algunas mujeres con lesiones cardíacas de alto riesgo podrían beneficiarse de una segunda etapa asistida (p. ej., con extracción con fórceps o ventosa) para evitar un parto prolongado. En aquellas mujeres con hemodinámica tenue, la colocación de un catéter de Swan-Ganz antes de la aparición de parto activo facilita la optimización hemodinámica y debería continuarse durante al menos 24 h después del parto, cuando el edema pulmonar aparece habitualmente. No ha surgido aún consenso universal respecto a la administración de profilaxis antibiótica en el momento del parto en pacientes con lesiones vulnerables de endocarditis infecciosa. Debido a que la bacteriemia puede ocurrir incluso durante un parto no complicado, la profilaxis antibiótica es aún opcional para pacientes más vulnerables a los efectos deletéreos de la endocarditis –aquellos con endocarditis previa, cardiopatía cianótica, y válvulas protésica–.[19]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Afecciones cardíacas específicas en el embarazo

Cardiopatía congénita

Pocas operaciones para cardiopatías congénitas se consideran curativas, y muchas mujeres tienen secuelas residuales que deben ser cuidadosamente evaluadas en el momento del consejo preconceptivo. Los episodios adversos cardíacos, obstétricos y perinatales maternos se incrementan en mujeres con cardiopatía congénita, aunque los resultados varían ampliamente dependiendo de la lesión cardíaca (**fig. 13-3**).[20]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

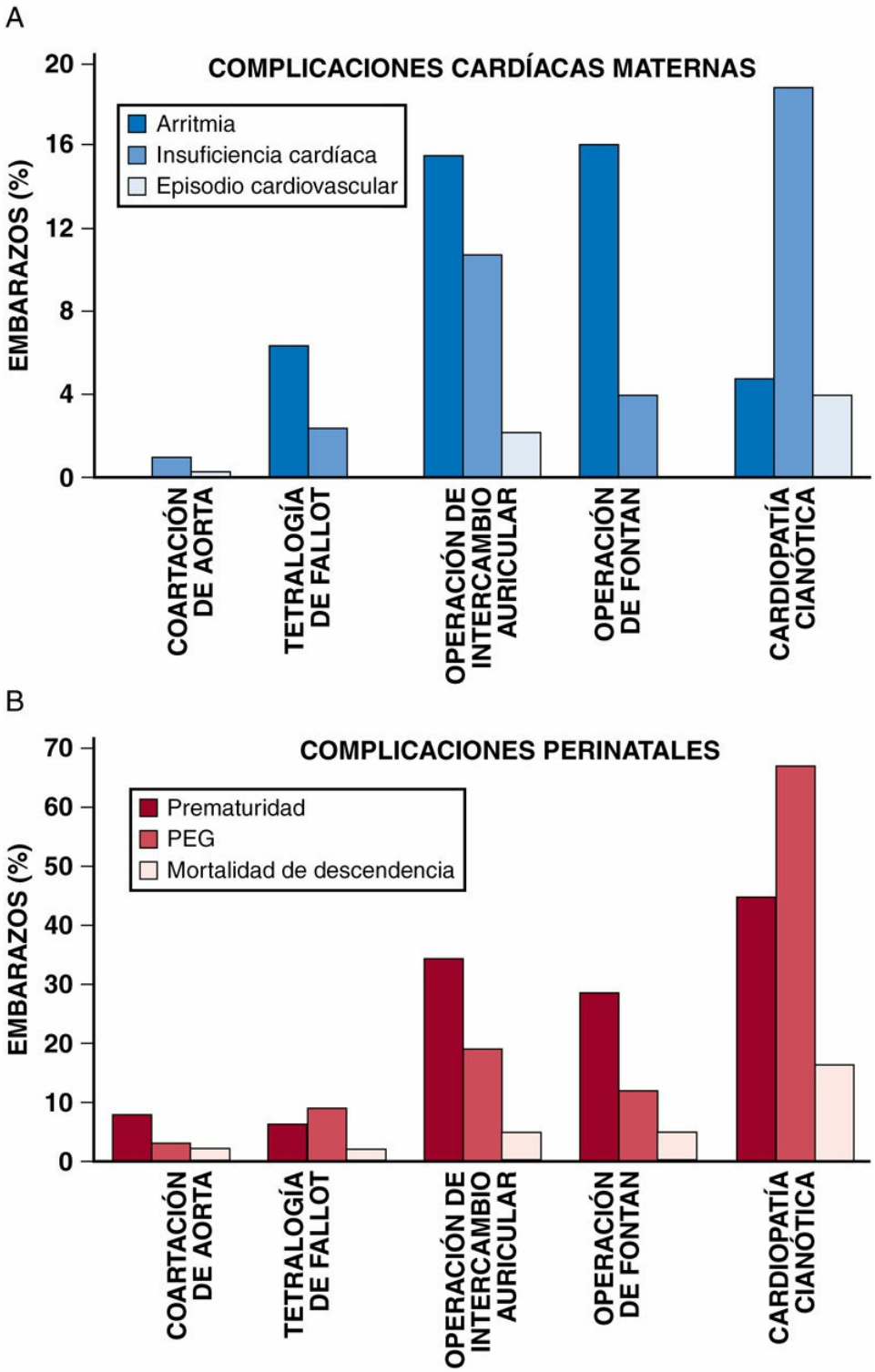


FIGURA 13-3 **A.** Complicaciones cardíacas en mujeres con cardiopatías congénitas. *Barras azules oscuras,* arritmias; *barras celestes,* insuficiencia cardíaca; *barras blancas,* otras complicaciones cardiovasculares (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y/o accidentes cerebrovasculares). **B.** Complicaciones perinatales en mujeres con cardiopatías congénitas. *Barras rojas oscuras,* prematuridad; *barras rojas claras,* bebés pequeños para la edad gestacional; *barras blancas,* mortalidad fetal y neonatal. (Datos tomados de Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. J Am Coll Cardiol 2007;49:2303-11.)

El riesgo perinatal incluye la transmisión de la cardiopatía al recién nacido;

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el tipo de lesión cardíaca materna presente afectará a la propensión del bebé a heredar una cardiopatía congénita.

Lesiones con cortocircuito

En las mujeres con cortocircuitos simples habitualmente el embarazo transcurre bien. La comunicación interauricular de tipo *ostium secundum* es uno de los defectos cardíacos congénitos más comunes. La carga de volumen en el ventrículo derecho habitualmente es bien tolerada, e incluso mujeres con comunicaciones interauriculares de *tipo ostium secundum* extensas no reparadas habitualmente no desarrollan complicaciones cardíacas durante el embarazo a menos que exista hipertensión pulmonar o fibrilación auricular concomitante. Se debe prestar meticulosa atención a las venas de las piernas maternas, particularmente durante y después del parto, debido a que puede aparecer trombosis venosa profunda con embolia paradójica e accidente cerebrovascular. Las mujeres con pequeñas comunicaciones interventriculares o conducto arterioso persistente con presiones normales o casi normales habitualmente toleran el embarazo sin dificultad. En caso de cortocircuito grande, la carga de volumen añadida del embarazo puede precipitar raramente un potencial fracaso ventricular izquierdo. Las mujeres con comunicación interventricular o conducto arterioso persistente e hipertensión pulmonar deberían ser aconsejadas respecto a la contraindicación del embarazo.

Coartación de aorta

La mayoría de las mujeres con coartación de aorta habrán tenido una reparación previa al embarazo. Cuando se conoce la presencia de coartación, se debe realizar un estudio de imagen completo de la aorta en el momento del consejo preconceptivo debido a que algunas mujeres pueden presentar coartación residual o recurrencia, o aneurisma. La mayoría de las mujeres tendrá un embarazo exitoso con el adecuado cuidado. La complicación materna más común es la hipertensión sistémica, la cual puede requerir tratamiento.[21] Una coartación significativa puede alterar el flujo tanto al útero como al feto, lo cual puede provocar bebés con bajo peso para la edad gestacional o incluso muerte fetal. Debe evitarse el tratamiento antihipertensivo intensivo debido a la posibilidad de hipoperfusión placentaria. Debido a la aortopatía asociada, la aorta completa es vulnerable a dilatación, aneurisma o disección.

Tetralogía de Fallot

La mayoría de las mujeres con tetralogía de Fallot habrán tenido una reparación quirúrgica previa y no deberían presentar cianosis. Ocasionalmente se halla una adulta que no se sometió previamente a cirugía o en la cual se alcanzó paliación con un cortocircuito creado quirúrgicamente (p. ej., cortocircuito de Blalock-Taussig). En tales casos, el embarazo puede

booksmedicos.org

booksmedicos.org

suponer un riesgo, dependiendo del grado de cianosis, como se menciona después. Para aquellos pacientes con reparación intracardíaca previa, debe realizarse una cuidadosa valoración de las secuelas hemodinámicas residuales antes de dar un consejo respecto a la seguridad del embarazo. Para aquellas mujeres con reparación quirúrgica efectiva, buena capacidad de ejercicio y mínimas secuelas, el embarazo es bien tolerado con un adecuado tratamiento. La carga de volumen del embarazo puede no ser bien tolerada cuando las mujeres presenten dilatación grave y disfunción ventricular derecha.[22] Adicionalmente, estas mujeres pueden estar en riesgo de arritmias auriculares e incluso ventriculares.

Estenosis pulmonar

Las mujeres con estenosis aislada de la válvula pulmonar casi siempre toleran bien el embarazo. Algunas mujeres habrán sido sometidas a valvuloplastia pulmonar y pueden presentar insuficiencia pulmonar residual. Estas mujeres también toleran bien el embarazo si tienen buena capacidad de ejercicio y función sistólica del ventrículo derecho preservada.

Anomalía de Ebstein

La seguridad del embarazo en pacientes con anomalía de Ebstein depende del tamaño y la función ventricular derecha, el grado de insuficiencia tricuspídea y la presencia o ausencia de comunicación interauricular. Esta última está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes, y si la paciente presenta cianosis en reposo, el riesgo de embarazo se incrementa considerablemente. Una comunicación interauricular supone un riesgo potencial añadido de accidente cerebrovascular por embolia paradójica, y se debe prestar una meticulosa atención a la posibilidad de trombosis venosa profunda. Las arritmias auriculares puede que no sean bien toleradas en la mujer embarazada con esta anomalía, y presentan riesgo tanto de fibrilación auricular como taquicardia por reentrada auriculoventricular. Vías accesorias que causen preexcitación pueden precipitar taquicardias rápidas. Los riesgos del embarazo pueden ser menores después de una reparación quirúrgica exitosa o del reemplazo de la válvula tricúspide si no hay otra enfermedad residual.

Transposición completa de grandes vasos

Las mujeres con transposición completa de los grandes vasos habrán sido sometidas a cirugía en la niñez. Las operaciones de intercambio auricular (operación de Mustard o de Senning) dejan el ventrículo derecho morfológico como bomba sistémica y, con el tiempo, el ventrículo derecho subaórtico puede dilatarse o debilitarse. La función del ventrículo subaórtico y el grado de insuficiencia valvular auriculoventricular sistémica son importantes determinantes de los resultados del embarazo. En un estudio de 49 embarazos completados, la complicación materna más común fue arrítmica,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

lo que ocurrió en el 22% de los embarazos.[23] Se han reportado insuficiencia cardíaca y muerte materna. La prematuridad es común, así como los bebés de bajo peso para la edad gestacional. Algunas mujeres presentan disfunción ventricular subaórtica irreversible o empeoramiento de la insuficiencia valvular auriculoventricular sistémica.[24] Es importante una cuidadosa evaluación preconceptiva por un experto en mujeres con esta afección. La disfunción del ventrículo derecho subaórtico puede ser una contraindicación de embarazo. Las mujeres con operaciones de intercambio auricular presentan riesgo de arritmias e insuficiencia cardíaca en el posparto inmediato y deben contar con monitorización en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos después del parto.

Las reparaciones más contemporáneas para la transposición completa es la operación de intercambio arterial (operación de Jatene), y estas mujeres están alcanzando edades reproductivas. Las mujeres que han sido sometidas a este tipo de operación pueden presentar dilatación de la raíz neoaórtica, insuficiencia aórtica, estenosis pulmonar o estenosis arterial coronaria, y estas lesiones afectarán al riesgo de embarazo. La evaluación preconceptiva por un experto en cardiopatías congénitas es importante. Las mujeres sometidas a operación de intercambio arterial que no presenten lesiones residuales mayores tienden a tolerarlo bien.[25] Todas las mujeres con transposición reparada deberían parir en unidades de embarazo de alto riesgo.

Operación de Fontan

Las mujeres que han sido sometidas a una operación de Fontan presentarán una fisiología de ventrículo único, típicamente sin ventrículo subpulmonar. El flujo sanguíneo a través de los pulmones es por un flujo pasivo. Estas mujeres presentan riesgo aumentado de complicaciones maternas durante el embarazo, particularmente arritmias auriculares, que pueden causar un profundo deterioro hemodinámico e insuficiencia cardíaca.[26,27] Son vulnerables al desarrollo de trombosis en el circuito de Fontan debido al bajo flujo a través del circuito y el estado protrombótico del embarazo. La función del ventrículo único puede deteriorarse debido a la carga de volumen del embarazo. Complicaciones fetales y neonatales como prematuridad y bajo peso al nacer son problemas mayores en esta población.[27,28] Es una afección compleja, y el consejo preconceptivo por parte de un experto en cardiopatías congénitas del adulto es crucial. La circulación de Fontan es dependiente de precarga, y minimizar el empuje en el momento del parto es importante para prevenir complicaciones. En el posparto inmediato, las mujeres deberían contar con una cuidadosa monitorización de ritmo y estado de volumen en una unidad de cuidados intensivos cardiológicos.

Cardiopatía cianótica

Existe una serie de afecciones cardíacas, como la tetralogía de Fallot no reparada, donde las mujeres en edad fértil pueden presentar cianosis. La

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cianosis supone riesgos tanto para la madre como para el feto.[29] La disminución en la resistencia periférica que acompaña al embarazo aumenta el cortocircuito derecha-izquierda y puede exagerar la cianosis materna. Debido a la eritrocitosis que acompaña a la cianosis y la propensión a trombosis, las mujeres en las cuales se desarrolla trombosis venosa se encuentran en riesgo de embolia paradójica y accidente cerebrovascular. Además del grado de cianosis materna, la función ventricular derecha debe ser valorada antes del embarazo con ecocardiografía o RM. Como en pacientes con otras cardiopatías congénitas, el consejo preconceptivo por un experto en cardiopatías congénitas del adulto es crucial.

La hipoxia materna impone un obstáculo pronunciado en el crecimiento fetal y la supervivencia. En un estudio de 44 mujeres con 96 embarazos (excluidas mujeres con síndrome de Eisenmenger), las saturaciones de oxígeno maternas menores al 85% se asociaron con pobres resultados fetales; solo 2 de 17 embarazos (12%) produjeron niños nacidos vivos.[29] Por el contrario, cuando la saturación de oxígeno materna era del 90% o superior, el 92% de los embarazos generaron un nacido vivo. Tuvieron lugar complicaciones cardiovasculares maternas en 14 pacientes (32%). Ocho pacientes presentaron insuficiencia cardíaca, y dos pacientes presentaron endocarditis bacteriana, ambas con tetralogía de Fallot paliada quirúrgicamente. Dos pacientes tuvieron complicaciones trombóticas, una pulmonar y una cerebral.

Hipertensión pulmonar

En mujeres en edad fértil, la hipertensión arterial pulmonar puede ser idiopática o puede ser secundaria a cortocircuitos cardíacos congénitos o trastornos del tejido conectivo. La hipertensión arterial pulmonar, sin importar la causa, acarrea una elevada tasa de mortalidad cuando se asocia con embarazo. La carga de volumen del embarazo puede comprometer el ventrículo derecho que funciona pobremente, precipitando la insuficiencia cardíaca. La caída de la resistencia periférica aumenta el cortocircuito derecha-izquierda, lo que contribuye por tanto al desarrollo de cianosis. El parto y el alumbramiento son particularmente peligrosos, y la mayor incidencia de muerte materna es durante el parto y el puerperio. Una disminución abrupta en la poscarga puede ocurrir a medida que el bebé está siendo parido, y la hipovolemia por pérdida sanguínea puede causar hipoxia, síncope y muerte súbita. Las respuestas vagales al dolor también pueden tener riesgo de muerte. Una revisión sistemática del embarazo en 73 mujeres con hipertensión arterial pulmonar reportó una tasa de mortalidad materna del 25%.[30] La morbilidad y la mortalidad materna son debidas a insuficiencia cardíaca ventricular derecha, crisis hipertensivas pulmonares, embolia pulmonar, arritmias y sangrados. Las muertes neonatales y fetales también se hallan incrementadas, y los partos prematuros tienen lugar en muchos embarazos. Algunas series recientes han sugerido que pueden ser posibles

booksmedicos.org

booksmedicos.org

resultados maternos y neonatales más exitosos.[31,32] Se están utilizando cada vez más tratamientos avanzados para la hipertensión arterial pulmonar en la población embarazada y pueden ser, en parte, responsables de mejores resultados. Las prostaciclinas intravenosas e inhalatorias y los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 son los fármacos más comúnmente utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo. El bosentán no se utiliza durante el embarazo debido a su potencial teratogenicidad.

La terminación del embarazo es la opción más segura, aunque en pacientes con hipertensión pulmonar, esto también puede ser un procedimiento más complejo, y la anestesia cardíaca es útil en este sentido. Para las mujeres que siguen adelante con el embarazo, el modo de parto necesita ser determinado después de una cuidadosa consideración por los médicos. El parto por cesárea con anestesia cardíaca es una opción. Si la vía vaginal es la seleccionada, debería llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos. La analgesia epidural debe ser administrada con la debida cautela para minimizar la vasodilatación periférica. Debe evitarse una segunda etapa prolongada. El empleo de dispositivo antitrombosis venosa profunda (es decir, Thromboguard) o una bomba de compresión puede ayudar a prevenir la trombosis venosa periférica. La monitorización intrahospitalaria debe continuarse durante al menos 2 semanas después del parto. Debe ofrecerse un apropiado consejo respecto a anticonceptivos a todas las pacientes.

Síndrome de Marfan

El trastorno del tejido conectivo más común es el síndrome de Marfan, causado por una mutación en el gen *FBN-1* codificante de la glucoproteína fibrilina. El síndrome de Marfan es heredado con patrón autosómico dominante. El consejo preconceptivo, incluida la evaluación genética, es esencial y debería incluir consejos respecto a los riesgos de complicaciones cardiovasculares para la madre y el riesgo de transmisión a la descendencia. Debería realizarse una cuidadosa evaluación clínica y de imagen cardiovascular. La investigación cardíaca comprende un ecocardiograma transtorácico y una RM o TC cardíaca para valorar la aorta en su totalidad en busca de dilatación o disección. Se ha sugerido que el embarazo habitualmente está contraindicado si la aorta ascendente es superior a 4,4 cm de diámetro,[33] aunque la dimensión exacta es materia de debate. Las directrices de la European Society of Cardiology en enfermedades cardiovasculares durante el embarazo sugieren que las mujeres con síndrome de Marfan se sometan a reemplazo aórtico si la aorta es superior a 4,5 cm.[18] Debería enfatizarse a todas las mujeres con síndrome de Marfan y aquellas con disección aórtica previa que el embarazo no es uniformemente seguro y los riesgos son impredecibles. El embarazo aumenta el riesgo de complicaciones aórticas a largo plazo.[33] Las complicaciones aórticas durante el embarazo acarrean una elevada tasa de mortalidad materna de hasta el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

11%. Los problemas cardiovasculares asociados también necesitan ser evaluados, incluida insuficiencia aórtica y prolapso valvular mitral con insuficiencia asociada.

Muchas mujeres ya se encuentran recibiendo tratamiento con β-bloqueantes o antagonistas del receptor de angiotensina II como prevención de dilatación y disección aórtica. Los β-bloqueantes deberían continuarse durante el embarazo porque estos pueden prevenir la dilatación aórtica progresiva y la disección. Los antagonistas del receptor de angiotensina II deben suspenderse durante el embarazo debido al riesgo fetal. La vigilancia ecocardiográfica periódica cada 6 a 8 semanas está recomendada para monitorizar el tamaño de la raíz aórtica materna, dependiendo del intervalo en los hallazgos ecocardiográficos iniciales. Cualquier dolor torácico debería ser evaluado inmediatamente para descartar disección. Durante el parto y el alumbramiento, debería evitarse pujar, con una segunda etapa asistida en caso de ser necesario. En mujeres con aorta dilatada, el parto debería llevarse a cabo en un centro de cuidados terciarios con disponibilidad de cirujanos cardiotorácicos experimentados.

Valvulopatías

Estenosis aórtica

La estenosis aórtica en mujeres en edad fértil es habitualmente secundaria a una válvula aórtica bicúspide. En países de bajos recursos, la estenosis aórtica puede ser secundaria a cardiopatía reumática. Debe realizarse una detallada valoración ecocardiográfica de la función valvular antes de contemplar el embarazo. Una prueba de esfuerzo puede ser útil para valorar la capacidad funcional y la respuesta al ejercicio de la presión arterial. Las mujeres con estenosis aórtica grave (área valvular < 1 cm^2 o gradiente medio > 40 mmHg) precisan una cuidadosa estratificación de riesgo preconceptiva por un cardiólogo experto en embarazo y cardiopatías. Algunas mujeres con estenosis aórtica grave que tienen una excelente capacidad funcional y una respuesta normal al ejercicio de la presión arterial serán capaces de tolerar el embarazo. Otras pueden requerir cirugía valvular previa al embarazo. Además, un cuidadoso examen de la aorta torácica completa está indicada en la búsqueda de aortopatía asociada a válvula bicúspide; incluso con una válvula funcionalmente normal, pueden existir una dilatación aórtica o un aneurisma de la aorta ascendente. La reparación quirúrgica previa al embarazo debería ser considerada si la aorta es mayor de 5 cm.

La estenosis aórtica leve y moderada es habitualmente bien tolerada si la paciente tiene una capacidad de ejercicio normal y ausencia de síntomas. El embarazo en mujeres con estenosis aórtica grave está caracterizado por una incidencia aumentada de insuficiencia cardíaca, arritmias, parto prematuro y menor duración del embarazo. En un estudio de 96 embarazos en mujeres con al menos estenosis aórtica moderada, el 21% de las mujeres fueron hospitalizadas por razones cardíacas durante el embarazo.[34] Aunque las tasas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de mortalidad materna son muy bajas en las series contemporáneas, ha sido reportada la muerte en este grupo de mujeres.

El parto y el alumbramiento propiamente dicho pueden ser particularmente problemáticos en dichos pacientes debido a los abruptos cambios hemodinámicos, incluido el posparto inmediato cuando hay una caída abrupta en la poscarga a medida que el bebé está siendo parido. La pérdida de sangre en el momento del parto también puede precipitar el colapso materno. La analgesia epidural precisa ser cuidadosa y lentamente administrada, y el bloqueo espinal debería evitarse debido a la potencial hipotensión. El parto puede facilitarse con monitorización de presión arterial invasiva o presión venosa central, la cual debería continuarse durante al menos 24 h después del parto. A largo plazo, las mujeres con estenosis aórtica moderada o grave que han estado embarazadas son más propensas a requerir intervenciones cardíacas cuando se las compara con mujeres que no han estado embarazadas.[35]

Estenosis mitral

La estenosis mitral es casi siempre debida a cardiopatía reumática, y las complicaciones cardíacas durante el embarazo son comunes. Los síntomas tienden a empeorar durante el embarazo debido al volumen plasmático aumentado junto con el incremento de la frecuencia cardíaca, que acorta el tiempo de llenado diastólico e incrementa la presión en aurícula izquierda. Cualquier disminución en el volumen sistólico causa una taquicardia refleja, que contribuye aún más a la elevada presión auricular izquierda. Las arritmias auriculares y el edema pulmonar son las complicaciones cardíacas más comunes.[36] La aparición de fibrilación auricular puede precipitar edema agudo de pulmón. La muerte materna puede ocurrir, particularmente en países de bajos ingresos donde el acceso a cuidados del embarazo es difícil. Las tasas de morbilidad y mortalidad perinatal también están incrementadas.

Las mujeres deberían someterse a una cuidadosa valoración ecocardiográfica de la válvula mitral y las presiones pulmonares antes de proceder con el embarazo. El ecocardiograma de esfuerzo también puede ser útil para delinear la respuesta hemodinámica al esfuerzo en términos de gradiente mitral y la presencia o ausencia de hipertensión pulmonar. Las mujeres con estenosis mitral grave deberían tener una intervención valvular previa al embarazo. Durante el embarazo, la piedra angular del tratamiento médico para las pacientes sintomáticas es el β-bloqueo. Este modo farmacológico disminuye la frecuencia cardíaca, prolonga el tiempo de llenado diastólico y puede generar una marcada mejoría clínica con control de los síntomas. El reposo en cama también puede ser útil para disminuir la frecuencia cardíaca y para minimizar las demandas cardíacas. El uso de diuréticos es apropiado si hay presencia de edema pulmonar. Los anticoagulantes deberían administrarse en el contexto de fibrilación auricular. Cuando la madre fracasa en responder adecuadamente al tratamiento médico, la valvuloplastia con balón puede ser realizada si la anatomía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

valvular es favorable y no hay insuficiencia mitral concomitante.[37] La valvulotomía quirúrgica puede ser realizada, pero debe ser reservada para pacientes con síntomas resistentes al tratamiento médico en los cuales la valvulotomía con balón no es factible.

Insuficiencia mitral y aórtica

La insuficiencia mitral y la aórtica pueden ser toleradas en el embarazo, siempre que la insuficiencia no sea más que moderada, la madre se encuentre asintomática antes del embarazo y la función ventricular esté preservada. La monitorización estrecha durante el embarazo está habitualmente justificada, particularmente para aquellas con insuficiencia mitral, debido a que el ventrículo izquierdo tiende a dilatarse a medida que el embarazo progresa, y esto puede exacerbar el grado de insuficiencia mitral.

Válvulas protésicas

El embarazo en mujeres con válvulas protésicas supone riesgo para la madre y el bebé. La elección de una prótesis valvular para la mujer en edad fértil implica una detallada discusión de los riesgos relativos para que ella pueda tomar una decisión informada respecto a seleccionar una prótesis biológica o mecánica. Las válvulas biológicas son menos trombógenas que las válvulas mecánicas y, por tanto, son menos problemáticas en el embarazo debido a que no implica el uso rutinario de warfarina. La desventaja es su tendencia a degenerarse después de un promedio de 10 a 15 años, precisando reoperación, con sus riesgos inherentes y potencial muerte. Las prótesis mecánicas, en contraste, presentan mayor longevidad, pero requieren anticoagulación, y cualquiera que sea la estrategia anticoagulante elegida durante el embarazo, hay una mayor probabilidad de muerte fetal, hemorragia placentaria y trombosis valvular protésica.

Prótesis biológicas

Los tipos más comunes de prótesis biológicas utilizadas actualmente son válvulas porcinas y pericárdicas. Para pacientes en ritmo sinusal, estas confieren la ventaja de que no se requiere el uso de warfarina, aunque la mayoría de los pacientes toman bajas dosis de ácido acetilsalicílico (81 mg). Estas válvulas son vulnerables a degeneración estructural y calcificación, lo cual ocurre con mayor rapidez en pacientes jóvenes. Además, las prótesis mitrales tienden a degenerar más rápido que aquellas en posición aórtica. Alguna evidencia sugiere que el embarazo puede acelerar la degeneración valvular; esta desventaja potencial no es universalmente aceptada, sin embargo, y otras series extensas no han mostrado diferencia en la degeneración estructural valvular en mujeres jóvenes que han tenido un embarazo y aquellas que no. No obstante, todas las válvulas biológicas van a degenerar y se precisará una segunda operación, con un riesgo operatorio que habitualmente es mayor que para la primera. En algunas series, la tasa de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mortalidad para un segundo reemplazo valvular puede ser de hasta el 6%, y debe reconocerse que, si la muerte ocurre después de un embarazo exitoso, el joven niño es dejado sin su madre. Por tanto, en el momento de aconsejar a mujeres en edad fértil respecto a la elección de válvula, los resultados quirúrgicos individuales de la institución del médico deben ser revisados. Estos hallazgos pueden variar considerablemente en función del volumen quirúrgico y la experiencia. El uso de homoinjertos supone problemas similares de deterioro estructural y reoperación. La operación de Ross, en la cual un autoinjerto valvular pulmonar es colocado en posición aórtica y una prótesis biológica (habitualmente porcina) es implantada en posición pulmonar, está asociada con buenos resultados durante el embarazo cuando los índices hemodinámicos son buenos. Sin embargo, el procedimiento de Ross finalmente requiere reintervención.

Prótesis mecánicas

Durante el embarazo, la sangre materna es altamente trombógena debido a concentraciones elevadas de factores de coagulación, adhesividad plaquetaria incrementada y fibrinólisis disminuida. Estos cambios contribuyen a un significativo riesgo de trombosis valvular materna y tromboembolia. Aunque el riesgo materno de trombosis valvular depende principalmente del régimen anticoagulante elegido y la calidad de control de anticoagulación, el tipo de válvula, la posición de la válvula (mitral más que aórtica) y la función de la válvula también son determinantes en los resultados. Las mujeres también están en riesgo de complicaciones de sangrado, episodios cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmias y endocarditis. Las complicaciones fetales y neonatales están incrementadas en este grupo de mujeres e incluyen muerte fetal, nacidos muertos, hemorragia intracraneal, prematuridad y bebés con bajo peso al nacer.

El tratamiento de la anticoagulación durante el embarazo en mujeres con prótesis valvulares mecánicas es controvertido, y no ha emergido consenso universal. Las opciones potenciales de anticoagulación abarcan antagonistas de la vitamina K, heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada o una combinación o antagonistas de vitamina K y heparina. No hay una estrategia perfecta de anticoagulación, y cada régimen está asociado con algunos riesgos para la madre o el feto. En general, el riesgo materno es menor con antagonistas de la vitamina K y el riesgo fetal es menor con heparina. Una revisión sistemática de resultados en embarazos de mujeres con válvulas mecánicas (n = 2.468 embarazos), estratificados de acuerdo con el tipo de anticoagulante utilizado durante el embarazo, se muestra en la **tabla 13-3**.[38] Todos los regímenes anticoagulantes, por más cuidadoso que sea su manejo, acarrean un riesgo incrementado de muerte fetal y aborto espontáneo y un potencial de complicaciones hemorrágicas, incluidos el sangrado placentario, el aborto involuntario y la muerte fetal. Antes de adoptar cualquier abordaje, es imperativo explicar los riesgos al paciente. Con todos los regímenes anticoagulantes, la adición de dosis bajas de ácido

booksmedicos.org

acetilsalicílico, de 75 a 162 mg/día, puede conferir beneficio materno adicional. Hasta ahora, no hay datos que apoyen el uso de anti-Xa e inhibidores directos de trombina en pacientes con válvulas protésicas. Las madres con prótesis mecánicas son mejor tratadas por un equipo multidisciplinar en un centro que provea entrenamiento y experiencia en el tratamiento de cardiopatías complejas y embarazo.

Tabla 13-3

Episodios primarios de madres con válvulas mecánicas que toman anticoagulantes durante el embarazo y sus hijos*

RÉGIMEN DE ANTICOAGULACIÓN	TASAS DE MORTALIDAD MATERNA ESTIMADAS % (IC AL 95%)	TASAS DE TROMBOEMBOLIA MATERNA ESTIMADAS % (IC AL 95%)	NACIDOS VIVOS ESTIMADOS % (IC AL 95%)	EMBRIOPATÍA Y FETOPATÍA POR WARFARINA ESTIMADA % (IC AL 95%)
Antagonistas de la vitamina K (INR objetivo, 2,5-3,5)	0,9 (0,1, 1,6)	2,7 (1,4, 4)	64,5 (48,8, 80,2)†	2 (0,3, 3,7)†
Tratamiento secuencial	2 (0,8, 3,1)	5,8 (3,8, 7,7)	79,9 (74,3, 85,6)	1,4 (0,3, 2,5)‡
HBPM sola	2,9 (0,2, 5,7)	8,7 (3,9, 13,4)	92 (86,1, 98)	NA
HNF sola	3,4 (0, 7,7)	11,2 (2,8, 19,6)	69,5 (37,8, 100)	NA§

HBPM, heparina de bajo peso molecular; *HNF,* heparina no fraccionada; *IC,* intervalo de confianza; *INR,* cociente normalizado internacional; *NA,* no aplica.

* Las estimaciones están presentadas como proporciones por cada 100 embarazos afectados con intervalos de confianza al 95%.

† De estos, 7/407 [0,8% (0, 1,7)] representan embriopatía y 5/197 [2,1% (0,1, 4,1)] representan fetopatía.

‡ Todas las causas representan fetopatía.

§ Estos fueron cuatro casos de sangrado intracraneal en mujeres con HNF; el sangrado fue secundario a prematuridad y no al efecto anticoagulante debido a que la HNF no atraviesa la placenta.

Modificado de D'Souza R, Ostro J, Shah PS, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systemic review and meta-analysis. Eur Heart J 2017;38(19):1509-16.

Efectos del tratamiento farmacológico en la valvulopatía

Warfarina

La exposición fetal a warfarina entre 6 y 9 semanas de gestación está asociada con *embriopatía por warfarina* (epífisis punteada, hipoplasia nasal). La *fetopatía por warfarina* (atrofia óptica y anomalías del sistema nervioso central) ocurre con exposición tardía en la gestación.[39] El riesgo reportado de embriopatía

booksmedicos.org

varía ampliamente, pero probablemente es del 2 al 4%. Este riesgo está reducido con el inicio de heparina antes de las 6 semanas de gestación. La desventaja de discontinuar warfarina es el riesgo incrementado de trombosis valvular materna. El riesgo de complicaciones perinatales relacionadas con warfarina está relacionado con la dosis, pero si la embriopatía por warfarina, específicamente, está relacionada con la dosis continúa siendo un debate.[39] Un estudio sugirió que el riesgo es muy bajo si la dosis materna de warfarina es de 5 mg/día o menos.[40] La warfarina está asociada con menos nacidos vivos en comparación con la heparina.[41] Debido a que la warfarina acarrea el menor riesgo de trombosis valvular y muerte materna, el American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)[42] y la European Society of Cardiology (ESC)[18] han recomendado el uso de anticoagulantes orales en el segundo y tercer trimestre hasta aproximadamente la semana 36 de embarazo con control estricto de los valores del cociente normalizado internacional (**fig. 13-4**). El período de transición, cuando la warfarina es discontinuada y la heparina iniciada, puede ser previo en mujeres con alto riesgo de parto prematuro. Debido a que el riesgo fetal en el primer trimestre parece estar relacionado con la dosis, las directrices recomiendan considerar la continuación de anticoagulación oral en el primer trimestre en mujeres cuya dosis de warfarina es menor a 5 mg/día. Estas opciones deben ser discutidas completamente con la paciente antes de que se embarace, no solo por las implicaciones médico-legales, sino también para asegurarse de que ella haya entendido por completo todos los riesgos y beneficios para la madre y el bebé.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

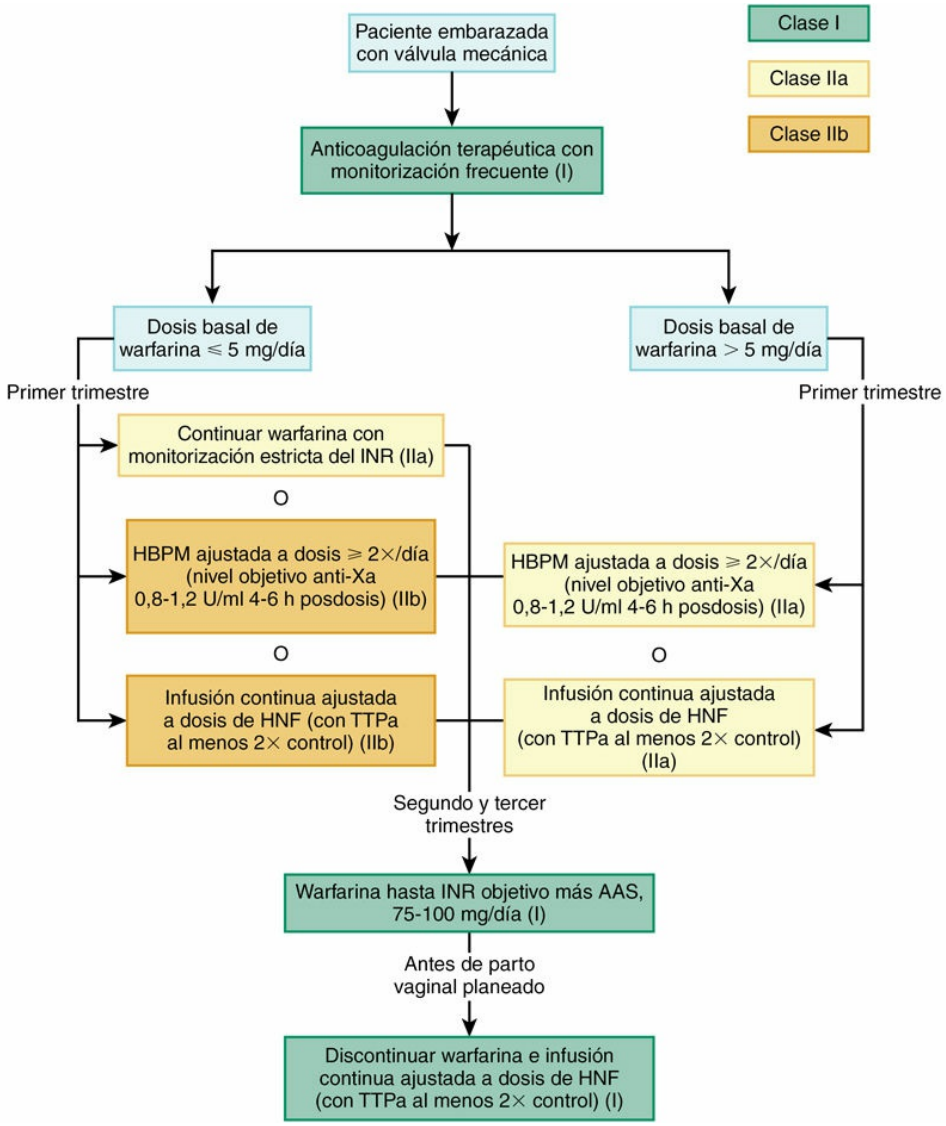


FIGURA 13-4 Anticoagulación de mujeres embarazadas con válvulas mecánicas: recomendaciones del American College of Cardiology/American Heart Association. *AAS,* ácido acetilsalicílico; *INR,* cociente normalizado internacional; *HBPM,* heparina de bajo peso molecular; *HFN,* heparina no fraccionada; *TTPa,* tiempo de tromboplastina parcial activado. (Tomado de Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2438-88.)

Heparina de bajo peso molecular

Aunque el uso de heparina elimina el riesgo de embriopatía por warfarina, hay un incremento significativo en el riesgo de complicaciones tromboembólicas maternas, incluida trombosis valvular. La heparina de bajo peso molecular es una alternativa atractiva a la heparina no fraccionada debido a su facilidad de uso y biodisponibilidad superior. No atraviesa la placenta, por lo que no ocurre embriopatía.

Sin embargo, no se han llevado a cabo grandes ensayos prospectivos para confirmar la utilidad de la heparina de bajo peso molecular en este contexto,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y los estudios reportados están confinados a pequeñas series.

Las tasas de nacidos vivos son mayores con el uso de heparina de bajo peso molecular, pero las tasas de complicaciones tromboembólicas y mortalidad materna están incrementadas cuando se las compara con warfarina. Las complicaciones tromboembólicas están habitualmente, pero no siempre, asociadas con regímenes de dosis fijas o niveles subterapéuticos de anti-Xa. Los requerimientos de heparina de bajo peso molecular pueden cambiar dramáticamente a lo largo del embarazo debido a cambios en el aclaramiento renal y el volumen plasmático. Además, los niveles anti-Xa preinyección pueden ser aún subterapéuticos cuando el nivel postinyección es terapéutico. Los datos siguen siendo limitados respecto a los niveles óptimos de anti-Xa, tiempo de medición (niveles pico frente a niveles mínimos o ambos) y la frecuencia de evaluación. A pesar de estas limitaciones, el ACC/AHA[42] (**v. fig. 13-4**) y la ESC[18] sugieren que la heparina de bajo peso molecular puede ser utilizada como una alternativa a la warfarina en mujeres que requieran más de 5 mg/día de warfarina. El American College of Chest Physicians sugiere que la heparina de bajo peso molecular puede ser utilizada como alternativa a la warfarina en cualquier mujer, sin importar la dosis de warfarina.[43] En caso de que se utilice heparina de bajo peso molecular, debe ser administrada por vía subcutánea cada 12 h y la dosis ajustada para que se mantenga un nivel de anti-Xa a 4 h postinyección en aproximadamente 1-1,2 unidades/ml. La heparina de bajo peso molecular debe ser discontinuada al menos 36 h antes del parto; en ese momento se debe realizar un cambio *(switch)* a infusión de heparina no fraccionada, ya que puede ser iniciada y suspendida abruptamente. Esta precaución es especialmente importante si se piensa utilizar analgesia epidural, debido a que su efecto prolongado incrementa el riesgo de hematoma espinal. La heparina no fraccionada debería ser reiniciada lo antes posibles después del parto en ausencia de complicaciones hemorrágicas.

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada es una molécula grande que no atraviesa la placenta y no causa alteraciones del desarrollo en el feto. El control de laboratorio del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) es difícil, en parte debido a la variación en la respuesta a la dosis estándar y la amplia variación en los reactivos utilizados para la monitorización de dosis. Si se utiliza durante el embarazo, la heparina debe ser administrada en infusión y la razón del tiempo de tromboplastina parcial activado, al menos el doble respecto al control. La heparina no fraccionada subcutánea ha sido utilizada durante el embarazo con el fin de evitar cualquier exposición fetal a warfarina, pero ha demostrado ser un pobre anticoagulante en el embarazo. Las directrices valvulares del ACC/AHA no recomiendan heparina subcutánea en mujeres embarazadas con válvulas mecánicas.[42]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Miocardiopatías

Miocardiopatía dilatada

En mujeres jóvenes, la miocardiopatía dilatada habitualmente es idiopática, pero puede ser secundaria a los efectos de drogas o toxinas o a infección. Ocasionalmente, una causa genética de miocardiopatía dilatada está presente, en cuyo caso, la transmisión en el embarazo debe ser evaluada. A las mujeres con miocardiopatía dilatada habitualmente se les aconseja no embarazarse si la fracción de eyección es menor al 30% o si se encuentran en clase funcional III o IV de la NYHA.[18] Debería realizarse una cuidadosa valoración ecocardiográfica antes del embarazo. Las pruebas de esfuerzo también pueden ser útiles, debido a que las mujeres con miocardiopatía pueden no tolerar bien el embarazo si presentan una pobre capacidad aeróbica.

Las mujeres con miocardiopatía dilatada se encuentran en riesgo de deterioro de su función sistólica ventricular izquierda, edema pulmonar y arritmias. La muerte materna es rara, pero ha sido descrita. En un estudio de 36 embarazos en 32 mujeres con miocardiopatía dilatada, 14 de 36 embarazos (39%) se complicaron con al menos un episodio adverso cardíaco materno.[44] La mala clase funcional y la disfunción de moderada a grave del ventrículo izquierdo fueron los principales determinantes de episodios adversos cardíacos maternos. Por el contrario, a las mujeres con miocardiopatía dilatada y solo disfunción sistólica leve del ventrículo izquierdo, buena clase funcional y sin insuficiencia cardíaca o arritmia previa habitualmente les va bien durante el embarazo.

Las mujeres con miocardiopatías deberían continuar el tratamiento β-bloqueante cuando esté indicado. Debido a que los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina II están contraindicados en el embarazo, la función ventricular debe ser valorada sin medicaciones antes del embarazo. Las pacientes sintomáticas que proceden con un embarazo puede que precisen hidralacina para la reducción de la poscarga. La insuficiencia cardíaca ocurre típicamente en el tercer trimestre o en el posparto inmediato. Las mujeres que desarrollen edema pulmonar deberían ser tratadas con diuréticos y pueden requerir ingreso hospitalario y reposo. Un parto prematuro puede ser necesario en mujeres que se descompensan durante el embarazo o en aquellas con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo.

Miocardiopatía hipertrófica

Un amplio espectro de trastornos anatómicos y hemodinámicos han sido documentados en la miocardiopatía hipertrófica, incluidas obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo, insuficiencia mitral, arritmias y disfunción diastólica. Algunos pacientes están asintomáticos, con mínimas alteraciones hemodinámicas; otros exhiben profunda limitación funcional, con marcadas perturbaciones hemodinámicas. Una cuidadosa historia personal, una revisión de antecedentes familiares, un electrocardiograma, una

booksmedicos.org

booksmedicos.org

prueba de esfuerzo y un ecocardiograma transtorácico deberían preceder al consejo respecto a la conveniencia del embarazo. Los futuros padres deben ser informados respecto al patrón hereditario autosómico dominante, el cual posee penetrancia variable. En muchos pacientes, una causa genética puede ser identificada, y el consejo genético y el cribado familiar son apropiados antes de que el embarazo sea contemplado.

La mayoría de los estudios sugieren que las mujeres con miocardiopatía hipertrófica toleran bien el embarazo.[45] La disminución en la poscarga que puede exacerbar el gradiente del tracto de salida es ampliamente contrarrestado por el incremento de volumen plasmático materno. Las pacientes con síntomas significativos antes del embarazo (habitualmente relacionados con obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo) pueden desarrollar complicaciones. La muerte súbita en el embarazo es rara, pero ha sido reportada, y este hecho resalta la necesidad de una cuidadosa evaluación preconceptiva.[45] Insuficiencia cardíaca y arritmias, tanto auriculares como ventriculares, pueden ocurrir durante el embarazo. La frecuencia reportada de arritmias e insuficiencia cardíaca durante el embarazo varía entre los diferentes estudios, probablemente debido a diferencias en la selección de pacientes, muestras pequeñas y métodos de estudio variables. Las complicaciones cardíacas maternas en el momento del parto han sido reportadas en hasta un 23% de los embarazos.[46] Los medicamentos, como los β-bloqueantes, deberían continuarse durante todo el embarazo, pero la dosis puede precisar un aumento a medida que el embarazo progresa. Los diuréticos pueden ser utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el embarazo, pero se debe tener especial cuidado para evitar depleción de volumen, la cual exacerba el gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Se debe prestar una meticulosa atención a la hemodinámica en el momento del parto. Debe evitarse la hipotensión con anestesia epidural y bloqueo espinal, específicamente en mujeres con miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Las pérdidas de sangre deben ser repuestas enseguida. El parto por cesárea está indicado solo por razones obstétricas. Se aconseja evitar la maniobra de Valsalva y una segunda etapa del parto facilitada en mujeres con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Miocardiopatía periparto

La miocardiopatía periparto (MCPP) es una afección con riesgo de vida de disfunción ventricular izquierda que ocurre durante los últimos meses de embarazo o en los meses siguientes al parto en mujeres previamente sanas. La incidencia de MCPP varía entre poblaciones; es aproximadamente 1 de 3.000 en EE. UU. comparada con 1 de 300 en Haití. Los factores de riesgo conocidos incluyen raza negra, mayor edad materna, multiparidad y preeclampsia. La mayoría de las mujeres debutan en el primer mes posparto. Las mujeres pueden presentarse con insuficiencia cardíaca, shock cardiógeno, arritmias o accidente cerebrovascular secundario a trombo ventricular izquierdo. Las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

tasas de mortalidad en EE. UU. se han reportado entre nula y el 19%.[47] Puede existir incertidumbre respecto a si la miocardiopatía se desarrolló durante el embarazo o es una miocardiopatía preexistente que se hizo aparente durante el embarazo.

La causa y la fisiopatología son entendidas pobremente, pero se piensa que un desequilibrio angiógeno es importante, teniendo lugar un exceso de factores antiangiógenos en combinación con susceptibilidad del huésped.[48] La inflamación puede que desempeñe un papel, debido a la elevación de marcadores plasmáticos inflamatorios en muchos pacientes. Un estrés oxidativo periparto desequilibrado puede que también sea importante, ya que lleva al anclaje proteolítico de la hormona lactante prolactina, con la resultante formación de una subforma de 16 kDa. Esta subforma de prolactina es un potente agente antiangiógeno, proapoptósico y proinflamatorio que afecta a las funciones del endotelio, la vasculatura cardíaca y el miocito cardíaco. Esta hipótesis ha llevado a una potencial estrategia terapéutica con bloqueo de prolactina con bromocriptina, un agonista del receptor D_2 de dopamina. Este tratamiento ha mostrado prevenir la enfermedad en modelos animales experimentales y parece ser exitoso en pequeños ensayos piloto con respecto a la prevención y el tratamiento en pacientes.[49] Debido a que la prolactina actúa como un eliminador de trombina, su eliminación con bromocriptina puede incrementar los riesgos de tromboembolia, por lo que se recomienda la anticoagulación concomitante con heparina. Se precisan ensayos aleatorizados para determinar la seguridad y la efectividad de estrategias terapéuticas.

En otros aspectos, el tratamiento de la MCPP es similar al de otras formas de insuficiencia cardíaca congestiva, excepto que los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina II no deben ser utilizados en mujeres que presenten el cuadro previo al parto.[50] Hidralacina y nitritos pueden utilizarse para la reducción de la poscarga. Los β-bloqueantes y la digoxina pueden utilizarse durante el embarazo. Los diuréticos deben utilizarse para el tratamiento del edema pulmonar, y los inótropos pueden ser necesarios en casos más graves. Los antagonistas de la aldosterona podrían tener efectos antiandrógenos en el feto, por lo que deberían evitarse. Los trombos en el ventrículo izquierdo son comunes, y se debe considerar la administración de anticoagulación con heparina en pacientes con una fracción de eyección menor al 35%. Las mujeres con MCPP grave deberían ser transferidas a un centro que pueda ofrecer soporte mecánico y servicios de trasplante. El soporte circulatorio temporal, con un balón de contrapulsación aórtica o dispositivos de asistencia ventricular izquierda, o membrana de oxigenación extracorpórea pueden ser necesarios en aquellas con shock cardiógeno. El trasplante cardíaco puede ser considerado en aquellas pacientes resistentes al soporte circulatorio mecánico. El parto prematuro puede ser necesario en mujeres con insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento, pero el momento y el modo de parto dependen del estado clínico materno. El parto por cesárea es el modo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de parto preferido en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

En un estudio de 100 mujeres con MCPP, la normalización de la función sistólica ventricular ocurrió en el 72%, pero la recuperación fue poco probable si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo era menor al 30% o si el diámetro ventricular de fin de diástole era superior a 6 cm al momento del diagnóstico[51] (**fig. 13-5**). La función sistólica del ventrículo izquierdo habitualmente mejora dentro de los primeros 6 a 12 meses posparto. Todas las mujeres con MCPP se encuentran en riesgo de recurrencia en embarazos posteriores, y esto puede determinar un significativo deterioro clínico y la muerte. Aquellas mujeres que no han conseguido una completa recuperación de la función sistólica del ventrículo izquierdo presentan el mayor riesgo y debe aconsejarse que el embarazo está contraindicado debido al 20% de tasa de mortalidad materna con embarazos subsiguientes.

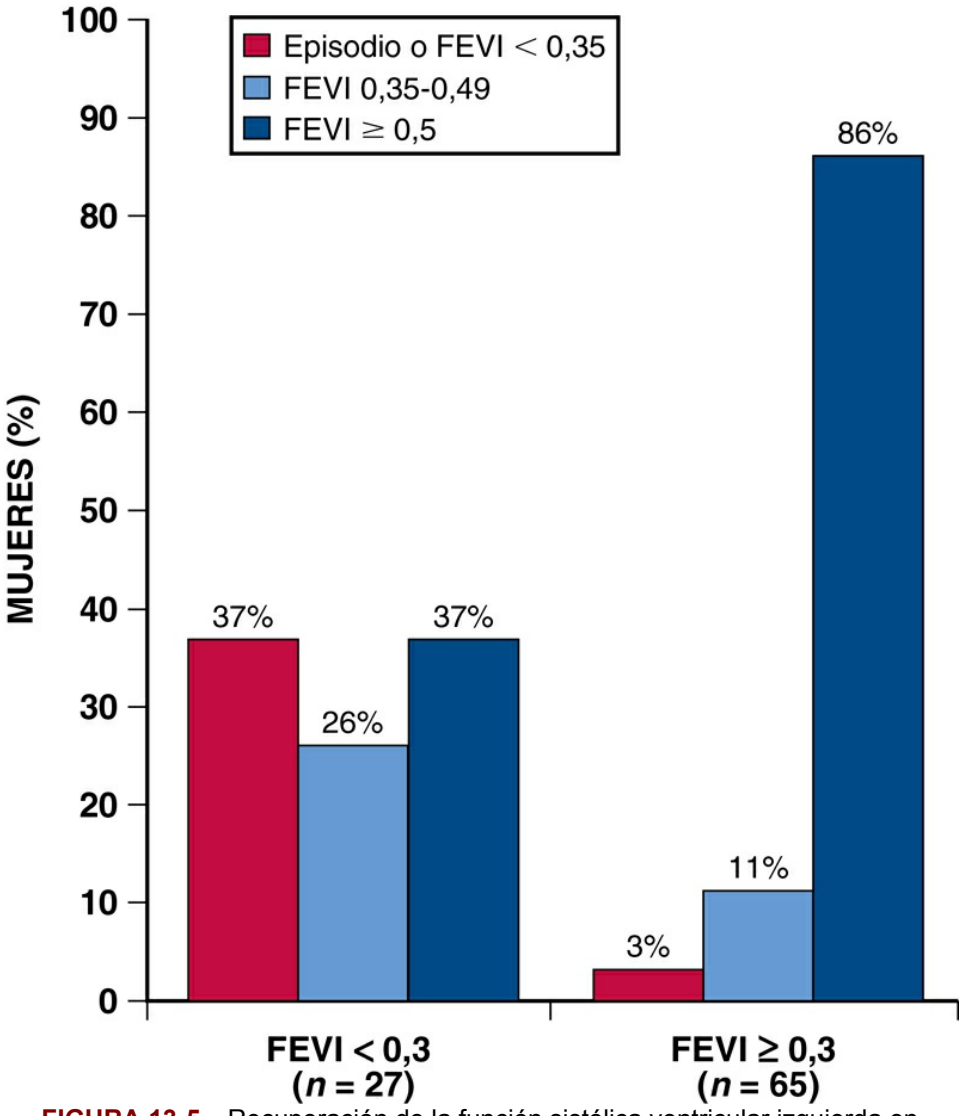


FIGURA 13-5 Recuperación de la función sistólica ventricular izquierda en mujeres con miocardiopatía periparto. Comparación de la función sistólica del ventrículo izquierdo a 1 año pospresentación basado en la fracción de eyección ventricular izquierda inicial. *Columna roja,* porcentaje de mujeres sin recuperación

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(episodio de fracción de eyección final < 0,35); *columna azul,* porcentaje de mujeres con recuperación parcial (fracción de eyección final 0,35-0,49); *columna púrpura,* porcentaje de mujeres con recuperación completa (fracción de eyección final 0,5-0,49). (Tomado de McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). J Am Coll Cardiol 2015;66:905-14.)

Enfermedad arterial coronaria e infarto miocárdico asociado al embarazo

La enfermedad coronaria, de cualquier tipo, es poco común en mujeres en edad fértil. La enfermedad arterial coronaria ateroesclerótica puede ocurrir con edades maternas mayores, la presencia de diabetes o el abuso de tabaco. Otras lesiones coronarias como disección coronaria, trombos coronarios y espasmo arterial coronario tienen lugar en esta joven cohorte. Un estudio de 50 embarazos en mujeres con enfermedad coronaria preexistente reportó un 10% de riesgo de muerte materna, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca durante el embarazo.[52] Este incluyó una muerte materna secundaria a parada cardíaca. Angina nueva o progresiva ocurrió en el 18% de los embarazos. Las complicaciones isquémicas fueron más comunes en mujeres con ateroesclerosis coronaria como un diagnóstico subyacente. También se observaron altas tasas de complicaciones fetales y neonatales.

El infarto agudo de miocardio asociado a embarazo es raro, pero con el aumento de la edad materna y el número de mujeres con alto riesgo que se embarazan, la incidencia se encuentra en aumento. Cuando este ocurre, el embarazo aumenta la tasa de mortalidad materna en un estimado del 5 al 10%. La causa más frecuente de infarto agudo de miocardio asociado al embarazo es la disección arterial coronaria (**fig. 13-6**), y la arteria más frecuentemente implicada es la arteria descendente anterior izquierda. Esto tiende a ocurrir más comúnmente en el tercer trimestre o temprano en el período posparto. En una revisión de 150 casos de infartos agudos de miocardio asociados a embarazo, insuficiencia cardíaca o shock cardiógeno ocurrieron en el 38% de los embarazos, arritmias ventriculares en el 12% y angina recurrente o infarto en el 20%.[53] La causa de infarto agudo de miocardio asociado al embarazo más frecuente fue la disección coronaria, hallada en más del 40% de las mujeres.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

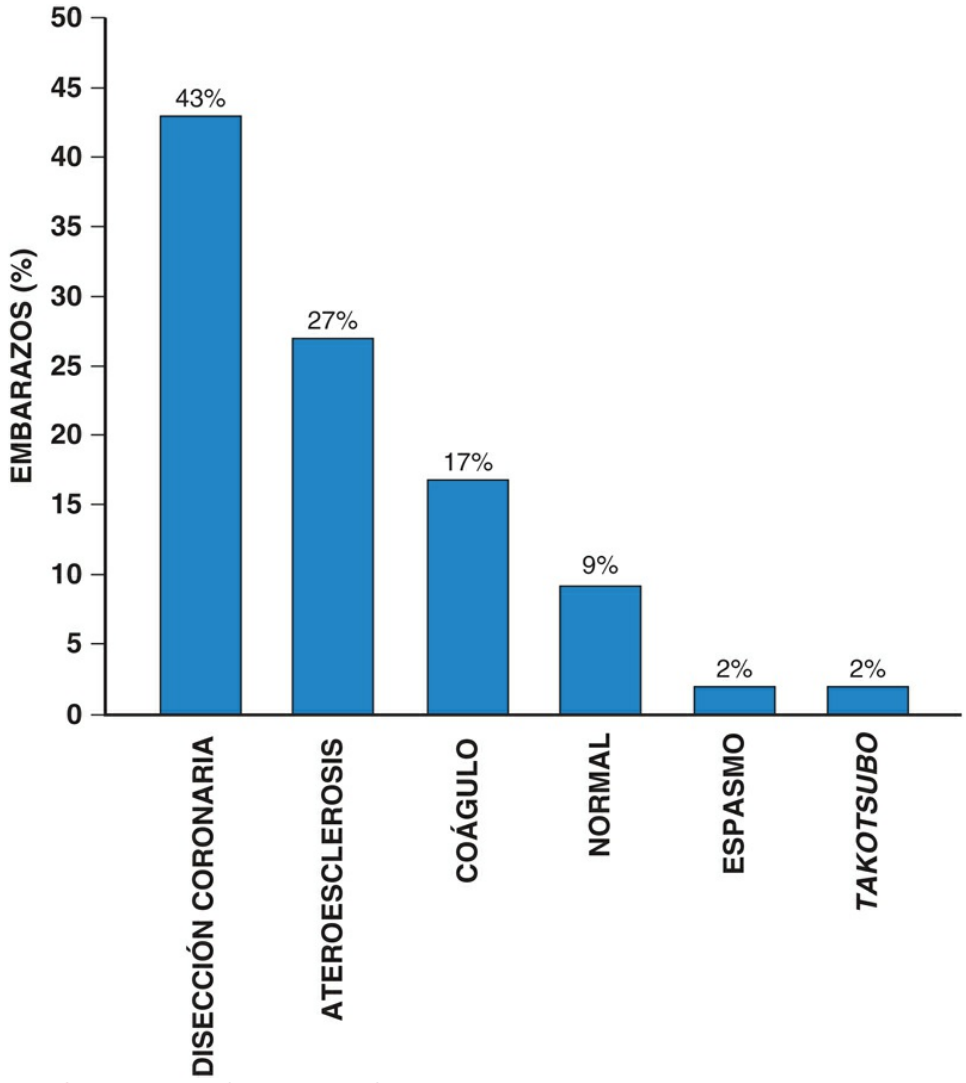


FIGURA 13-6 Causas de infarto agudo de miocardio en el embarazo. (Datos tomados de Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. Circulation 2014;129:1695-702.)

Cuando ocurre un síndrome coronario agudo, las mujeres deberían ser derivadas inmediatamente a un centro intervencionista experimentado para una angiografía diagnóstica. Esta estrategia de manejo es preferible a la trombólisis, debido a la probabilidad incrementada de disección coronaria durante el embarazo. El activador del plasminógeno tisular no atraviesa la placenta, pero puede causar sangrado placentario y debería evitarse a menos que la situación amenace la vida. Muchas de los tratamientos farmacológicos estándar utilizados para el tratamiento del infarto miocárdico, como la morfina, la nitroglicerina, el ácido acetilsalicílico, los β-bloqueantes, la heparina y el clopidogrel, pueden ser utilizadas durante el embarazo. Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y las estatinas son evitadas habitualmente debido a los potenciales riesgos fetales. Hay información limitada respecto al uso de inhibidores del receptor de glicoproteína IIb/IIIa, el prasugrel y el ticagrelor en el embarazo. Debido a la potencial disección coronaria yatrógena relacionada con las intervenciones

booksmedicos.org

booksmedicos.org

coronarias, el implante de endoprótesis se reserva para pacientes con isquemia persistente o recurrente o aquellas que se encuentran inestables. La derivación coronaria puede ser considerado en mujeres con enfermedad del tronco de la coronaria izquierda o estenosis coronaria proximal significativa.

Hipertensión (v. también capítulo 2)

La hipertensión es el problema médico más común en el embarazo y constituye un reconocido contribuidor a las tasas de morbilidad y mortalidad materna. Los diferentes tipos de hipertensión vistos en el embarazo se muestran en la **tabla 13-4**. La hipertensión gestacional se distingue de la preeclampsia por la ausencia de proteinuria, disfunción de órganos maternos o anomalías uteroplacentarias. Aproximadamente el 25% de las pacientes desarrollarán preeclampsia, por lo que se aconseja una estrecha monitorización. La preeclampsia también se desarrolla en aproximadamente un 25% de las pacientes con hipertensión crónica. La causa de la preeclampsia no está completamente clara, pero es probable que la disfunción endotelial que causa remodelado anómalo de las arterias espirales de la placenta sea un factor contribuyente. La hipertensión es solo un rasgo de la disfunción endotelial difusa, la cual se asocia con vasoespasmo, perfusión reducida de órganos diana y activación de la cascada de coagulación. La preeclampsia tiende a ocurrir más comúnmente en mujeres nulíparas; en mujeres con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2; edad mayor de 40 años; afecciones médicas preexistentes (enfermedad renal o diabetes mellitus pregestacional, lupus eritematoso sistémico o síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos); o antecedente de preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino o desprendimiento de placenta; y en aquellas que concibieron después de técnicas de fertilización asistida, con embarazos múltiples. La hipertensión habitualmente no se desarrolla hasta la segunda mitad de la gestación, a veces acompañada de proteinuria significativa de reciente aparición (excreción de 3 g de proteínas en 24 h) y disfunción de órganos maternos o disfunción uteroplacentaria.

Tabla 13-4

Clasificación de hipertensión en el embarazo*

TIPO DE HIPERTENSIÓN	DEFINICIÓN Y/O DESCRIPCIÓN
Hipertensión crónica	Hipertensión (presión arterial ≥ 140 mmHg de sistólica o ≥ 90 mmHg de diastólica) previa al embarazo o diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación Puede tener antecedentes familiares asociados de hipertensión o sobrepeso u obesidad Las causas secundarias de hipertensión precisan ser excluidas
Hipertensión gestacional	Nueva hipertensión (presión arterial ≥ 140 mmHg de sistólica o ≥ 90 mmHg de diastólica) que aparece después de la semana 20 de embarazo y sin ninguna de las alteraciones que definen preeclampsia (v. abajo) Progresa a preeclampsia en alrededor del 25% de los casos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	La presión arterial habitualmente se normaliza para las 12 semanas posparto
Preeclampsia (*de novo* o superpuesta a hipertensión crónica)	Desarrollo de hipertensión después de las 20 semanas de gestación más una o más de las siguientes variables: Proteinuria Disfunción de otro órgano materno: Insuficiencia renal Compromiso hepático (transaminasas elevadas y/o grave dolor en hipocondrio derecho o epigastrio) Complicaciones neurológicas (eclampsia, estado mental alterado, ceguera, accidente cerebrovascular o, más comúnmente, hiperreflexia cuando se acompaña de clono, migrañas graves cuando se acompaña de hiperreflexia, escotomas visuales persistentes) Complicaciones hematológicas (trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, hemólisis) Disfunción uteroplacentaria Restricción del crecimiento fetal
Hipertensión de bata blanca	Diagnóstico confirmado al demostrar presión arterial normal utilizando monitorización de la presión arterial ambulatoria durante 24 h Ocurre en aproximadamente uno de cada cuatro pacientes clínicos

* Basado en Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. Pregnancy Hypertens 2014;4:97-104.

Varias sociedades profesionales cuentan con directrices respecto al diagnóstico y manejo de los trastornos hipertensivos en el embarazo, incluidas la American Society of Obstetrics and Gynecology,[54] la Society of Obstetrics and Gynecology of Canada,[55] la Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand[56] o el International Committee of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.[57] Aunque las medicaciones antihipertensivas son efectivas en el tratamiento de la hipertensión crónica que ha empeorado durante el embarazo, no son efectivas en prevenir la progresión de la preeclampsia. Para reducir la probabilidad de preeclampsia, las mujeres consideradas de alto riesgo deberían recibir dosis bajas de ácido acetilsalicílico (comenzando después de la semana 16 de gestación), y suplementos de calcio aquellas con déficits de calcio. Cuando la preeclampsia se desarrolla, las mujeres deberían ser ingresadas en el hospital, con estricta monitorización por especialistas en medicina materno-fetal u obstetricia. La hipertensión habitualmente es tratada con agentes antihipertensivos orales; los fármacos utilizados suelen ser el labetalol, el nifedipino, la hidralacina y la metildopa. Una presión arterial sistólica por encima de 160-170 mmHg y diastólica de 110 mmHg requiere tratamiento urgente. Puede utilizarse labetalol o hidralacina intravenosa en este contexto. Habitualmente se administra sulfato de magnesio para prevenir convulsiones eclámpticas y para neuroprotección fetal si el feto es prematuro. A las mujeres que presenten preeclampsia después de las 37 semanas de gestación se les induce el parto. En las mujeres con formas graves de preeclampsia y/o síndrome HELLP (h*emolysis, e*levated l*iver enzymes and* l*ow platelet count,* «hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia»), sin importar la edad gestacional, se induce el parto apenas se estabilice la madre. Las mujeres que presentan formas más leves de preeclampsia antes de las 37 semanas habitualmente son manejadas de modo conservador a menos que la presión

booksmedicos.org

booksmedicos.org

arterial no pueda ser controlada o si existe edema pulmonar; síntomas neurológicos de reciente aparición; alteraciones hepáticas, renales o plaquetarias progresivas; desprendimiento placentario; o cardiotocografía alarmante y/o hallazgos de ultrasonido. La presión arterial habitualmente se normaliza rápidamente después del parto, pero puede aumentar entre los días 3 y 10 después del embarazo, que justifica la monitorización estrecha en el período del posparto.

Arritmias

Debido a los cambios fisiológicos en el embarazo, el corazón puede ser más vulnerable a arritmias durante este tiempo. Potenciales factores que contribuyen comprenden el incremento en la precarga, que causa mayor irritabilidad miocárdica; frecuencia cardíaca incrementada, que puede afectar al período refractario; variaciones de fluidos y electrólitos, y cambios en los niveles de catecolaminas. El empeoramiento de arritmias no es un rasgo consistente, sin embargo; muchas mujeres con antecedente de taquicardias pueden no notar ningún cambio en la frecuencia de los síntomas. El complejo sintomatológico de presentación puede ser difícil de separar de los síntomas normales del embarazo, incluida sensación de latidos cardíacos rápidos y latidos salteados, que comúnmente son extrasístoles supraventriculares. El abordaje general debería incluir la obtención meticulosa de antecedentes, buscar cualquier causa precipitante, y descartar cualquier problema médico concomitante (p. ej., enfermedad tiroidea) realizando pruebas de laboratorio apropiadas, como un hemograma, medición de niveles de electrólitos y determinación de la función tiroidea. Un ecocardiograma transtorácico ayudará a definir si la arritmia ocurre en el contexto de una cardiopatía estructural. En ausencia de cardiopatía subyacente, el tratamiento farmacológico debería administrarse si la paciente es sintomática o si la arritmia supone un riesgo para la madre o para el bebé.

Arritmias supraventriculares

Las arritmias supraventriculares son arritmias comunes halladas durante el embarazo. Estas ocurren en mujeres con corazones estructuralmente normales y en mujeres con enfermedad cardíaca preexistente. En general, el tratamiento es el mismo que en las mujeres no embarazadas, pero con la preocupación agregada respecto a los efectos de los medicamentos en el feto (**v. tabla 13-2**). El mantenimiento del ritmo sinusal es la estrategia preferida para la mayoría de las mujeres embarazadas con taquicardia supraventricular. Para el tratamiento farmacológico en general, debería administrarse la menor dosis necesaria para tratar la arritmia, con evaluación periódica para valorar si es necesario continuar el tratamiento. La adenosina intravenosa habitualmente es el fármaco de elección en taquicardias por reentrada supraventricular en caso de que fracasen las maniobras vagales. La fibrilación auricular puede ser un indicador de cardiopatía estructural

booksmedicos.org

booksmedicos.org

subyacente como estenosis mitral. En mujeres con cardiopatía estructural y fibrilación auricular, son necesarios el tratamiento de la arritmia auricular y la anticoagulación. Los β-bloqueantes y la digoxina por vía oral han sido utilizados en muchas mujeres embarazadas y puede utilizarse con seguridad en la prevención de recurrencias. Existe menos experiencia con otros agentes antiarrítmicos durante el embarazo. Si una mujer se encuentra inestable o si la arritmia no responde al tratamiento médico, puede realizarse cardioversión eléctrica durante el embarazo. Algunos expertos recomendaron la utilización de monitorización fetal en el momento de la cardioversión electiva, en caso de que ocurra bradicardia fetal transitoria. La ablación con catéter casi nunca es necesaria, pero cuando lo es, la ablación con catéter sin radioscopia debería considerarse si es posible.

Taquicardia ventricular

La taquicardia ventricular es relativamente poco común durante el embarazo. Las mujeres con taquicardia ventricular del tracto de salida o idiopática pueden llamar la atención cuando se presentan con síntomas durante el embarazo. Estas mujeres tienen un corazón estructuralmente normal y los resultados son habitualmente buenos con tratamiento médico. La taquicardia ventricular, el síncope y la muerte súbita pueden ocurrir en mujeres con síndrome de QT largo, específicamente en el período posparto. Un estudio de 391 mujeres con síndrome de QT largo demostró que los episodios cardíacos (síncope, parada cardíaca recuperada o muerte súbita) fueron 2,7 veces más comunes en el período de 9 meses posparto comparado con el período de embarazo.[58] Las mujeres con QT largo de tipo 2 se encuentran en mayor riesgo de complicaciones cardíacas que las mujeres con QT largo de tipo 1 o 3. El tratamiento β-bloqueante disminuye significativamente el riesgo de episodios cardíacos serios. Todas las mujeres con síndrome de QT largo deberían recibir β-bloqueantes durante el embarazo y el período posparto. La taquicardia ventricular también puede ocurrir en mujeres con miocardiopatías, cardiopatía isquémica, valvulopatías o cardiopatías congénitas.

El tratamiento de la taquicardia ventricular depende de la afección cardíaca subyacente y el estado hemodinámico de la madre. La cardioversión eléctrica debe realizarse en mujeres con compromiso hemodinámico. Las mujeres con taquicardia ventricular idiopática habitualmente responden a β-bloqueantes o bloqueantes de canales de calcio. El tratamiento de la taquicardia ventricular en mujeres embarazadas con cardiopatía estructural debería ser decidido en la consulta con un electrofisiólogo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Anticoncepción

Abordar las opciones anticonceptivas es un aspecto importante del cuidado de las pacientes con cardiopatías. El consejo anticonceptivo debe darse antes de que las mujeres se vuelvan sexualmente activas. Esto es particularmente importante en adolescentes con cardiopatías congénitas u otras afecciones cardíacas heredadas, las cuales, como otras en este grupo etario, habitualmente comienzan su actividad sexual. Para algunas mujeres, el embarazo puede acarrear un alto riesgo de morbilidad e incluso muerte, por lo que un detallado consejo acerca de varios métodos anticonceptivos y su efectividad es muy importante. La elección del método anticonceptivo óptimo debe ser individualizada, considerando la probabilidad de adherencia al tratamiento y seguridad y efectividad del método. Los anticonceptivos orales de emergencia (píldora del «día después») son seguros para mujeres con cardiopatía.

Los preservativos ayudan a proteger y son seguros para mujeres con cardiopatías; sin embargo, la tasa de fracaso reconocida es de aproximadamente 15 embarazos/100 mujeres/año de uso. La decisión de utilizar un método de barrera, por tanto, depende de cuán crítico es para la mujer evitar el embarazo. Los dispositivos intrauterinos (DIU) son seguros para la mayoría de las mujeres con cardiopatías y son un método anticonceptivo efectivo, con tasas de fracaso bajas. Una respuesta vasovagal en una paciente con hipertensión arterial pulmonar, como en el síndrome de Eisenmenger, puede poner en riesgo la vida, y muchos médicos evitan, por tanto, la utilización de DIU en tales pacientes. Los preparados orales de combinación de estrógeno-progesterona pueden no ser seguros para todas las mujeres con cardiopatías. Las píldoras anticonceptivas orales combinadas tienen una extremadamente baja tasa de fracaso, y por esta razón, así como por su fácil uso, estos agentes son ampliamente utilizados. Para la mujer con cardiopatía, sin embargo, una preocupación importante es el incremento de riesgo asociado de tromboembolia venosa, ateroesclerosis, hiperlipidemia, hipertensión y cardiopatía isquémica, particularmente en mujeres mayores de 40 años y aquellas que fuman. Además, las mujeres con cardiopatía congénita que presenten cianosis, fibrilación o aleteo auricular, válvula cardíaca protésica mecánica o una circulación de Fontan probablemente deberían evitar los preparados que contengan estrógeno. Las pacientes con trastorno significativo de la función ventricular por cualquier causa o con antecedentes de cualquier episodio tromboembólico previo deberían evitar los estrógenos. Los anticonceptivos de progesterona sola son probablemente seguros para la mayoría de las mujeres con cardiopatías, pero son menos fiables que los preparados combinados. Otras modalidades anticonceptivas incluyen parches transdérmicos que contienen estrógeno y progesterona y preparados inyectables; ambos presentan una tasa de eficacia similar. La progesterona inyectable, administrada una vez cada 3 meses, es una opción razonable para

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mujeres con cardiopatías. Los implantes subdérmicos, insertados en el brazo, también están disponibles. La retención de líquidos y la menstruación irregular pueden ser problemáticas, pero las contraindicaciones cardiovasculares son, por otra parte, las mismas que para la progesterona. La ligadura de trompas puede realizarse laparoscópicamente o por laparotomía. En pacientes con hemodinámica cardíaca tenue, es probable algún riesgo de inestabilidad, y puede ser preferible la anestesia cardíaca. En pacientes con hipertensión pulmonar o fisiología de Fontan, la anestesia general puede ser perjudicial, y la insuflación del abdomen puede elevar el diafragma, contribuyendo así a desestabilizar la función cardiorrespiratoria. La ligadura de trompas puede alcanzarse de manera segura con el uso de dispositivos intratubáricos, los cuales se insertan endoscópicamente.[59]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Perspectivas de futuro

Ha habido significativos avances en nuestro entendimiento de los resultados en el embarazo y la estratificación del riesgo a lo largo de las últimas dos décadas. Aunque los resultados en el embarazo aún se desconocen para algunas afecciones cardíacas, en enfermedades genéticas recientemente descubiertas y en mujeres con nuevos fenotipos cardíacos congénitos (p. ej., aquellas con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico), el ensamblado actual de amplias cohortes multicéntricas probablemente ayude a definir los resultados en estas poblaciones en el futuro. A pesar de nuestro entendimiento mejorado del riesgo del embarazo, esta información continúa siendo comunicada pobremente a las mujeres, y las herramientas para mejorar la educación del paciente aún necesitan ser desarrolladas. A excepción del campo de los trastornos hipertensivos, faltan ensayos aleatorizados que evalúen el tratamiento de las cardiopatías en la paciente embarazada. Aunque sea un desafío, los ensayos aleatorizados finalmente serán necesarios para definir estrategias terapéuticas óptimas para algunas afecciones en la población de embarazadas. Finalmente, las tasas de mortalidad materna por causas cardíacas se han incrementado a lo largo del mundo, y muchas de estas muertes pueden ser prevenidas.[5] En algunas partes del mundo, el acceso a cuidados o a profesionales médicos entrenados aún no está disponible. El desarrollo de sistemas que mejoren el cuidado cardíaco materno a escala global debe ser un objetivo a futuro.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1815–1822.
2. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*. 2012;125:1367–1380.
3. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women–2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation*. 2011;123:1243–1262.
4. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, et al. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:657–665.
5. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008 The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;118(suppl 1):1–203.
6. Pieper PG, Balci A, Aarnoudse JG, et al. Uteroplacental blood flow, cardiac function, and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2013;128:2478–2487.

Consejo preconceptivo

7. Wald RM, Silversides CK, Kingdom J, et al. Maternal Cardiac Output and Fetal Doppler Predict Adverse Neonatal Outcomes in Pregnant Women With Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11).
8. Lui GK, Silversides CK, Khairy P, et al. Heart rate response during exercise and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2011;123:242–248.
9. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104:515–521.
10. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al. Pregnancy

booksmedicos.org

booksmedicos.org

outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 2006;113:517–524.
11. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2124–2132.
12. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2006;32:75–81.
13. Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AG, et al. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart*. 2014;100:1373–1381.
14. Dayan N, Laskin CA, Spitzer K, et al. Pregnancy complications in women with heart disease conceiving with fertility therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1862–1864.
14a. Elkayam U, Goland S, Pieper S, Silverside CK. High-risk cardiac disease in pregnancy. *Part I. J Am Coll Cardiol*. 2016;68:396–410.
14b. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-risk cardiac disease in pregnancy Part II. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:502–516.

Evaluación y pruebas durante el embarazo

15. Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1247–1253.
16. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA*. 2016;316:952–961.

Principios de tratamiento general

17. John AS, Gurley F, Schaff HV, et al. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1191–1196.
18. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:3147–3197.
19. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*. 2008;118:e714–e833.

Afecciones cardiovasculares específicas

20. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2303–2311.
21. Krieger EV, Landzberg MJ, Economy KE, et al. Comparison of risk of hypertensive complications of pregnancy among women with versus without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol*. 2011;107:1529–1534.
22. Greutmann M, Von Klemperer K, Brooks R, et al. Pregnancy outcome in women with congenital heart disease and residual haemodynamic lesions of the right ventricular outflow tract. *Eur Heart J*. 2010;31:1764–1770.
23. Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, et al. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J*. 2005;26:2588–2595.
24. Guedes A, Mercier LA, Leduc L, et al. Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:433–437.
25. Tobler D, Fernandes SM, Wald RM, et al. Pregnancy outcomes in women with transposition of the great arteries and arterial switch operation. *Am J Cardiol*. 2010;106:417–420.
26. Gouton M, Nizard J, Patel M, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation: A multicentric observational study. *Int J Cardiol*. 2015;187:84–89.
27. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Pregnancy and delivery in women after Fontan palliation. *Heart*. 2006;92:1290–1294.
28. Pundi KN, Pundi K, Johnson JN, et al. Contraception Practices and Pregnancy Outcome in Patients after Fontan Operation. *Congenit Heart Dis*. 2016;11:63–70.
29. Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. Pregnancy in cyanotic

booksmedicos.org

booksmedicos.org

congenital heart disease Outcome of mother and fetus. *Circulation*. 1994;89:2673–2676.
30. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:256–265.
31. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG*. 2010;117:565–574.
32. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1119–1128.
33. Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:224–229.
34. Orwat S, Diller GP, van Hagen IM, et al. Risk of Pregnancy in Moderate and Severe Aortic Stenosis: From the Multinational ROPAC Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1727–1737.
35. Tzemos N, Silversides CK, Colman JM, et al. Late cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Am Heart J*. 2009;157:474–480.
36. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 2003;91:1382–1385.
37. Henriquez DD, Roos-Hesselink JW, Schalij MJ, et al. Treatment of valvular heart disease during pregnancy for improving maternal and neonatal outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011: CD008128.
38. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: A systemic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1509–1516.
39. McLintock C. Thromboembolism in pregnancy: challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:519–536.
40. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1637–1641.
41. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in Women With a Mechanical Heart Valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation*. 2015;132:132–142.
42. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438–2488.
43. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e691S–736S.
44. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55:45–52.
45. Schinkel AF. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev*. 2014;22:217–222.
46. Lima FV, Parikh PB, Zhu J, et al. Association of cardiomyopathy with adverse cardiac events in pregnant women at the time of delivery. *JACC Heart Fail*. 2015;3:257–266.
47. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:659–670.
48. Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. 2012;485:333–338.
49. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010;121:1465–1473.
50. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1096–1105.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

51. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:905–914.
52. Burchill LJ, Lameijer H, Roos-Hesselink JW, et al. Pregnancy risks in women with pre-existing coronary artery disease, or following acute coronary syndrome. *Heart*. 2015;101:525–529.
53. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. 2014;129:1695–1702.
54. American College of O, Gynecologists and Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122:1122-1131.
55. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416–441.
56. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al. Society of Obstetric Medicine of A and New Z Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49:242–246.
57. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4:97–104.
58. Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1092–1098.

Anticoncepción

59. Famuyide AO, Hopkins MR, El-Nashar SA, et al. Hysteroscopic sterilization in women with severe cardiac disease: experience at a tertiary center. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:431–438.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

14

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas

Michelle A. Albert

Mercedes R. Carnethon

Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas
- Enfermedad cardiovascular en grupos raciales y étnicos
- Enfermedad cardiovascular en otros grupos de población

Tratamiento de la enfermedad cardiovascular
- Hipertensión
- Cardiopatía isquémica
- Insuficiencia cardíaca

Potencial de la investigación científica emergente para corregir las disparidades en la enfermedad cardiovascular

Bibliografía

En una era de avances sin precedentes en la detección y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, se mantienen las disparidades en el riesgo y el pronóstico, en gran parte definidas por la raza, la etnia y el nivel socioeconómico.[1] En este capítulo se aporta una visión general de la carga de la enfermedad cardiovascular con el foco centrado en la hipertensión y la diabetes de tipo 2; cuestiones sobre el tratamiento de la enfermedad en la hipertensión, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca; y en las necesidades actuales de la investigación científica emergente para corregir las disparidades cardiovasculares.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

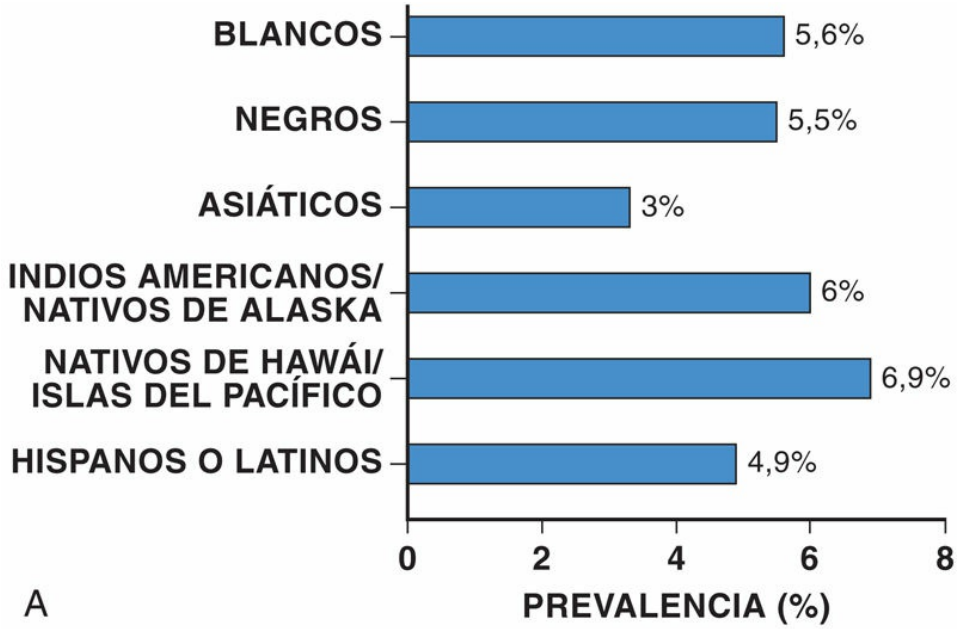
Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas

Enfermedad cardiovascular en grupos raciales y étnicos

Según la 2014 National Health Interview Survey (NHIS), la carga de cardiopatías isquémicas (CI) solo varía ligeramente por grupos raciales o étnicos (**fig. 14-1A**). Las tasas de CI están descendiendo el doble de rápido en hombres de raza blanca (< 6,5%/año) que en los de raza negra (< 3,2%/años); patrones similares son evidentes para mujeres blancas (< 5,2%/año) y de raza negra (< 4%/año).[1] Las disparidades son más pronunciadas en cuanto a las tasas de mortalidad; los hombres de raza negra tenían el doble de posibilidades de sufrir una CI mortal que los de raza blanca (*hazard ratio* [HR], 2,18; intervalo de confianza [IC] al 95%, 1,24-2,56), y las mujeres de raza negra tenían un 63% más de posibilidades de sufrir una CI mortal que las de raza blanca (HR, 1,63; IC al 95%, 1-2,62).[2] Las diferencias en la prevalencia e incidencia de los accidentes cerebrovasculares (ACV) son incluso más significativas (**fig. 14-1B**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org



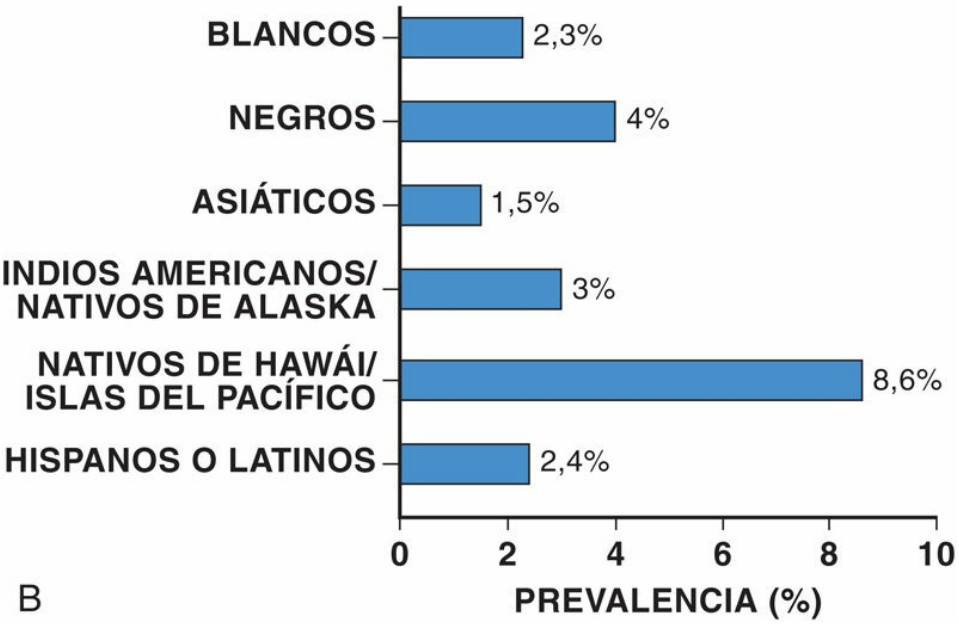


FIGURA 14-1 **A.** Prevalencia de la cardiopatía isquémica en EE. UU., 2014. **B.** Prevalencia del accidente cerebrovascular en EE. UU., 2014. (Tomado de http://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2014_SHS_Table_A-1.pdf.)

Hipertensión (v. también capítulos 2 y 3)

Las personas negras presentan tasas más elevadas de hipertensión que otros grupos raciales o étnicos.[3] Se han propuesto varios mecanismos que pueden contribuir a esta mayor incidencia entre la población negra (**tabla 14-1**). En la **figura 14-2** se muestra la epidemiología de la prevalencia, la conciencia, el tratamiento y el control de la hipertensión (**v. fig. 14-2A a D**) en EE. UU. y a nivel global. Aunque las tasas de concienciación entre las personas negras son mayores (**v. fig. 14-2C**) que en otros grupos y utilizan más medicaciones para su tratamiento, las personas negras muestran un menor índice de control que

booksmedicos.org

booksmedicos.org

otros grupos raciales o étnicos (**v. fig. 14-2D**).[4] Los indios americanos/nativos de Alaska (26,4%) también presentan tasas de hipertensión mayores que los adultos de origen hispano o latino (22,9%) o los adultos asiáticos (19,5%).[5]

Tabla 14-1

Mecanismos propuestos para el aumento de la incidencia de hipertensión en negros

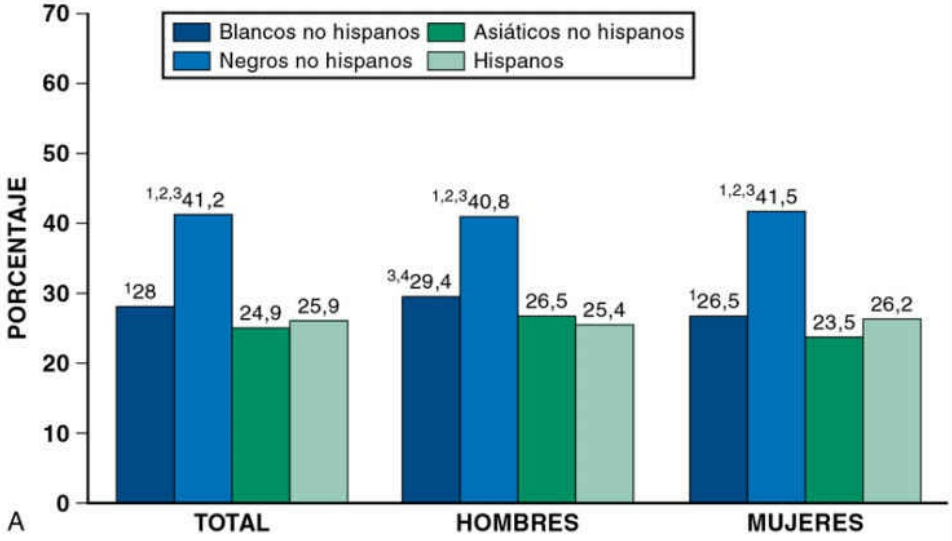
Susceptibilidad genética
Situación socioeconómica
Control renal y celular de la sal
Na/K dietéticos
Alteraciones en sistema renina-angiotensina-aldosterona
Deficiencia vasodilatadora
Aumento de la apnea del sueño
Bajo peso al nacer

Tomado de Taylor AL, Wright JT, Piña IL. Heart disease in varied populations. In Mann DL Zipes DP, Libby P, et al (editors): Braunwald's heart disease, 10th edition. Philadelphia, Elsevier, 2015.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

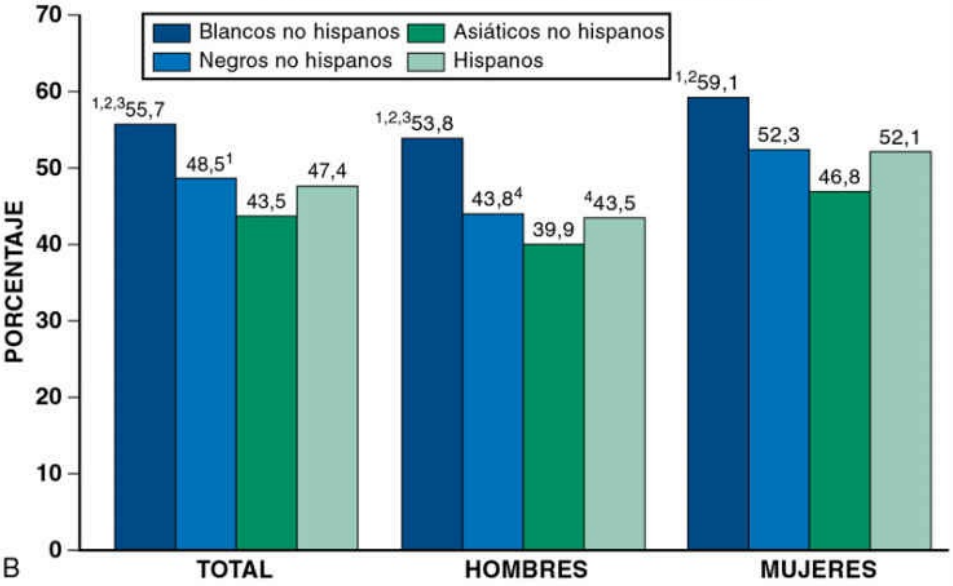
PREVALENCIA DE LA HIPERTENSIÓN ENTRE ADULTOS DE 18 AÑOS O MÁS POR SEXO Y RAZA, Y DE ORIGEN HISPANO: EE. UU., 2011-2014.



A

[1]Diferencia significativa con asiáticos no hispanos.
[2]Diferencia significativa con blancos no hispanos.
[3]Diferencia significativa con hispanos.
[4]Diferencia significativa con las mujeres de la misma raza y con el grupo de origen hispano.
Nota: Las estimaciones están ajustadas para la edad por el método directo respecto al censo poblacional estadounidense de 2000, utilizando los grupos de edad de 18-39, 40-59, y 60 años y más; véase la referencia 9.

PREVALENCIA DE LA HIPERTENSIÓN CONTROLADA ENTRE ADULTOS CON HIPERTENSIÓN DE 18 AÑOS O MÁS POR SEXO Y RAZA, Y DE ORIGEN HISPANO: EE. UU., 2011-2014.



B

[1]Diferencia significativa con asiáticos no hispanos.
[2]Diferencia significativa con negros no hispanos.
[3]Diferencia significativa con hispanos.
[4]Diferencia significativa con las mujeres de la misma raza y con el grupo de origen hispano.
Nota: Las estimaciones están ajustadas para la edad por el método directo utilizando ponderaciones calculadas basadas en la subpoblación de personas con hipertensión en la National Health and Nutrition Examination Survey de 2011-2012; véase la referencia 7.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

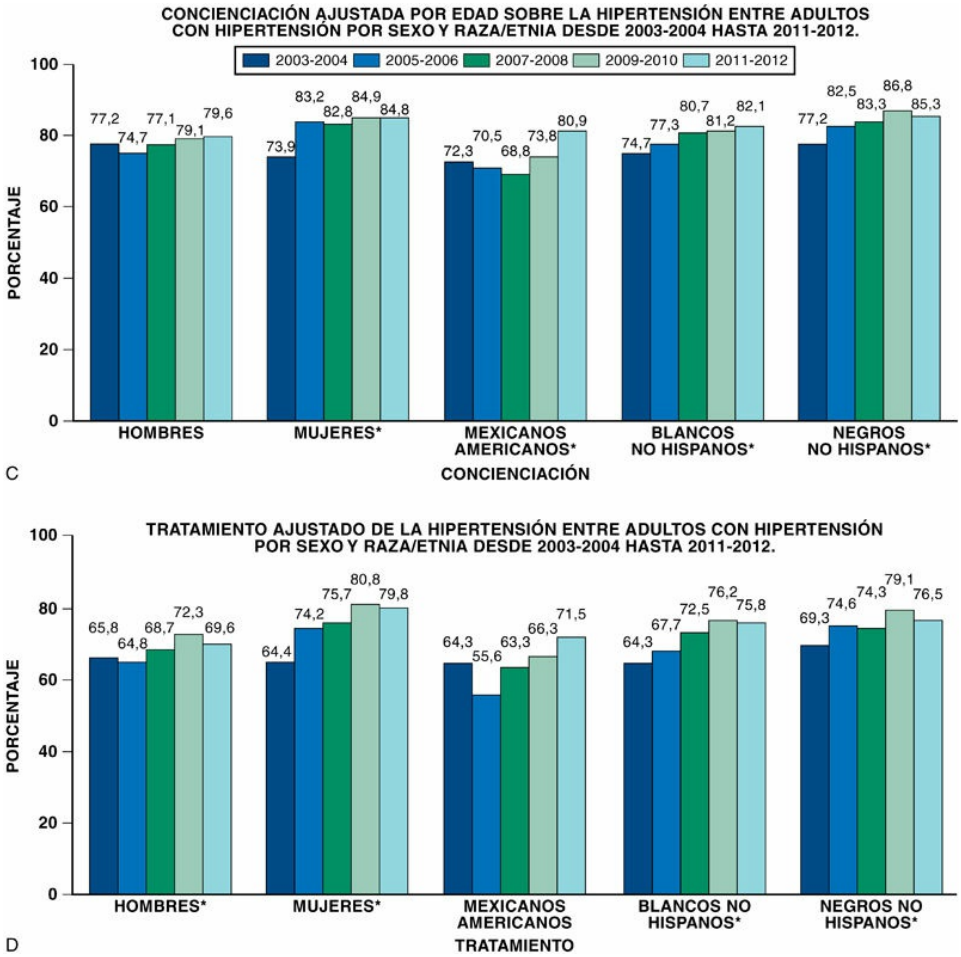


FIGURA 14-2 Epidemiología de los adultos con hipertensión según raza/etnia, EE. UU. (**A** y **B,** adaptado de Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults, United States, 2011-2014, NCHS Data Brief 2015;220:1-8.) (**C** y **D,** tomado de la American Heart Association; adaptado de Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, et al. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012, Hypertension 2015;65(1):54-61; y Crim MT, Yoon SS, Ortiz E, et al. National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5(3):343-51.)

Entre los hispanos/latinos, la prevalencia de la hipertensión varía considerablemente por subgrupos. En el Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL), en el que se midió la presión sanguínea a 16.415 personas hispanas/latinas (pero sin incluir una población no hispana como comparación), las tasas fueron más elevados entre los participantes de origen étnico cubano, puertorriqueño y dominicano.[6] Los hispanos/latinos del estudio HCHS/SOL tenían menos probabilidades de ser conscientes de su hipertensión y menos probabilidades de recibir tratamiento que las personas de raza blanca no hispánicos.[4]

Se carece de estimaciones nacionales sobre la prevalencia de la hipertensión en la población asiática americana basadas en la medición de la presión sanguínea. Entre las seis poblaciones mayores asiáticas americanas (indios asiáticos, chinos, filipinos, japoneses, coreanos, vietnamitas), los filipinos presentan tasas particularmente elevadas de hipertensión (53,2-59,9%), con

booksmedicos.org

booksmedicos.org

malos índices de concienciación y control.[3,7] Los pacientes filipinos de edad avanzada, aquellos con comorbilidades médicas y los no fumadores presentaban un mejor tratamiento de la hipertensión, y los pacientes con seguro médico tenían un mejor control de la presión sanguínea. Estos hallazgos sugieren que se necesita un mejor acceso al sistema sanitario y un abordaje dirigido hacia múltiples factores de riesgo para reducir la prevalencia de la hipertensión y del riesgo entre los filipinos.[8]

Diabetes de tipo 2 (v. también capítulos 6 y 7)

La prevalencia global estandarizada por edad de la diabetes en la población estadounidense es del 14,3%, pero los hispanos/latinos, negros, asiáticos e indios americanos/nativos de Alaska (17,5%) presentan una mayor prevalencia que los blancos no hispanos.[9,10]

La prevalencia de la diabetes en gran medida cursa paralela a la obesidad «epidémica» con aparición de evidencia de diferencias incluso durante la infancia.[11] Entre la comunidad hispana/latina, dominicanos, puertorriqueños y mexicanos (17-18%) parecen tener una mayor prevalencia que los sudamericanos y cubanos (10-13%).[12] Esta diferencia apreciada concuerda con la investigación genética que describe una mayor prevalencia de diabetes entre los hispanos/latinos con mayor ascendencia africana y nativa americana.[13] Sin embargo, la investigación en curso que compara las contribuciones relativas de factores socioeconómicos, medioambientales y psicosociales, además de la ascendencia, a las diferencias en cuanto a diabetes ha indicado que los factores socioeconómicos constituyen el principal grupo de factores mediadores.[14]

Aunque la prevalencia de la diabetes discurre generalmente en paralelo con la epidemia de obesidad,[15] este no es el caso para los asiáticos americanos. Los asiáticos americanos tienen en promedio un menor índice de masa corporal que otros grupos radicales o étnicos, pero incluso así presentan evidencia de resistencia a la insulina.[15-17] Los habitantes de islas del Pacífico, del Sudeste asiático y los filipinos presentan tasas de diabetes al menos dos o tres veces mayores que los blancos, y la magnitud de la diferencia es incluso mayor con adultos chinos, japoneses, coreanos y vietnamitas, quienes tienen una menor prevalencia en conjunto de diabetes que los blancos no hispanos.[7,17] Los filipinos y las personas del Sudeste asiático tienen tasas más elevadas de tratamiento que los blancos no hispanos.[7]

Enfermedad cardiovascular en otros grupos de población

Las personas con problemas psicológicos y las minorías sexuales precisan una mayor atención debido a sus mayores riesgos de patología cardiovascular y a sus efectos sobre las diferencias en salud. Los problemas psicológicos, que

booksmedicos.org

booksmedicos.org

incluyen pero no se limitan a ansiedad, trastornos depresivos mayores y enfermedad bipolar, afectan al menos a 43,8 millones de adultos, y numerosos otros los sufren, pero están infradiagnosticados y sin tratamiento.[18] Esta epidemia afecta especialmente a poblaciones vulnerables, como personas de niveles socioeconómicos inferiores, gente sin hogar y veteranos de guerra.[19] Un riesgo cardiovascular elevado se asocia a comportamientos de riesgo adverso, aislamiento, contacto limitado con el sistema sanitario y movilidad socioeconómica descendente; las medicaciones utilizadas para el control de algunas formas de enfermedad mental pueden conducir a ganancia de peso y/o sedación, factores que contribuyen a disminución de la motivación para la actividad física.[20,21]

Las personas cuya orientación sexual es lesbiana, gay, bisexual o transgénero (LGBT) no han sido consideradas históricamente como «minorías», pero han surgido como una comunidad social diferenciada de número considerable. La atención a la salud particular en la población LGBT se ha centrado tradicionalmente en la salud sexual y menos habitualmente en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Una excepción que refleja la intersección entre salud sexual y cardiovascular está relacionada con el cambio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) de una enfermedad aguda a una crónica, con sus riesgos cardiovasculares asociados. Aunque la carga de VIH/sida no está restringida a minorías sexuales, la mayor proporción de individuos afectados son hombres homosexuales activos y mujeres de minorías no blancas.[22] Las medicaciones utilizadas para el tratamiento del VIH/sida han funcionado bien para la evitación de los síndromes de emaciación, pero han traído como resultado una mayor carga de sobrepeso y obesidad y los consecuentes trastornos metabólicos, incluidas la hipertensión y la diabetes.[23] El estado VIH^+ (frente al VIH) se asocia a una reducción de la función cardíaca sistólica y a un aumento de la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, incluso tras la realización de ajustes sobre factores metabólicos. Estos cambios cardíacos pueden predisponer a las personas con VIH/sida a insuficiencia cardíaca.[24]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tratamiento de la enfermedad cardiovascular

Hipertensión

La modificación de los hábitos de vida a través de intervenciones conductuales centradas en pérdida de peso, restricción de la ingesta de sodio, aumento de la actividad física y reducción del consumo de alcohol sigue siendo la clave del tratamiento de la hipertensión. El Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) estudió un tratamiento farmacológico antihipertensivo centrado en la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) a menos de 120 mmHg en vez de a menos de 140 mmHg en 9.361 individuos no diabéticos/sin ACV cuya PAS era de 130 a 180 mmHg y quienes presentaban un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (≈2%/año). Los resultados demostraron una tasa un 25% menor de resultados combinados de infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo sin IM, ACV, insuficiencia cardíaca aguda descompensada o fallecimiento por enfermedad cardiovascular.[25] Un análisis estratificado obtuvo resultados similares en personas negras y no negras, con un IC que incluyó un 1 entre los negros. La generalización de la población del SPRINT a la población adulta estadounidense de 50 años o más a través de los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demostró que solo el 4-5% de la población hispana y negra en comparación con el 9% de la blanca cumplía criterios de elegibilidad para el estudio.[26] No obstante, aproximadamente el 8,5% de las personas negras y el 14,2% de las hispanas con hipertensión en tratamiento cumplían los objetivos de presión sanguínea identificados en el SPRINT, un hallazgo que sugiere que existe un espacio sustancial para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con la hipertensión en estos grupos.

La farmacoterapia adaptada por raza o etnia para los pacientes de raza negra favorece los diuréticos tiacídicos y los fármacos bloqueadores de los canales del calcio como tratamientos de primera línea para la mayoría de personas negras de mayor edad que no tengan contraindicaciones (**tabla 14-2**). Aun así, los datos sobre hispanos y asiáticos son limitados.[27,28] Barreras actuales para el tratamiento con éxito de la hipertensión en pacientes negros incluyen el fumar cigarrillos mentolados, la ausencia de consultas sanitarias regulares y problemas de aseguración.[27,28]

Tabla 14-2

Directrices y recomendaciones sobre la hipertensión: elección inicial de fármacos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

DIRECTRIZ	METODOLOGÍA DE REVISIÓN DE LA EVIDENCIA	POBLACIÓN ADULTA GENERAL	POBLACIÓN AFROAMERICANA ADULTA GENERAL	DIABETES MELLITUS	NEFROPATÍA CRÓNICA
JAMA 2014 Hypertension Guideline	Revisión sistemática	IECA, ARA, BCC, tiacida	Tiacida, BCC	IECA, ARA, BB BCC, tiacida	IECA, ARA
International Society on Hypertension in Blacks (2010)	Consenso	ND	Diurético o BCC, inhibidor del SRA más BCC de elección frente a inhibidor del SRA más tiacida de no existir edema o excesivo volumen	IECA, ARA	IECA, ARA
American College of Cardiology Foundation and American Heart Association (2011)	Consenso	IECA ARA, BCC, tiacida	Tiacida, BCC	IECA, ARA, BB, BCC, tiacida	IECA, ARA
National Institute for Health and Care Excellence (2011)	Revisión sistemática	≥ 55: BCC, tiacida	Tiacida, BCC	IECA, ARA	IECA, ARA
		< 55: IECA, ARA, BB			
National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2012)	Consenso (graduado)	ND	ND	ND	IECA o ARA con albuminuria > 30 mg/día
European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (2013)	Consenso (graduado)	IECA, ARA, BB BCC, tiacida,	Tiacida, BCC	IECA/ARA	IECA, ARA
American Society of Hypertension and International Society of Hypertension (2014)	Consenso	< 60: IECA, ARA	Tiacida, BCC	No afroamericanos: IECA, ARA	IECA, ARA
		≥ 60: BCC, tiacida		Afroamericanos: BCC, tiacida	
Canadian Hypertension Education Program	Consenso	IECA, ARA, BB (< 60), BCC, tiacida	IECA, ARA, BB (< 60), BCC, tiacida	IECA, ARA, BB (< 60), BCC, tiacida	—

ARA, antagonista del receptor de angiotensina; *BB,* β-bloqueante; *BCC,* bloqueante de los canales del calcio; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; *JAMA, Journal of the American Medical*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Association; SRA, sistema renina-angiotensina.

Adaptado de Still CH, Ferdinand KC, Ogedegbe G, Wright JT Jr. Recognition and management of hypertension in older persons: focus on African Americans. J Am Geriatr Soc 2015;63(10):2130-8.

Uno de los estudios más extensos que incluyó pacientes hispanos (*N* = 8.045), el ensayo clínico International Verapamil SR/Trandolapril (INVEST; *N* = 8.045), demostró la efectividad tanto del verapamilo de liberación sostenida como del atenolol en este grupo étnico.[29] Sin embargo, el atenolol se asoció a un aumento de la incidencia de diabetes. Por tanto, algunos arguyen que como la diabetes afecta desproporcionadamente a la población hispana, la utilización de un tratamiento dirigido al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede resultar más adecuado en personas hispanas/latinas.[30]

Las características generales de la hipertensión a través de la heterogénea diáspora asiática parecen similares. Una elevada ingesta de sal, una sensibilidad aumentada a la sal y elevaciones más sostenidas de la presión sanguínea de 24 h contribuyen probablemente a los elevados riesgos de ACV en comparación con la CI entre los asiáticos.[31] La Japanese Society of Hypertension recomienda el uso de bloqueadores de los canales del calcio, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y de diuréticos como tratamiento de primera línea para los pacientes sin otras indicaciones obligatorias.[32] Los diuréticos están recomendados para los pacientes japoneses de edad avanzada sensibles a la sal. Como las personas negras, los pacientes asiáticos desarrollan hipertensión a una edad más temprana y muestran un daño acelerado de órgano terminal en comparación con las personas blancas. Como se carece de datos de morbilidad y mortalidad entre personas del sur de Asia, los principios del tratamiento son similares a los de la población general, incluyendo el cribado precoz y la utilización de tratamientos combinados.[33]

Cardiopatía isquémica

Se realizan más de 1 millón de intervenciones coronarias percutáneas (ICP) anualmente en EE. UU. por CI. Pacientes negros e hispanos tienen mayores tiempos de espera y menor probabilidad de ser sometidos a ICP que pacientes blancos, independientemente del estado de sus seguros.[34] Los datos de un gran registro nacional sobre mejora de la calidad, ACTION Registry-GWTG sobre pacientes con IMEST e IMSEST, demostraron que las tasas de cateterización eran menores en los pacientes con IMSEST y similares para los pacientes con IMEST de raza negra en comparación con los de raza blanca.[35] Los pacientes negros también tenían menor probabilidad de ser sometidos a un injerto de derivación arterial coronaria (IDAC). En general, negros e hispanos lograban peores resultados de revascularización, lo que se

booksmedicos.org

booksmedicos.org

relacionaba con influencias multidimensionales, incluidos factores individuales, de las aseguradoras, hospitalarios y sociales. Por ejemplo, los peores resultados de los IDAC entre blancos e hispanos se relacionan en parte con la calidad hospitalaria y con factores socioeconómicos, porque los pacientes pobres y de minorías raciales o étnicas reciben atención en hospitales de peor nivel de acuerdo con medidas estandarizadas de calidad.[36,37] Hay que resaltar que, aunque se sabe poco sobre el impacto de la reforma del sistema sanitario de EE. UU. sobre la atención cardiovascular, las disparidades raciales y étnicas entre aquellos que fueron sometidos a atención intervencionista cardiovascular persistieron tras la entrada en vigor del acta de reforma del sistema sanitario de Massachusetts en 2006.[38]

El uso de medicaciones de prevención secundaria también varía según raza y etnia; las personas negras tienen un 36% menos de probabilidades de cumplimiento del tratamiento médico tras un síndrome coronario agudo.[39] Las mujeres negras e hispanas parecen ser las menos cumplidoras de los regímenes medicamentosos 1 año después de un IM, lo que sugiere que hay sustancial espacio para la mejora en la atención post-IM y en la comprensión de las barreras para el tratamiento en estos pacientes.[40,41] La interrupción de la medicación se asocia a efectos secundarios y los médicos la desaconsejan; las tasas más elevadas de cumplimiento están relacionadas con tenencia de seguro privado, de ayuda con el pago de los medicamentos y de disponer de consultas de seguimiento planificadas antes del alta hospitalaria.

En el contexto de uso de tratamiento antiplaquetario dual tras la implantación de una endoprótesis liberadora de fármacos por un síndrome coronario agudo, existe limitación de datos específicos sobre grupos raciales y étnicos respecto a la efectividad de los fármacos y de los episodios adversos que pueden producirse, como hemorragias graves. Aunque los datos genéticos y clínicos son escasos, los que existen muestran que las personas negras pueden tener una propensión trombógena mayor que otros grupos, así como una mayor prevalencia de trombosis tanto arterial como venosa.[42]

Insuficiencia cardíaca

Las personas de raza negra presentan una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca y una aparición y presentación más precoces que otros grupos raciales y étnicos. Estudios emergentes sugieren que existen relaciones complejas entre la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada y la raza y etnia; un estudio sobre 13.437 pacientes (≈86% blancos, 8% negros y 6% asiáticos) de cuatro grandes sistemas sanitarios en EE. UU. demostró que aunque las personas negras y asiáticas presentaban un menor riesgo de muerte que las blancas, las personas negras sufrían más reingresos hospitalarios que otros grupos raciales y étnicos.[43] Los datos del estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) demostraron que la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica podía ser más frecuente en personas negras de edad media, quienes representaban el 73% de los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pacientes con insuficiencia cardíaca en esta cohorte observacional. Al contrario que en algunas otras bases de datos, en este subgrupo afroamericano del ARIC, la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada presentaba un mejor pronóstico global que la insuficiencia cardíaca con función sistólica reducida. Los fallecimientos a lo largo de período de seguimiento mediano de casi 14 años fueron el 21% para aquellos sin insuficiencia cardíaca, el 31% para aquellos con insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada y del 61% para aquellos con insuficiencia cardíaca con función sistólica reducida.[44]

La alteración de la función vascular producida por la reducción de la síntesis endotelial de óxido nítrico y la disfunción endotelial resultante parecen desempeñar un papel clave en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca en personas negras.[45] El estudio de referencia African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) sobre 1.052 pacientes negros con insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association demostró una reducción del 43% en los fallecimientos con tratamiento con dosis fijas de dinitrato de isosorbida e hidralacina frente a placebo sobre un trasfondo de tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca.[45] En el subestudio posterior Genetic Risk Assessment of Heart Failure (GRAHF) del A-HeFT (n = 352 pacientes), el genotipo NOS3 Glu298Glu se asoció a mejoría en la escala compuesta libre de episodios de supervivencia, hospitalización y calidad de vida, en pacientes tratados con dinitrato de isosorbida e hidralacina.[46]

Se carece de datos relativos a la prevalencia de la insuficiencia cardíaca y a la efectividad de las opciones terapéuticas para los hispanos, a pesar de su alta prevalencia de factores de riesgo y de patología cardíaca estructural. Entre las personas de origen hispano/latino del Echocardiographic Study of Latinos (ECHO-SOL), la disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica fue del 3,6 y el 50,3%, respectivamente, con más del 90% de la disfunción cardíaca categorizada como subclínica o desapercibida.[47] Los originarios de América Central y los cubanos americanos tenían una mayor prevalencia de disfunción diastólica que los mexicanos-americanos. Las directrices actuales de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) no proponen un tratamiento específico para la insuficiencia cardíaca basado en el origen étnico hispano.

La información sobre insuficiencia cardíaca entre los asiáticos es escasa. En la **figura 14-3** se ilustran las características potenciales de la insuficiencia cardíaca en Asia. En EE. UU., los datos del registro GWTG-HF demostraron que los asiáticos con insuficiencia cardíaca tenían mayor probabilidad de ser hombres jóvenes; padecer hipertensión, diabetes y nefropatía, y no disponer de seguro, en comparación con los blancos.[48]

booksmedicos.org

booksmedicos.org



FIGURA 14-3 Fenotipo de la insuficiencia cardíaca en la diáspora asiática. *ICA,* insuficiencia cardíaca aguda. (Adaptado de Mentz RJ, Roessig L, Greenberg BH, et al. Heart failure clinical trials in East and Southeast Asia: understanding the importance and defining the next steps. JACC Heart Fail 2016;4(6):419-27.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Potencial de la investigación científica emergente para corregir las disparidades en la enfermedad cardiovascular

A pesar de lo que hemos aprendido sobre el origen de las disparidades en las últimas décadas, las diferencias parecen ir en aumento en vez de reducirse. En áreas con datos de ensayos clínicos disponibles sobre terapias que tratan efectivamente la enfermedad cardiovascular en diferentes grupos raciales y étnicos, las prestaciones completas y el cumplimiento suponen retos importantes. Aún más, los esfuerzos para cumplir el potencial de una medicina de «precisión» y «personalizada» deben dirigirse también a las poblaciones que sufren las mayores cargas de disparidades en cuanto a salud para que las necesidades no cubiertas no se vuelvan más pronunciadas. Adicionalmente se necesita información longitudinal sobre poblaciones inmigrantes recientes, incluyendo las procedentes de Asia, donde el riesgo cardiovascular varía grandemente según el país de origen, y aquellas venidas de África, donde existe una epidemia creciente de patología cardiovascular asociada a la urbanización.[49] Cuestiones específicas para un futuro próximo comprenden la ampliación, la diseminación y la implementación de estrategias efectivas conocidas para la prevención y el tratamiento de la patología cardiovascular en poblaciones heterogéneas de alto riesgo.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer sus contribuciones a Anne L. Taylor, Jackson T. Wright e Ileana L. Piña, coautores de este capítulo en la edición anterior de *Tratado de cardiología.*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Disparidades raciales y étnicas

1. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, et al. Twenty-two–year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities 1987-2008 clinical perspective. *Circulation*. 2012;125(15):1848–1857.
2. Safford MM, Brown TM, Muntner PM, et al. Association of race and sex with risk of incident acute coronary heart disease events. *JAMA*. 2012;308(17):1768–1774.

Hipertensión

3. Gillespie CD, Hurvitz KA. Centers for Disease C, Prevention. Prevalence of hypertension and controlled hypertension - United States 2007-2010. *MMWR Suppl*. 2013;62(3):144–148.
4. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health And Nutrition Examination Survey 2001 to 2010. *Circulation*. 2012;126(17):2105–2114.
5. National Center for Health Statistics. Summary Health Statistics Tables for US Adults: National Health Interview Survey; 2014. http://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2011.pdf.
6. Sorlie PD, Allison MA, Avilés-Santa ML, et al. Prevalence of hypertension, awareness, treatment, and control in the hispanic community health study/study of latinos. *Am J Hypertens*. 2014;27(6):793–800.
7. Zhao B, Jose PO, Pu J, et al. Racial/ethnic differences in hypertension prevalence, treatment, and control for outpatients in northern California 2010-2012. *Am J Hypertens*. 2015;28(5):631–639.
8. Ursua R, Aguilar D, Wyatt L, et al. Awareness, treatment and control of hypertension among Filipino immigrants. *J Gen Intern Med*. 2014;29(3):455–462.

Diabetes

booksmedicos.org

booksmedicos.org

9. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States 1988-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1021–1029.
10. Barnes P, Adams P, Powell-Griner E. Health characteristics of the American Indian or Alaska Native adult population: United States 2004-2008. *Natl Health Stat Report*. 2010;20:1–22.
11. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778–1786.
12. Schneiderman N, Llabre M, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes among Hispanics/Latinos from diverse backgrounds: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2233–2239.
13. Qi L, Nassir R, Kosoy R, et al. Relationship between diabetes risk and admixture in postmenopausal African-American and Hispanic-American women. *Diabetologia*. 2012;55(5):1329–1337.
14. Piccolo RS, Subramanian SV, Pearce N, et al. Relative Contributions of Socioeconomic, Local Environmental, Psychosocial, Lifestyle/Behavioral, Biophysiological, and Ancestral Factors to Racial/Ethnic Disparities in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1208–1217.
15. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806–814.

Grupos poblacionales diversos

16. Palaniappan LP, Wong EC, Shin JJ, et al. Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(3):393–400.
17. Karter AJ, Schillinger D, Adams AS, et al. Elevated rates of diabetes in Pacific Islanders and Asian subgroups: The Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *Diabetes Care*. 2013;36(3):574–579.
18. National Institute of Mental Health. Any Mental Illness (AMI) Among U.S. Adults. https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/any-mental-illness-ami-among-us-adults.shtml.
19. The 2010 Annual Homeless Assessment Report to Congress. https://www.hudexchange.info/resources/documents/2010hon

booksmedicos.org

booksmedicos.org

20 Lipari R, Hedden S, Hughes A Substance use and mental health estimates from the 2014 National Survey on Drug Use and Health: overview of findings: the CBHSQ report. Rockville (MD): Substance Use and Mental Health Services Administration (US).
21. Mental Health Medications. 2016. https://www.nimh.nih.gov/health/topics/mental-health-medications/index.shtml.
22. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report: Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas; 2014. Vol. 26. https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-us.pdf.
23. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(1):50–58.
24. Cade WT, Overton ET, Mondy K, et al. Relationships among HIV infection, metabolic risk factors, and left ventricular structure and function. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(8):1151–1160.

Tratamiento de la hipertensión

25. Group SR, Wright Jr JT, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116.
26. Bress AP, Tanner RM, Hess R, et al. Generalizability of SPRINT results to the U S. adult population. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(5):463–472.
27. Still CH, Ferdinand KC, Ogedegbe G, Wright Jr JT. Recognition and management of hypertension in older persons: focus on African Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2130–2138.
28. Egan BM, Bland VJ, Brown AL, et al. Hypertension in african americans aged 60 to 79 years: statement from the international society of hypertension in blacks. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(4):252–259.
29. Cooper-DeHoff RM, Aranda Jr JM, Gaxiola E, et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in high-risk Hispanic patients–findings from the International Verapamil

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SR/Trandolapril Study (INVEST). *Am Heart J*. 2006;151(5):1072–1079.
30. Campbell PT, Krim SR, Lavie CJ, Ventura HO. Clinical characteristics, treatment patterns and outcomes of Hispanic hypertensive patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;57(3):244–252.
31. Kario K. Key Points of the Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension in 2014. *Pulse (Basel)*. 2015;3(1):35–47.
32. Treatment with antihypertensive drugs. H ypertens Res . 2014; 37 : 291 – 300.
33. Brewster LM, van Montfrans GA, Oehlers GP, Seedat YK. Systematic review: antihypertensive drug therapy in patients of African and South Asian ethnicity. *Intern Emerg Med*. 2016;11(3):355–374.

Tratamiento de la cardiopatía isquémica

34. Graham G, Xiao YY, Rappoport D, Siddiqi S. Population-level differences in revascularization treatment and outcomes among various United States subpopulations. *World J Cardiol*. 2016;8(1):24–40.
35. Edmund Anstey D, Li S, Thomas L, et al. Race and sex differences in management and outcomes of patients after ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarct: results from the NCDR. *Clin Cardiol*. 2016;39(10):585–595.
36. Rangrass G, Ghaferi AA, Dimick JB. Explaining racial disparities in outcomes after cardiac surgery: the role of hospital quality. *JAMA Surg*. 2014;149(3):223–227.
37. Khera R, Vaughan-Sarrazin M, Rosenthal GE, Girotra S. Racial disparities in outcomes after cardiac surgery: the role of hospital quality. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(5):29.
38. Albert MA, Ayanian JZ, Silbaugh TS, et al. Early results of Massachusetts healthcare reform on racial, ethnic, and socioeconomic disparities in cardiovascular care. *Circulation*. 2014;129(24):2528–2538.
39. Mathews R, Wang TY, Honeycutt E, et al. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am Heart J*. 2015;170(1):62–69.
40. Lauffenburger JC, Robinson JG, Oramasionwu C, Fang G. Racial/Ethnic and gender gaps in the use of and adherence to

booksmedicos.org

booksmedicos.org

evidence-based preventive therapies among elderly Medicare Part D beneficiaries after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2014;12(7):754–763.
41. Albert MA. Not there yet: Medicare Part Dand elimination of cardiovascular medication usage sociodemographic disparities after myocardial infarction. *Circulation*. 2014;129(7):723–724.
42. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):1877–1882.

Gravedad de la insuficiencia cardíaca

43. Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, et al. The complex relationship of race to outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Med*. 2015;128(6):591–600.
44. Gupta DK, Shah AM, Castagno D, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in African Americans: The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):156–163.
45. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049–2057.
46. McNamara DM, Tam SW, Sabolinski ML, et al. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) polymorphisms in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT trial. *J Card Fail*. 2009;15(3):191–198.
47. Mehta H, Armstrong A, Swett K, et al. Burden of systolic and diastolic left ventricular dysfunction among hispanics in the United States: Insights from the echocardiographic study of latinos. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4):e002733.

Retos futuros

48. Qian F, Fonarow GC, Krim SR, et al. Characteristics, quality of care, and in-hospital outcomes of Asian-American heart failure patients: findings from the American heart association get with the guidelines-heart failure program. *Int J Cardiol*. 2015;189:141–147.
49. Kengne AP, June-Rose McHiza Z, Amoah AG, Mbanya JC. Cardiovascular diseases and diabetes as economic and developmental challenges in Africa. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(3):302–313.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

15

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Ejercicio y cardiología deportiva

Paul D. Thompson

Aaron L. Baggish

Perspectiva histórica
Respuesta cardiovascular ante el ejercicio y el entrenamiento mediante ejercicio
Efectos de la actividad física habitual sobre el riesgo cardiovascular
Riesgos cardiovasculares del ejercicio
Abordaje de los problemas clínicos frecuentes en la cardiología deportiva
- Reducción de la capacidad de esfuerzo
- Alteraciones encontradas en la detección selectiva
- Síntomas cardiovasculares en deportistas

Determinación de la elegibilidad deportiva
- Asesoramiento de los deportistas adultos sobre la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica
- Valvulopatías
- Incremento de las «enzimas cardíacas»

Aspectos emergentes en el cuidado cardiológico de los deportistas
- Fibrilación auricular
- Ateroesclerosis acelerada
- Fibrosis miocárdica
- Miocardiopatía no compactada
- Ejercicio en la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho

Conclusión
Bibliografía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En este capítulo se aborda la fisiología básica del ejercicio, se describen las adaptaciones cardiovasculares (CV) al entrenamiento mediante ejercicio y se analizan los aspectos clínicos más habituales en los individuos con actividad física. El objetivo es ayudar a los clínicos a evaluar los síntomas ocasionados por el ejercicio, responder las preguntas y problemas clínicos de los deportistas y personas activas a nivel físico, y evaluar los riesgos y beneficios del ejercicio en pacientes concretos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Perspectiva histórica

Hace mucho tiempo que se discuten los riesgos y beneficios CV del ejercicio físico. En 1867, el cirujano londinense F. C. Sky comparó la carrera Oxford-Cambridge con la crueldad animal y opinó que este esfuerzo tan extremo podría causar cardiopatía.[1] La preocupación sobre los corazones de los remeros, corredores o ciclistas apareció a finales del siglo XIX, cuando estas actividades pasaron de ser competiciones profesionales realizadas solo por la clase trabajadora a ser practicadas como actividad deportiva por las élites sociales.[1] Las adaptaciones CV normales al entrenamiento mediante ejercicio incluyen la bradicardia en reposo, un aumento de tamaño global del corazón, y soplos aórticos y pulmonares funcionales. La evaluación de estas adaptaciones normales mediante la auscultación y la percusión cardíaca, que eran las pruebas diagnósticas en aquella época, permitió interpretarlas como signos de un trastorno patológico de la conducción, una miocardiopatía dilatada y una obstrucción valvular, respectivamente.[1] La preocupación acerca de los riesgos asociados a un ejercicio prolongado y enérgico fue habitual en el siglo XIX y principios del XX. Clarence DeMar, ganador en siete ocasiones de la maratón de Boston, se tomó un descanso de 5 años de la competición durante sus años de máximo rendimiento, en parte, porque decía que «las frecuentes advertencias de los médicos y admiradores sobre mi corazón… me han causado huella».[1] Las actuales preocupaciones acerca de los riesgos y beneficios del ejercicio incluyen el riesgo de episodios cardíacos agudos relacionados con el ejercicio, los efectos del entrenamiento mediante ejercicio sobre la estructura cardíaca y determinar si el entrenamiento de resistencia a largo plazo tiene efectos perniciosos a nivel CV.[2]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Respuesta cardiovascular ante el ejercicio y el entrenamiento mediante ejercicio

Los principios básicos de la respuesta aguda al ejercicio[3] y las adaptaciones CV al entrenamiento mediante ejercicio se han resumido en otros trabajos[4] (**v. capítulo 9**). En este capítulo se resumen los aspectos esenciales más importantes. La actividad física aumenta de forma aguda la necesidad sistémica de oxígeno (O_2), lo que mueve al aparato CV a incrementar el gasto cardíaco (GC) y la diferencia arteriovenosa (A-V) de O_2. Este aumento del GC se acopla a la energía necesaria, de forma que se observa un aumento de 5-6 l del GC por cada litro de aumento del consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$). El GC aumenta incrementando tanto la frecuencia cardíaca (FC) como el volumen sistólico o latido (VL). Varios mecanismos aumentan la diferencia A-V de O_2. La demanda miocárdica de oxígeno (MO_2) depende en parte de la FC y de la presión arterial sistólica (PAS) y aumenta durante el esfuerzo, porque ambas aumentan. Este incremento de la MO_2 puede ocasionar isquemia en pacientes con lesiones limitantes del flujo en la arteria coronaria. Además, las arterias coronarias deberían dilatarse en respuesta a las demandas metabólicas del miocardio durante el esfuerzo, pero algunos individuos con ateroesclerosis coronaria desarrollan una vasodilatación inadecuada o una vasoconstricción franca durante el esfuerzo por una disfunción endotelial.[5] La isquemia cardíaca inducida por el esfuerzo puede contribuir al desarrollo de episodios cardíacos durante el mismo, como se comenta más adelante.

La respuesta CV al ejercicio tiene una tasa de trabajo interna y externa.[3] La *tasa de trabajo externa* es el $\dot{V}O_2$ necesario para ejecutar la tarea y, como se ha señalado anteriormente, determina de forma directa el GC. El $\dot{V}O_2$ también se puede estimar de forma cruda a partir de la velocidad y el grado en la cinta sin fin o de la necesidad de vatios en la bicicleta estática. La *tasa de trabajo interna* es la MO_2 para desarrollar la tarea y se relaciona de forma directa con el aumento de la FC. A diferencia del GC, la respuesta de la FC al ejercicio, y, por tanto, la MO_2, no viene determinada por la tasa de trabajo externo o $\dot{V}O_2$ sino por la $\dot{V}O_2$ necesaria en relación con la *máxima capacidad de esfuerzo* del individuo o $\dot{V}O_2máx$. Los individuos con una mayor capacidad de realizar ejercicio y un mayor $\dot{V}O_2máx$ tendrán un VL superior para cualquier valor determinado de tasa de trabajo externa, de forma que cualquier tarea y la demanda de $\dot{V}O_2$ exigirán una FC más lenta para conseguir generar el mismo GC determinado de forma externa.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las sesiones repetidas de ejercicio aeróbico y el entrenamiento aeróbico aumentan la capacidad de esfuerzo máxima, que se mide fisiológicamente como un aumento de la $\dot{V}O_2máx$. Este incremento en personas sanas se debe al incremento tanto del GC máximo como de la diferencia A-V de O_2 máxima.[3] Dado que la FC máxima básicamente no se puede modificar, depende de la edad y se afecta mínimamente por el entrenamiento mediante ejercicio, el aumento del GC máximo se deberá a un incremento del VL máximo. Este aumento del VL implica que realizar el mismo esfuerzo, que necesita el mismo $\dot{V}O_2$, puede conseguirse con una FC más lenta y una MO_2 o tasa de trabajo interno menor. La reducción de la FC y en consecuencia de MO_2 contribuye a aumentar la capacidad de esfuerzo en pacientes con angina de pecho tras el entrenamiento mediante ejercicio (**v. capítulo 9**). Además de aumentar la capacidad de esfuerzo máxima, el entrenamiento mediante ejercicio aumenta también la *capacidad de resistencia,* que es la capacidad de realizar un esfuerzo submáximo durante un período prolongado. Este efecto contribuye de forma crítica a la respuesta de entrenamiento mediante ejercicio, porque menos trabajo y tareas recreativas exigen un esfuerzo CV máximo.

Un entrenamiento aeróbico intenso y prolongado produce una serie de adaptaciones CV, que se suelen denominar «corazón de deportista»[10] (**fig. 15-1**). Estos cambios incluyen un aumento del VL en reposo y una reducción de la FC en reposo. Los mediadores fisiológicos de las reducciones inducidas por el ejercicio de la FC en reposo se relacionan en parte con un aumento del tono vagal y una reducción del tono simpático en reposo. Sin embargo, la bradicardia persiste en los ratones entrenados tras el bloqueo autónomo o la desnervación del nódulo sinusal, lo que sugiere que los cambios autónomos por sí solos no pueden explicar el efecto del entrenamiento sobre la FC.[6] De hecho, los ratones entrenados muestran una remodelación extensa de los canales iónicos marcapasos, incluida una regulación a la baja del I_f, o canal *funny,* y el bloqueo de este canal evita la reducción de la FC. Los deportistas de resistencia muy entrenados suelen desarrollar una bradicardia en reposo, que puede asociarse a una notable arritmia sinusal, bloqueo cardíaco de primer grado, bloqueo auriculoventricular (AV) Mobitz I de segundo grado e incluso bloqueo AV de tercer grado durante el sueño. La reducción de la velocidad de conducción AV puede hacer más aparentes las vías de conducción accesorias, como las del síndrome de Wolff-Parkinson-White. Los deportistas muestran también una mayor prevalencia de patrón de repolarización precoz del segmento ST y alteraciones de la onda ST-T, hallazgos que también se explican tradicionalmente por un aumento del tono vagal[7] (**fig. 15-2**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

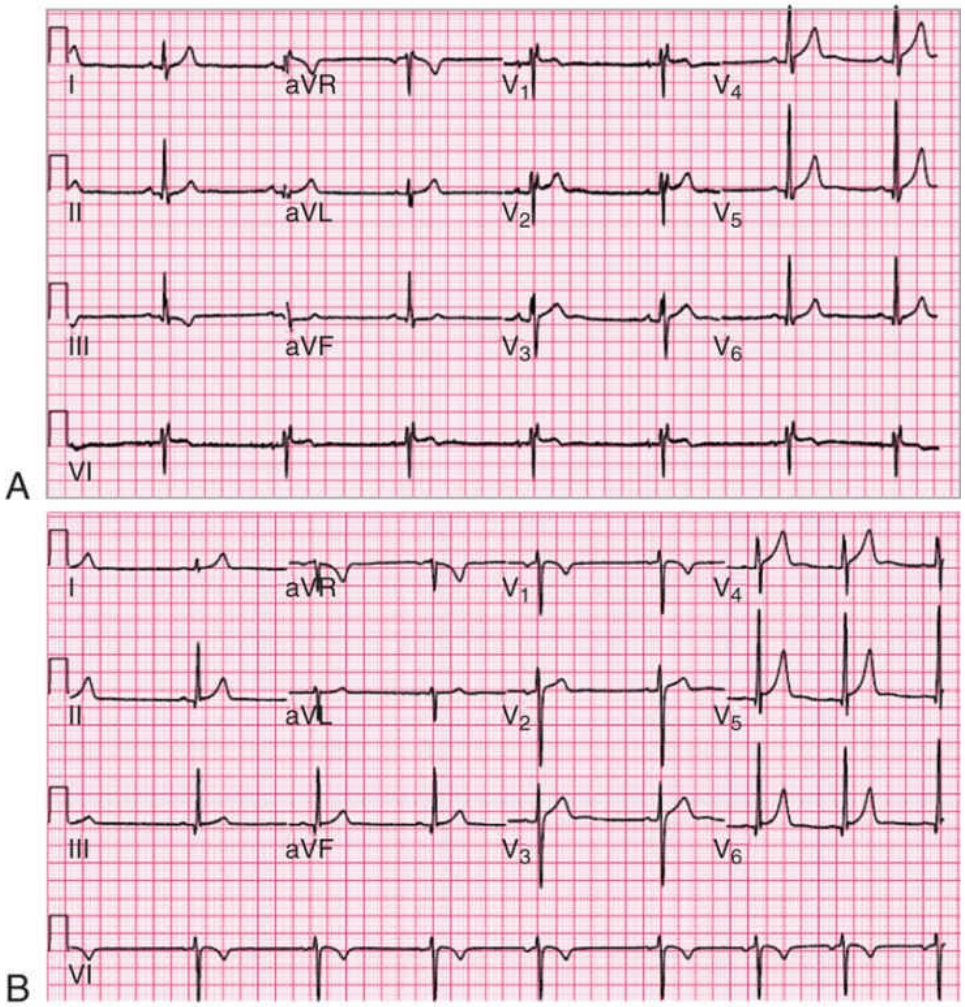


FIGURA 15-1 Registro de un ECG de 12 derivaciones en deportistas asintomáticos sin enfermedades estructurales o eléctricas cardíacas que muestra los hallazgos más frecuentes en el entrenamiento mediante ejercicio. **A.** Bradicardia sinusal y bloqueo incompleto de la rama derecha secundario a una dilatación fisiológica del ventrículo derecho en un jugador de *hockey* profesional de 23 años. **B.** Bradicardia sinusal con arritmia sinusal respirofásica y elevación del segmento ST precordial típica de una repolarización precoz benigna normal y llamativo voltaje QRS en la derivación precordial, que se suele asociar a una hipertrofia fisiológica de base del ventrículo izquierdo en un corredor de larga distancia de 19 años.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

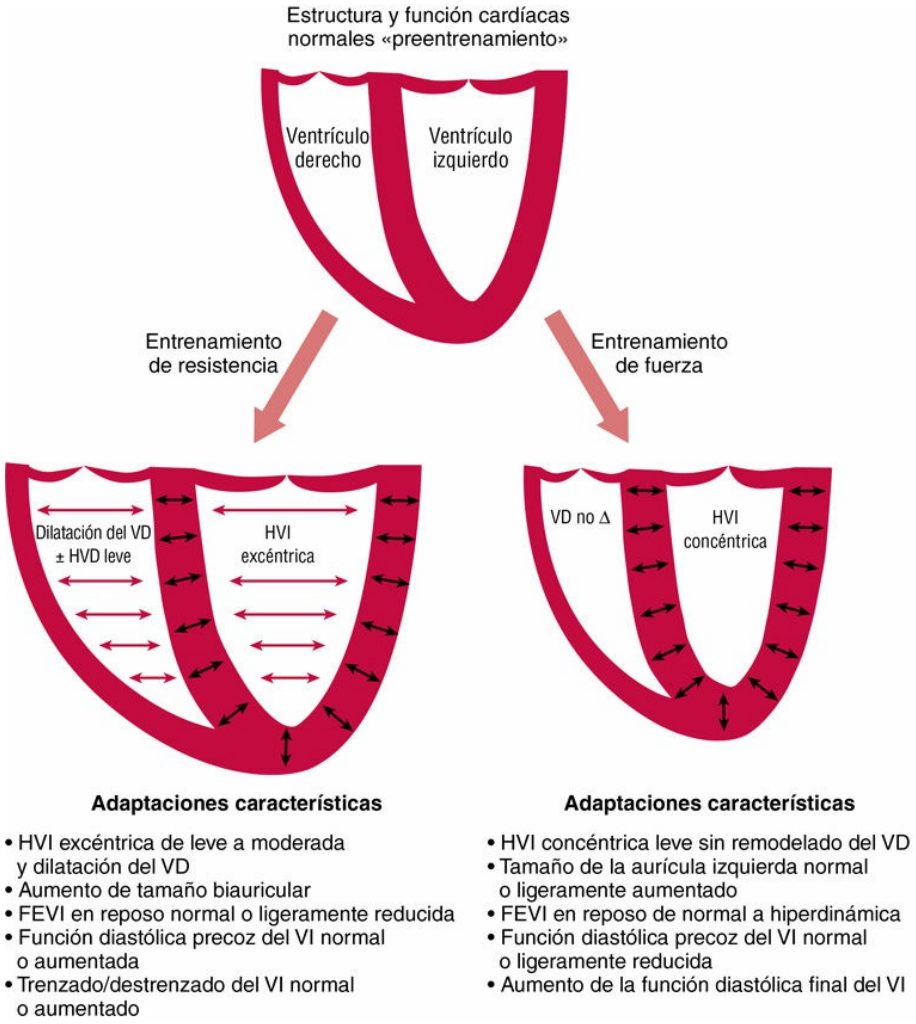


FIGURA 15-2 Resumen del remodelado ventricular asociado al ejercicio de resistencia y de fuerza. *FEVI,* fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *HVD,* hipertrofia del ventrículo derecho; *HVI,* hipertrofia ventricular izquierda; *VD no* Δ, sin cambios en el ventrículo derecho. (Tomado de Weiner RB, Baggish AL. Exercise-induced cardiac remodeling. Prog Cardiovasc Dis 2012;54:380.)

El aumento del VL inducido por el entrenamiento se asocia a un aumento de tamaño de las cuatro cámaras cardíacas, pero el espesor de la pared del ventrículo izquierdo (VI) suele incrementarse solo de forma ligera,[4] aunque las dimensiones de la cámara pueden superar el límite superior de la normalidad (LSN) estándar. Se encuentran también pequeños aumentos de las dimensiones de la raíz aórtica, pero es raro que los deportistas presenten un aumento del tamaño aórtico por encima del esperado para su tamaño corporal,[8] ni siquiera en los que juegan dentro de la National Basketball Association estadounidense.[9] A diferencia de los importantes cambios cardíacos que se describen en los deportistas de resistencia, el entrenamiento de fuerza produce un aumento modesto del espesor de la pared del VI con pocos cambios en las dimensiones de las cámaras.[4] Un 45% de los 1.300 deportistas de élite italianos revisados presentaron un valor superior al LSN de 55 mm, y los aumentos de tamaño más importantes en el espesor de la pared del VI se encontraron en los deportistas de mayor tamaño y que tenían

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la FC más lenta.[12] Por el contrario, el espesor de la pared del VI no supera en general el LSN en los deportistas entrenados. Por ejemplo, solo 16 de 947 deportistas italianos con importancia nacional e internacional tenían un espesor de la pared del VI superior a 12 mm.[11] Los deportistas entrenados suelen tener una función sistólica del VI normal en reposo, que se suele medir mediante la fracción de eyección del VI (FEVI), pero pueden estar cerca del límite inferior de la normalidad, porque los ventrículos grandes pueden cubrir sus necesidades metabólicas en reposo con una menor FEVI.

El abandono del entrenamiento o «desentrenamiento» puede ayudar a diferenciar a nivel clínico las adaptaciones al mismo de la miocardiopatía hipertrófica (MCH). Varios estudios han analizado los efectos del desentrenamiento en los deportistas de resistencia con una hipertrofia del VI (HVI) excéntrica, un patrón geométrico caracterizado por un engrosamiento de la pared del VI con dilatación concomitante de la cavidad. La regresión de una HVI excéntrica puede ocurrir en los deportistas muy entrenados tras 6-34 semanas de falta de ejercicio (media, 13 semanas).[13] Un estudio sobre el desentrenamiento de 40 hombres deportistas italianos con una HVI excéntrica y dimensiones del VI en su momento de mejor forma (media ± DE) de 61,2 ± 2,9 mm y espesor de la pared del VI de 12 ± 1,3 mm demostró que el espesor de la pared se normalizaba por completo, mientras que la dilatación de la cavidad se reducía de forma significativa, aunque incompleta, tras 5,8 ± 3,6 años de desentrenamiento[14] (**figs. 15-3 y 15-4**). Dado que el engrosamiento de la pared del VI y la HVI concéntrica frecuentes en los deportistas de potencia puede regresar parcialmente a los 3 meses de dejar el entrenamiento y por completo a los 6, este tipo de ensayos deberían durar al menos 6 meses.[15]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

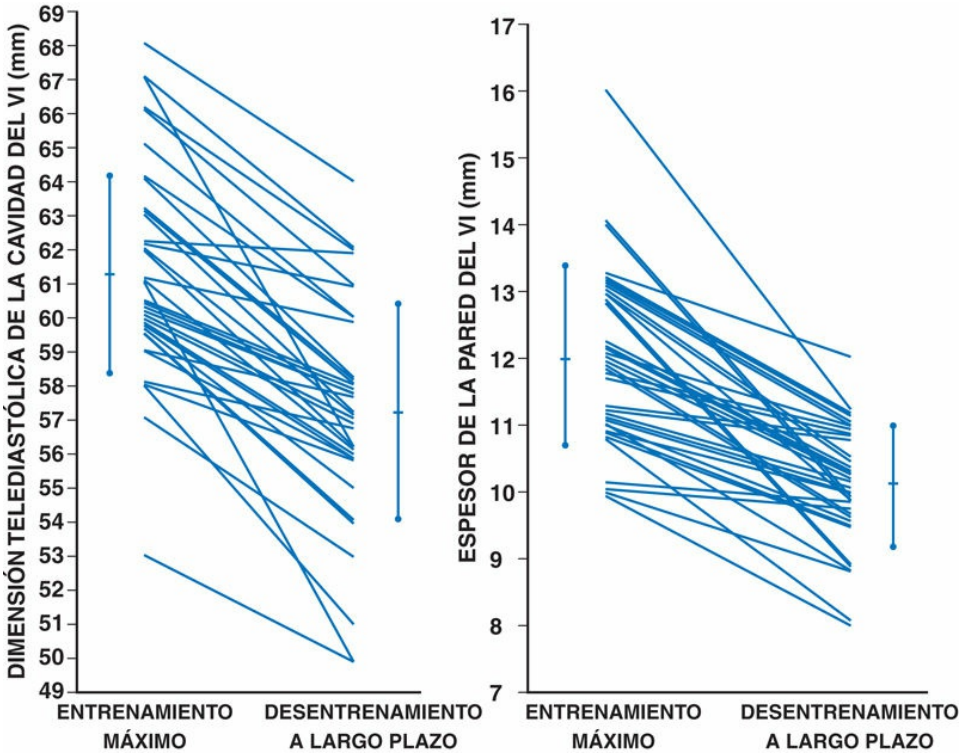


FIGURA 15-3 Medidas ecocardiográficas de las dimensiones de la cámara del ventrículo izquierdo *(VI)* y del espesor de la pared del VI (EPVI) en 40 hombres deportistas italianos obtenidas en el máximo de su rendimiento deportivo (edad 24 ±4 años) y tras 1-13 años de desentrenamiento (media ± DE, 5,6 ± 3,8 años). Todos ellos presentaron un aumento del tamaño de la cámara del VI (ATVI) de 60 mm o más, un EPVI de 13 mm o superior, o ambos rasgos en el momento máximo. Nueve de los deportistas (22%) presentaron un ATVI superior a 60 mm persistente, pero el EPVI se normalizó en todos los casos. (Tomado de Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. J Am Coll Cardiol 2005;46:690.)

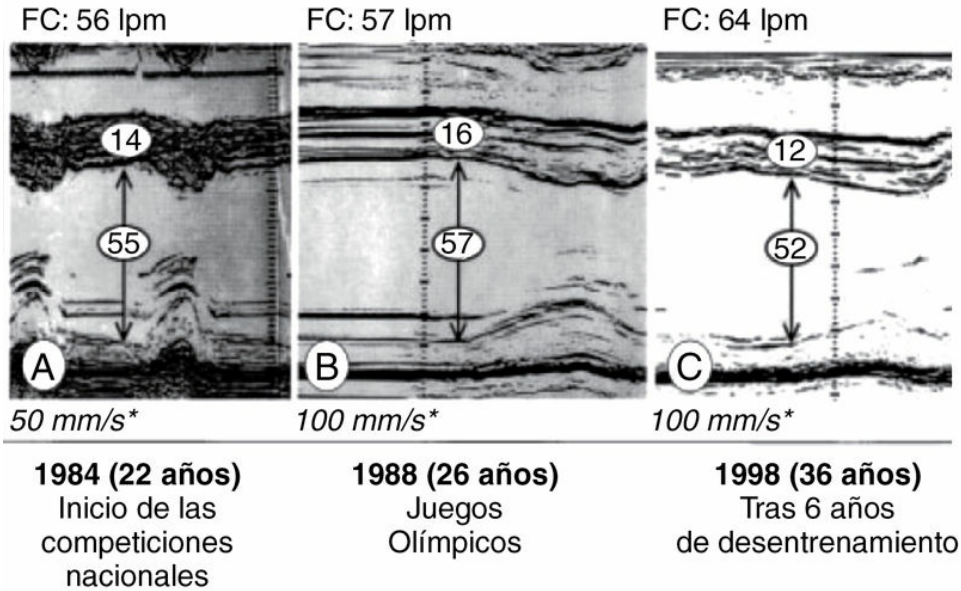


FIGURA 15-4 Ecocardiografías seriadas de un remero de élite a los 22 años, cuando se incorporó al equipo nacional de remo italiano; a los 26 años, cuando

booksmedicos.org

booksmedicos.org

participó en los Juegos Olímpicos, y a los 36 años, tras 6 años de desentrenamiento. *FC,* frecuencia cardíaca; *lpm,* latido por minuto; los *óvalos* corresponden a medidas en milímetros. *Velocidad del papel. (Tomado de Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. J Am Coll Cardiol 2005;46:690.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Efectos de la actividad física habitual sobre el riesgo cardiovascular

Múltiples estudios epidemiológicos transversales que han analizado la frecuencia de episodios CV en individuos sanos demuestran que los participantes más activos tienen un menor riesgo CV que los individuos más sedentarios.[16] La reducción del riesgo en los individuos más activos es aproximadamente de un 40%.[16] Incluso una pequeña actividad física, como estar de pie, reduce el riesgo CV. El riesgo CV disminuye progresivamente al aumentar la actividad física hasta alcanzar unas 9,1 h semanales de actividad de intensidad moderada, como caminar a paso ligero.[16] Superado este nivel de esfuerzo, parecen añadirse pocos beneficios adicionales, y posiblemente estos efectos beneficiosos puedan reducirse[16] (**fig. 15-5**) (**v. capítulo 1**).

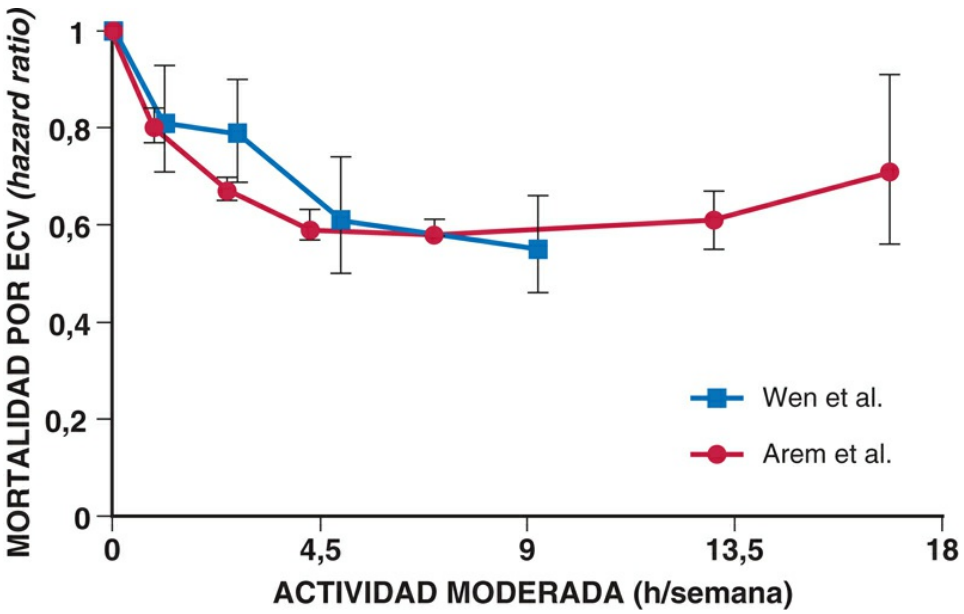


FIGURA 15-5 Relación entre las horas de actividad física de intensidad moderada y la mortalidad por enfermedad cardiovascular *(ECV)*. (Datos tomados de Wen CP et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. Lancet 2011;378:1244–53; y Arem H et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. JAMA Intern Med 2015;175:959-67. Modificado de Eijsvogels TM et al. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. J Am Coll Cardiol 2016;67:316-29.)

Además, como se comenta en el **capítulo 9**, los participantes en programas de rehabilitación cardíaca tienen menos riesgo de episodios cardíacos repetidos. Los mecanismos específicos responsables de este efecto no se han definido, pero la actividad física habitual tiene múltiples efectos beneficiosos potenciales sobre los factores de riesgo de la ateroesclerosis. En concreto, la actividad física habitual reduce la PAS, el peso corporal, la glucemia y los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

triglicéridos en sangre, y aumenta el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.[17]

Sin embargo, los estudios transversales no pueden demostrar que las reducciones del riesgo CV sean secundarias exclusivamente a la actividad física. Los individuos que inician una actividad física pueden heredar una mayor capacidad de realizar ejercicio, lo que les llega a elegir una forma de vida activa y tener un menor riesgo CV. Esta hipótesis se ve apoyada por modelos de rata, en los que los animales seleccionados y criados durante múltiples generaciones para tener un mejor rendimiento de esfuerzo presentan perfiles de menor «riesgo» CV, aunque estos factores no se incorporaran al proceso de selección.[18] Los mismos factores fisiológicos asociados a un aumento de la capacidad de esfuerzo pueden asociarse a un menor riesgo CV, y los individuos que optan por una forma de vida activa pueden tener un menor riesgo CV independientemente de sus hábitos de ejercicio. Sin embargo, esta posibilidad parece poco probable, dadas las múltiples evidencias epidemiológicas y experimentales que vinculan el aumento de la actividad física con un menor riesgo CV, aunque es una opción que se debe tener en consideración.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Riesgos cardiovasculares del ejercicio

A pesar de los posibles beneficios de la actividad física habitual, existen evidencias convincentes de que una actividad física enérgica, que se suele definir como 6 equivalentes metabólicos (o MET) o más de gasto energético en reposo (1 MET = 3,5 ml de O_2 por kilogramo de peso corporal y minuto), aumenta de forma transitoria el riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) e infarto agudo de miocardio (IAM).[19] La mayor parte de esta evidencia procede de estudios que comparan la frecuencia de episodios cardíacos por hora durante el ejercicio enérgico con la frecuencia durante una actividad más sedentaria. El sustrato patológico asociado a estos episodios cardíacos agudos depende de la edad, principalmente porque la prevalencia de los procesos patológicos cardíacos responsables de la MSC también depende de la edad. La MSC relacionada con el ejercicio en los individuos jóvenes, que se suelen definir como menores de 30 o 40 años, se ha atribuido tradicionalmente a trastornos hereditarios y congénitos, incluida la MCH, y un origen anómalo de las arterias coronarias (ACA, *anomalous origin of the coronary arteries*), aunque algunos trastornos adquiridos, como la miocarditis o la miocardiopatía, también pueden ser origen de una MSC asociada al esfuerzo en individuos jóvenes.[20]

Sin embargo, recientes estudios han descrito que hasta un 40% de las MSC en deportistas jóvenes no encontraban explicación, incluso tras una autopsia cuidadosa, lo que sugiere que pueden participar otros procesos, como las canalopatías hereditarias.[21] La MCH solo fue responsable de un 6% de estas muertes.[21] Los motivos de este aparente cambio en las causas de la MSC no están claros, pero pueden guardar relación con una selección de casos en los estudios actuales y más antiguos, o también con un diagnóstico y asistencia más eficaz de los deportistas con una MCH. La enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVA) produce la mayor parte de las MSC e IAM inducidos por el esfuerzo en adultos.[19] El IAM en los adultos asintomáticos durante el ejercicio se suele asociar a la rotura aguda de una placa coronaria.[22] Varios mecanismos pueden explicar la rotura de la placa, incluida la flexión e inclinación aumentadas de las arterias coronarias ateroescleróticas.[19] Aproximadamente un 33% de las MSC en adultos causadas por ECVA se asocian a hallazgos clínico-patológicos de síndrome coronario agudo (SCA), mientras que en los demás se encuentran datos de ECVA no aguda.[23]

La frecuencia de episodios CV relacionados con el ejercicio parece baja, pero varios factores dificultan el cálculo de la incidencia exacta en niños o adultos. Dado que los episodios asociados al ejercicio son infrecuentes, los estudios disponibles suelen incluir pocos participantes, lo que explica que ligeros cambios en el número tengan una gran influencia sobre la incidencia. Un registro poblacional amplio podría compensar esta escasez de casos, pero son pocos los registros existentes. La ausencia de registros sistemáticos ha

booksmedicos.org

booksmedicos.org

obligado a muchos estudios a basarse en los casos de procesos CV publicados por los medios, un abordaje que no permite garantizar la valoración de todos los casos. Además, aunque se recogieran todos los casos, es difícil estimar el denominador –población en riesgo de un episodio asociado al esfuerzo–, porque con frecuencia se desconoce el número de individuos que practican ejercicio enérgico en la cohorte del estudio. Estas limitaciones deben tenerse en consideración a la hora de valorar las estimaciones actuales. La estimación más constante es una muerte por año por cada 200.000 deportistas de institutos o universitarios,[24] pero la frecuencia podría llegar a ser hasta de una muerte por año por cada 5.100 jugadores de baloncesto del sexo masculino de la primera división de la National Collegiate Athletic Association (NCAA).[25] Las estimaciones para adultos sugieren que se produce una muerte por ejercicio cada año por cada 15.000-18.000 hombres adultos sanos.[19] Estas estimaciones derivan sobre todo de estudios realizados a principios de los años ochenta y son estimaciones exageradas, porque en general la ECVA se han reducido actualmente entre los norteamericanos adultos. El riesgo de IAM relacionado con el ejercicio puede ser siete veces superior al de MSC, de forma que el riesgo de IAM por esta causa en la población que practica ejercicio físico podría llegar a 1 por cada 2.000 hombres al año.[19] Todos los estudios sugieren que las mujeres presentan un riesgo muy inferior de episodios asociados al ejercicio.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Abordaje de los problemas clínicos frecuentes en la cardiología deportiva

Los deportistas e individuos activos pueden solicitar consulta CV por diversas razones, pero en la siguiente sección se analizan algunos de los síntomas clínicos más frecuentes en los pacientes deportistas y el abordaje clínico para su manejo.

Reducción de la capacidad de esfuerzo

Los deportistas que sufren una reducción de la capacidad de ejercitarse suelen ser derivados a especialistas CV para que los valoren. El VL contribuye de forma fundamental al GC y la capacidad de esfuerzo, pero el $\dot{V}O_2máx$ también necesita un máximo rendimiento de los demás componentes CV, la FC y la diferencia A-V de O_2, además de la buena función del sistema nervioso central, los pulmones y el músculo esquelético. La reducción de cualquiera de estos componentes puede poner en peligro el rendimiento durante el ejercicio. Una FC inadecuadamente elevada para niveles bajos de esfuerzo como consecuencia de un hipertiroidismo puede reducir el rendimiento deportivo, igual que el asma inducida por el ejercicio, los trastornos del músculo esquelético y la disminución de la capacidad de transporte de O_2 por anemia (que suele deberse a anemia ferropénica en mujeres deportistas de resistencia que consumen una dieta vegetariana). La fibrilación auricular o las extrasístoles frecuentes durante el ejercicio pueden reducir la capacidad de practicarlo. Otros trastornos sin relación directa con el aparato CV, como las enfermedades virales (p. ej., mononucleosis, hepatitis) y los trastornos autoinmunes, pueden debutar en los deportistas con una reducción de la capacidad deportiva o intolerancia al ejercicio.

Estos mismos procesos pueden reducir el rendimiento deportivo de los deportistas más ancianos, pero en esta edad se debe siempre descartar en primer lugar una coronariopatía oculta con síntomas atípicos. Muchos deportistas adultos con reducción de la capacidad deportiva derivados para valoración por expertos tienen una disfunción diastólica del VI, porque en citas previas se han descartado los diagnósticos más evidentes. Esta situación clínica suele corresponder a un deportista de resistencia de toda la vida con una «hipertensión límite» que ha evitado tomar tratamiento antihipertensivo de alguna manera. Estos pacientes suelen tener una hipertensión en reposo leve, pero presentan una respuesta exagerada de la presión arterial con el esfuerzo.

Los factores psicológicos y el entrenamiento excesivo también pueden reducir la capacidad deportiva de los deportistas. Los aspectos psicológicos suelen tener más importancia en los deportistas más jóvenes, que pierden el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

deseo de competir porque sus padres han perdido el interés por el deporte que practican. Este diagnóstico suele resultar sencillo cuando se incluye a los padres u otros adultos importantes en la evaluación del paciente. Para algunos deportistas resulta más sencillo poner una excusa médica para dejar de practicar el deporte que admitir que han perdido el interés, quieren dedicarse a otra cosa o sencillamente «no son lo bastante buenos» para seguir.

La evaluación de los deportistas que refieren una reducción del rendimiento deportivo obliga a realizar una anamnesis detenida de los mismos. Los médicos pueden no dar importancia a muchas de las quejas de los deportistas, porque su rendimiento sigue siendo superior al de las personas no deportistas, pero algunos trastornos cardíacos importantes pueden debutar más pronto en este grupo por las exigencias físicas de su deporte. La evaluación de los tiempos de rendimiento y los diarios de entrenamiento de los deportistas de resistencia suele ayudar a representar la evolución temporal del síntoma. Se deberían descartar los trastornos descritos anteriormente, igual que las cardiopatías evidentes. Las pruebas de esfuerzo con protocolos diseñados para imitar el deporte del deportista con frecuencia ayudan a documentar la molestia y su causa. La ecocardiografía de esfuerzo y las pruebas cardiopulmonares de esfuerzo, con especial atención a la curva de pulso de oxígeno, son útiles cuando la anamnesis indica una disfunción diastólica. El pulso de oxígeno puede calcularse dividiendo el $\dot{V}O_2$ entre la FC y, asumiendo que no existan cambios importantes en la diferencia A-V de O_2, este valor será reflejo del VL. Ayuda a determinar cuándo el rendimiento cardíaco es un factor limitante durante el esfuerzo. La monitorización electrocardiográfica a largo plazo, que a veces se realiza con dispositivos de monitorización implantado, puede detectar alteraciones del ritmo cardíaco en los deportistas con síntomas infrecuentes. Los síntomas psicológicos y los aspectos emocionales solo se deberían diagnosticar después de descartar otros trastornos médicos y exigen una discusión franca con el deportista y su familia. La depresión es con frecuencia causa de fatiga inexplicable.

El *sobreentrenamiento* es una compleja interacción de fatiga psicológica y fisiológica en deportistas y puede aparecer tras un entrenamiento de alta intensidad prolongado. Este diagnóstico se establece con una anamnesis detallada, dado que no se dispone de pruebas diagnósticas para este proceso. La reducción de la tolerancia al ejercicio (a veces con un aumento de la FC de reposo), la sensación de fiebre nocturna y el insomnio son característicos del sobreentrenamiento. El insomnio parece paradójico, dado que los deportistas suelen referir un cansancio extremo, pero tienen dificultad para dormir por la intranquilidad y en ocasiones por la aparición de contracciones musculares involuntarias. El sobreentrenamiento solo se debería diagnosticar tras descartar otros procesos y con frecuencia es necesario un ensayo terapéutico con una marcada reducción del entrenamiento para valorar si se resuelven los síntomas y mejora el rendimiento.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Alteraciones encontradas en la detección selectiva

Muchos deportistas son derivados al cardiólogo por una alteración CV identificada en una valoración previa a una prueba. Tanto la American Heart Association (AHA) como el American College of Cardiology (ACC)[26] y la European Society of Cardiology (ESC)[27] recomiendan una evaluación selectiva de los deportistas antes de cualquier prueba. La ESC recomienda un electrocardiograma (ECG) en reposo como parte de la misma, algo que no hace la AHA. La discusión sobre la necesidad de realizar esta evaluación CV selectiva en general, de realizarla en deportistas o en todos los niños y la utilidad para la misma del ECG quedan fuera del objetivo de este capítulo.[28] Un estudio italiano muy referenciado indica que la detección selectiva reduce de forma importante los episodios cardíacos en deportistas,[29] pero estudios realizados en Minnesota[30] e Israel[31] sugieren que esta evaluación no aporta beneficio alguno. Una conferencia de consenso de los National Institutes of Health estadounidenses llegó a la conclusión de que los datos eran insuficientes para recomendar la evaluación selectiva habitual de la población general o de los deportistas con un ECG.[32] Independientemente de la información científica, muchos deportistas jóvenes se realizan un ECG y se encuentran alteraciones.

La evaluación selectiva de los deportistas con o sin un ECG puede detectar multitud de «problemas» CV. Los deportistas de resistencia bien entrenados tienen una FC más baja y un VL más alto, lo que produce soplos pulmonares no patológicos en los deportistas jóvenes, sobre todo cuando se les explora en decúbito supino, lo que expande el volumen sanguíneo central. Los soplos pulmonares son soplos de eyección sistólicos blandos que se auscultan mejor en los espacios intercostales segundo y tercero izquierdo en decúbito supino. Estos soplos desaparecen o se reducen típicamente cuando el paciente se sienta. Los deportistas más mayores con una esclerosis aórtica sin repercusión hemodinámica pueden tener soplos aórticos. Los deportistas pueden presentar también evidencia ECG de hipertrofia biauricular, HVI, bloqueo de rama derecha completo o incompleto, alteraciones de la onda ST-T y trastornos de la conducción. La mayor parte de estos trastornos se encuentran en deportistas de resistencia que están sometidos a un entrenamiento intenso. La aparición de estos cambios en deportistas entrenados en fuerza o de resistencia con bajos volúmenes de entrenamiento debería hacer sospechar un problema cardíaco.

La mayor parte de las alteraciones CV que se identifican en la evaluación selectiva son variantes de la normalidad, y la mayoría pueden descartarse con una sencilla exploración y análisis del ECG, por lo que las técnicas radiológicas cardiológicas se suelen reservar para eliminar posibles dudas. Algunas familias y deportistas siguen estando preocupados cuando se identifica una alteración en la evaluación selectiva, de forma que con

booksmedicos.org

booksmedicos.org

frecuencia es útil pedirles que vuelvan a consulta en 3-6 meses, aunque no se hayan encontrado alteraciones, para dejarlos más tranquilos.

Un problema frecuente en los deportistas con una alteración en la evaluación selectiva es una «espiral diagnóstica», en la que una alteración menor identificada durante la evaluación selectiva, como una repolarización ECG precoz, lleva a realizar una segunda prueba diagnóstica, como una ecocardiografía, que revela otra alteración límite, como una leve HVI, que a su vez lleva a otra prueba diagnóstica, como la resonancia magnética (RM) cardíaca. A veces, las adaptaciones CV asociadas al entrenamiento deportivo condicionan que cada prueba diagnóstica identifique un trastorno límite más, lo que dificulta que el médico pueda considerar «normal» al deportista. Las alteraciones identificadas en la evaluación selectiva, sobre todo si están en los límites de la anomalía, deben considerarse menos preocupantes que las alteraciones evidentes encontradas en deportistas sintomáticos, porque las primeras suelen ser variantes de la normalidad.

Síntomas cardiovasculares en deportistas

Los deportistas son sensibles a los cambios en su situación física y el rendimiento durante el ejercicio, y es más probable que noten de forma más precoz las alteraciones CV por las exigencias CV del entrenamiento y la competición deportiva. Por otro lado, algunos deportistas tienen una preocupación excesiva sobre cualquier aspecto que pueda afectar a su rendimiento y pueden solicitar una evaluación por sensaciones fisiológicas normales, como un dolor muscular generado por un nuevo régimen de entrenamiento. A pesar de todo, los posibles síntomas CV en los deportistas deberían generar más preocupación que las alteraciones límite encontradas en la evaluación selectiva, y deben valorarse de forma cuidadosa con las técnicas que permitan el diagnóstico diferencial pertinente.

El dolor torácico es una molestia frecuente en los deportistas jóvenes y mayores, posiblemente por la importancia del dolor torácico en la idea pública y porque los deportistas tienen cada vez más miedo sobre los posibles riesgos asociados al ejercicio. Las molestias torácicas en los deportistas nunca deben ser ignoradas de forma inmediata. El dolor torácico de esfuerzo puede ser el primer signo de cardiopatías importantes, como MCH, ACA o ateroesclerosis de la arteria coronaria, pero varios aspectos se deben aplicar especialmente en los deportistas. Es importante determinar la duración del dolor torácico, porque muchos deportistas sin una enfermedad de base sufren un dolor torácico momentáneo. La sensación de dolor torácico momentáneo puede asociarse a las extrasístoles auriculares o ventriculares, posiblemente porque la contracción contra una válvula AV cerrada provoca una sensación momentánea de plenitud torácica. El dolor torácico oscilante durante el movimiento en deportistas puede guardar también relación con problemas musculares o articulares. La relación entre el dolor torácico y el ejercicio de resistencia reciente con participación de los músculos torácicos, como las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

flexiones *(push-up)* o la prensa en banco, es importante también, porque este entrenamiento es causa frecuente de molestias torácicas en los deportistas. Algunos deportistas que fallecieron por una ACA tenían resultados normales en las pruebas de esfuerzo,[33] lo que indica que es preciso realizar pruebas complementarias, incluida una prueba de imagen coronaria en los deportistas que tienen síntomas preocupantes, aunque la prueba de esfuerzo sea normal. Este abordaje es totalmente distinto del que se recomienda en deportistas asintomáticos con resultados límite en las pruebas.

Los deportistas bien entrenados suelen tener un *síncope vasovagal,* que se denomina también «síncope de mecanismo neural», posiblemente por su bradicardia en reposo y su gran capacidad venosa, que permiten el secuestro de una gran cantidad de sangre cuando el deportista se encuentra en bipedestación sin moverse.[34] Los deportistas también tienen resultados positivos con frecuencia en la tabla oscilante como consecuencia de estos mismos cambios fisiológicos. El síncope de mecanismo neural suele afectar a los deportistas nada más terminar el ejercicio, sobre todo cuando lo interrumpen de forma súbita. Esta frecuente entidad, el «síncope postesfuerzo», es benigna y, en general, puede tratarse enseñando al deportista cómo evitarla. La principal técnica para conseguirlo es que el deportista se siga moviendo tras realizar un esfuerzo, de forma que la bomba muscular de la pantorrilla siga empujando sangre hacia la circulación sistémica. El aumento del sodio en la dieta, una hidratación agresiva antes del esfuerzo y el uso de las medias compresivas comercializadas también pueden ayudar. El aspecto clave a la hora de evaluar un síncope en deportistas es determinar si este se ha producido durante el esfuerzo. El síncope que se produce en reposo o inmediatamente después del esfuerzo en condiciones compatibles con un síncope vasovagal o postural se suele deber a estos procesos. Por el contrario, un síncope durante el esfuerzo debería obligar a realizar un estudio cuidadoso para descartar problemas más graves, como MCH, estenosis aórtica, arritmia cardíaca o ACA.[34]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Determinación de la elegibilidad deportiva

La AHA y la ACC han desarrollado unas recomendaciones de elegibilidad y descalificación para los trastornos cardíacos siguiendo las recomendaciones de 15 grupos de trabajo que han creado unas recomendaciones a partir de la revisión bibliográfica y la opinión de expertos.[35] Las recomendaciones son necesariamente restrictivas, porque se emplean por muchos clínicos distintos, muchos de los cuales no tienen una formación o experiencia específica en la evaluación de deportistas. Conforme los clínicos ganan experiencia en la evaluación de deportistas con variantes menores de enfermedad CV, muchas de estas recomendaciones parecerán excesivamente restrictivas, pero se actualizan de forma periódica, y en este momento son la mejor opinión de consenso disponible para asesorar a los deportistas sobre los riesgos derivados de su participación en un deporte.

Nosotros empleamos estas directrices como base para nuestras recomendaciones, pero modificamos la decisión final según diversos factores, como nuestra percepción del riesgo en cada caso dada la gravedad y los síntomas de la lesión, la importancia de la participación en la competición para la salud mental del deportista, el riesgo para los demás o la voluntad del deportista y su familia de compartir el riesgo de adoptar la decisión. También se debe comentar el diagnóstico, el riesgo asociado y la base de cualquier recomendación (si el deportista lo autoriza) con los demás individuos importantes para él, como padres, responsables del colegio o el equipo, entrenadores, responsables del entrenamiento o representantes comerciales. Nosotros usamos un abordaje de toma de decisiones parecido para los deportistas mayores, aunque en general tienen una mayor capacidad de comprender y asumir su propio riesgo personal.

Asesoramiento de los deportistas adultos sobre la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica

El ejercicio enérgico aumenta el riesgo de MSC e IAM en adultos con una ECVA oculta, y los individuos diagnosticados de esta enfermedad tienen un mayor riesgo durante el ejercicio. Muchos adultos con ECVA desean regresar a la competición deportiva, a menudo en competiciones de resistencia exigentes, como la maratón o el ciclismo de larga distancia. Las técnicas radiológicas, como la identificación de las calcificaciones de la arteria coronaria, han ampliado la detección de la enfermedad asintomática y presintomática. Se debe explicar a todos los deportistas con una ECVA que el ejercicio enérgico aumenta de forma aguda su riesgo CV y que posiblemente un ejercicio moderado les aporta el mismo nivel de beneficio sobre la reducción de la ECVA que una actividad más intensa.[16] A pesar de este comentario, muchos de estos deportistas desearán retomar la competición o

booksmedicos.org

booksmedicos.org

realizar un entrenamiento intenso. La estabilidad de la placa puede aumentar si se reduce el contenido lipídico de la misma;[36] la mayor parte de la regresión de la placa se produce a los 2 años de reducir de forma agresiva las concentraciones de lípidos.[37,38] En consecuencia, nosotros recomendamos que los deportistas con gran deseo de regresar a la competición reciban un mínimo de 2 años de tratamiento hipolipidemiante agresivo para conseguir la menor concentración posible de lípidos séricos antes de retomarla. También destacamos la importancia del control de la presión arterial (PA) y del abandono del tabaco, así como la necesidad de notificar los síntomas que puedan indicar una progresión de la enfermedad. Este abordaje permite al deportista mantener la esperanza de volver a incorporarse a la competición, pero también contribuye a que siga las estrategias de reducción del riesgo.

Los deportistas adultos tratados con hipolipidemiantes o antihipertensivos pueden preguntar si deben suspender estos fármacos antes de una competición deportiva de resistencia. Nosotros recomendamos que sigan tomando el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiagregantes durante la competición, porque pueden contribuir a evitar un episodio cardíaco agudo si se produjera la rotura de la placa. Nosotros mantenemos el tratamiento con un β-bloqueante para evitar el aumento de la actividad adrenérgica que se produce cuando se interrumpen estos compuestos de forma abrupta. En general, suspendemos otros fármacos antihipertensivos el mismo día del acontecimiento deportivo, porque el ejercicio reduce de forma aguda la PA y queremos evitar la hipotensión tras el esfuerzo. Normalmente suspendemos las estatinas durante 5-7 días antes de una competición deportiva de resistencia, porque estos fármacos potencian el aumento de la creatina cinasa (CK) asociado al ejercicio,[19] y los efectos combinados de las estatinas y el ejercicio podrían producir rabdomiólisis.

Valvulopatías

Las valvulopatías de los deportistas deberían tratarse siguiendo los mismos principios que en la población no deportista y según las recomendaciones de AHA/ACC,[40] aunque se deben destacar varios aspectos.[41] Los deportistas con evidencia ecocardiográfica de estenosis de la aorta (EA) crítica deberían someterse a una evaluación detenida de los síntomas y realizar una prueba de esfuerzo máximo que simule de forma lo más parecida posible el entrenamiento y la competición típica en que participe.[41] Muchos deportistas adultos con una EA crítica no dan importancia a la intensa disnea que presentan al comenzar el esfuerzo, porque desaparece en 5-10 min, pero esta «disnea de calentamiento» suele indicar una EA con importancia clínica.

Los deportistas suelen tolerar bien la insuficiencia aórtica (IA), posiblemente porque el aumento de la FC durante el esfuerzo reduce el flujo diastólico y de insuficiencia.[41] En consecuencia, raras veces limitamos la competición en pacientes con una IA grave, salvo que existan datos de deterioro ventricular o síntomas inexplicados durante el esfuerzo. También es

booksmedicos.org

booksmedicos.org

raro que limitemos el ejercicio de resistencia en este grupo a pesar del temor a que este tipo de ejercicio pueda aumentar la IA, porque sabemos que ningún dato indica que esta restricción aumente los beneficios.

Existe mucha preocupación sobre el ejercicio y el riesgo de disección aórtica en deportistas con una válvula aórtica bicúspide (VAB), y algunos clínicos han limitado la participación de este grupo por el temor a que el esfuerzo contribuya a la dilatación de la aorta.[41] Dada la prevalencia de la VAB aproximadamente en el 1% de la población y la baja frecuencia de disección aórtica en los deportistas jóvenes, nosotros no limitamos la actividad, salvo que el diámetro aórtico supere 45 mm. El grupo de trabajo sobre las enfermedades aórticas de AHA/ACC recomienda medir los diámetros de la raíz aórtica cada 2 años en pacientes con un diámetro aórtico superior a 40 mm en los hombres y 36 mm en las mujeres.[42] En los deportistas con una VAB deberían realizarse pruebas de imagen para medir las dimensiones de la aorta ascendente proximal en el momento del diagnóstico y luego monitorizarlos con estudios de imagen seriados durante los años de participación en la competición deportiva.

Incremento de las «enzimas cardíacas»

Las troponinas T e I cardíaca (cTnT y cTnI) se emplean como marcadores de necrosis miocárdica, pero los deportistas muestran unas concentraciones altas de cTnT y CTnI[43] tras un esfuerzo prolongado, como una maratón,[43] e incluso tras una carrera breve, pero intensa, de solo 30 min en la cinta sin fin[44] (**fig. 15-6**). Los clínicos deben saber que los deportistas de resistencia pueden tener unas concentraciones de cTn altas tras el esfuerzo, de forma que el diagnóstico de un episodio cardíaco agudo en un deportista debe ser confirmado por la presencia de síntomas o por la evidencia de lesiones miocárdicas en el ECG o la ecocardiografía.[45]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

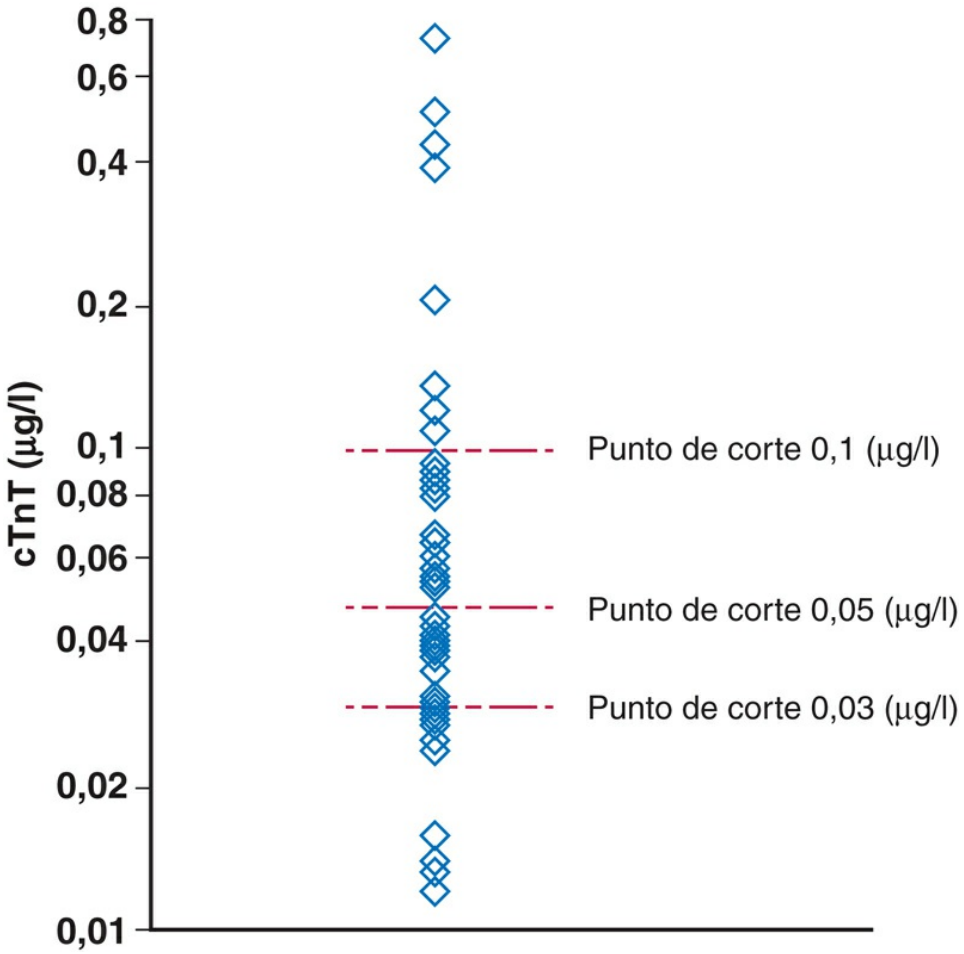


FIGURA 15-6 Concentraciones de troponina T cardíaca *(cTnT)* obtenida a los 30 min de que estos 72 corredores completaran la maratón de Londres (carrera de 42 km) de 2002 o 2003. La concentración para definir el infarto agudo de miocardio (IAM) en este estudio fue de más de 0,05 µg/l; el 36% de los corredores superaron este umbral. (Tomado de Shave RE, Whyte GP, George K, et al. Prolonged exercise should be considered alongside typical symptoms of acute myocardial infarction when evaluating increases in cardiac troponin T. Heart 2005;91:1219.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Aspectos emergentes en el cuidado cardiológico de los deportistas

Se ha planteado la preocupación sobre un posible efecto negativo del entrenamiento de resistencia durante toda la vida en la función cardíaca.[2] Aunque no está totalmente demostrado, los clínicos que tratan deportistas deben conocer estos temores.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es epidémica y afecta a un 1% de la población de EE. UU.[45] Un bajo nivel de actividad física y una escasa capacidad de esfuerzo son factores de riesgo de la FA, y una mejora de la forma física con entrenamiento mediante ejercicio reduce la reaparición de la FA independientemente de la pérdida de peso.

A diferencia de la reducción de la FA con la actividad física modesta, la incidencia de FA no fue distinta en las personas que practicaban ejercicio de alto nivel y en los sujetos inactivos según el Cardiovascular Health Study.[45] Otros estudios han demostrado una mayor frecuencia de FA en los participantes en actividades de resistencia que participan en la mayor parte de las carreras o tienen muchos años de entrenamiento. El compendio de estos resultados sugiere una relación en forma de U entre el entrenamiento mediante ejercicio y la FA, de forma que la FA se reduce con una actividad física moderada, pero aumenta con la intensa y prolongada. Los mecanismos posibles de esta relación incluyen un aumento del tamaño de la aurícula, los cambios en el tono autónomo o el aumento de la inflamación.[45]

Ateroesclerosis acelerada

Varios trabajos sugieren que los deportistas de resistencia a largo plazo tienen un aumento de las escalas de calcificación de la arteria coronaria (CAC) en comparación con las personas sedentarias comparables.[2] Hemos visto muchos deportistas asintomáticos con unos valores de CAC notablemente elevados a pesar de tener pocos factores de riesgo de ECVA. No está claro el significado de este aumento de los valores de CAC. En la población general, el aumento de la escala CAC se asocia a un aumento del riesgo de ECVA, pero se ignora en qué grado se aplica esta relación a los deportistas. Cabe destacar que un CAC denso indica un riesgo menor,[46] quizá porque las placas muy calcificadas tienen menos riesgo de rotura. Nuestro abordaje es evaluar la isquemia inducida por ejercicio en el deportista, tratar los factores de riesgo de ECVA de forma agresiva, sobre todo con fármacos hipolipidemiantes, y tranquilizar al paciente porque se desconoce la importancia de este hallazgo, que puede ser protector más que negativo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Fibrosis miocárdica

Al menos en tres estudios se ha detectado la presencia de realce tardío con gadolinio (RTG) en el 12-50% de los deportistas de resistencia veteranos sometidos a una RM cardíaca.[2] Los deportistas con RTG han realizado entrenamiento con ejercicio durante la mayor parte de sus vidas y presentan unas dimensiones cardíacas mayores que los deportistas con los que se comparan. El volumen de RTG fue pequeño y se localizó a menudo cerca de los sitios de inserción del ventrículo derecho, lo que indica que la causa es el estrés mecánico. La presencia de RTG indica que un entrenamiento prolongado mediante ejercicio produce fibrosis miocárdica, pero son necesarios estudios más amplios para confirmar esta hipótesis y determinar su significado.

Miocardiopatía no compactada

El VI está muy trabeculado durante el desarrollo embrionario cardíaco para aumentar la superficie miocárdica y facilitar de este modo la llegada de oxígeno y nutrientes desde la sangre intracavitaria al miocardio. Estas trabéculas regresan y el miocardio se compacta durante el desarrollo embrionario normal. El grado de regresión de las trabéculas embrionarias es variable, y muchas personas sanas tienen algo de tejido trabecular en la cavidad del VI. La miocardiopatía no compactada (MNC) se debe a una interrupción de este proceso y se caracteriza por un VI hipertrabeculado con una capa compactada subepicárdica delgada. Descrita en 1984 y denominada así por vez primera en 1990, la MNC es una entidad relativamente novedosa.[47] La MNC que afecta a adultos sigue un patrón de herencia autosómico dominante, pero en los pacientes pediátricos se describe un patrón ligado a X.[47] La MNC puede producir disfunción del miocardio, embolia sistémica procedente de las fositas ventriculares profundas y MSC. Existen varios criterios diagnósticos, pero se suele usar el cociente entre miocardio no compactado (NC) y compactado (C) superior a 2.[47] Este punto de corte causa problemas a los médicos responsables del tratamiento de los deportistas, sobre todo afroamericanos, porque un 20% de 1.146 deportistas tenían un aumento de la trabeculación y un 8% cumplían criterios de MNC,[48] y porque los afroamericanos tienen un aumento de las trabéculas en el VI, aunque no realicen entrenamiento. Cada vez se derivan más deportistas con sospecha de posible MNC, porque los clínicos cada vez conocen más la entidad y porque el aumento del uso de ECG para el estudio selectivo de los mismos ha incrementado el número de deportistas que se derivan a ecocardiografía. La mayor parte de los pacientes que se derivan no tienen una MNC sino una variante benigna de VI normal levemente trabeculado, como se ha señalado anteriormente. Recomendamos obtener una anamnesis familiar detallada y revisar las imágenes del miocardio, con especial atención a la función sistólica del VI y el grosor de la capa compactada. Los pacientes

booksmedicos.org

booksmedicos.org

con una MNC verdadera deberían tener una función ventricular reducida y una capa compactada delgada. La capa compactada es normal e incluso puede estar algo engrosada en los deportistas.

Ejercicio en la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho

Múltiples estudios realizados desde los años noventa han demostrado que el ventrículo derecho puede dilatarse tras un ejercicio de resistencia prolongado, posiblemente porque el aumento de la tensión sobre el ventrículo derecho es relativamente superior al del VI.[2] La displasia/miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho se debe a defectos en las proteínas de los desmosomas que permiten conectar los miocardiocitos. Los deportistas con defectos en los genes de estas proteínas de los desmosomas tienen más probabilidad de cumplir los criterios diagnósticos y presentan peor pronóstico que los pacientes de características semejantes que no son deportistas.[49] El ejercicio también acelera el proceso patológico en animales con defectos genéticos de los desmosomas.[50] Estos resultados demostraron que el entrenamiento mediante ejercicio acelera la evolución clínica de la miocardiopatía del ventrículo derecho en los pacientes con predisposición genética a esta enfermedad, lo que sugiere que un ejercicio prolongado o el entrenamiento mediante ejercicio pueden agravar la evolución clínica de otras cardiopatías genéticas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Conclusión

Los clínicos CV necesitan tener conocimientos prácticos sobre la fisiología del ejercicio, las adaptaciones CV al entrenamiento mediante ejercicio y los riesgos y beneficios del ejercicio para asesorar y evaluar a los pacientes activos de forma adecuada. Los clínicos deberían evitar una reacción excesiva frente a hallazgos límite detectados en una evaluación selectiva CV de deportistas asintomáticos, pero también deberían tratar de no ignorar posibles síntomas cardíacos en pacientes activos. La cardiología deportiva se ha convertido en una subespecialidad de la cardiología, pero los cardiólogos generales pueden abordar muchos aspectos del manejo y responder a muchas dudas de forma adecuada si comprenden las adaptaciones CV al ejercicio y conocen los trastornos patológicos más frecuentes en los pacientes deportistas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Perspectiva histórica

1. Thompson PD. D. Bruce Dill Historical Lecture. Historical concepts of the athlete's heart. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:363–370.
2. Eijsvogels TM, Fernandez AB, Thompson PD. Are there deleterious cardiac effects of acute and chronic endurance exercise? *Physiol Rev*. 2016;96:99–125.

Respuesta cardiovascular ante el ejercicio y el entrenamiento mediante ejercicio

3. Thompson PD. Exercise prescription and proscription for patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112:2354–2363.
4. Baggish AL, Wood MJ. Athlete's heart and cardiovascular care of the athlete: scientific and clinical update. *Circulation*. 2011;123:2723–2735.
5. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H10–H23.
6. D'Souza A, Bucchi A, Johnsen AB, et al. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun*. 2014;5:3775.
7. Noseworthy PA, Weiner R, Kim J, et al. Early repolarization pattern in competitive athletes: clinical correlates and the effects of exercise training. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:432–440.
8. Iskandar A, Thompson PD. A meta-analysis of aortic root size in elite athletes. *Circulation*. 2013;127:791–798.
9. Engel DJ, Schwartz A, Homma S. Athletic cardiac remodeling in US professional basketball players. *JAMA Cardiol*. 2016;1:80–87.
10. Weiner RB, Baggish AL. Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;54:380–386.
11. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, et al. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*. 1991;324:295–301.
12. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med*. 1999;130:23–31.
13. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *Br Heart J*. 1993;69:125–128.
14. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 2002;105:944–949.
15. Weiner RB, Wang F, Berkstresser B, et al. Regression of "gray zone" exercise-induced concentric left ventricular hypertrophy during prescribed detraining. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1992–1994.

Efectos de la actividad física habitual sobre el riesgo cardiovascular

16. Eijsvogels TM, Molossi S, Lee DC, et al. Exercise at the extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:316–329.
17. Wasfy MM, Baggish AL. Exercise dose in clinical practice. *Circulation*. 2016;133:2297–2313.
18. Koch LG, Britton SL, Wisloff U. A rat model system to study complex disease risks, fitness, aging, and longevity. *Trends Cardiovasc Med*. 2012;22:29–34.

Riesgos cardiovasculares del ejercicio

19. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al. Exercise and acute cardiovascular events: placing the risks into perspective. A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2358–2368.
20. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119:1085–1092.
21. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2108–2115.
22. Albano AJ, Thompson PD, Kapur NK. Acute coronary thrombosis in Boston Marathon runners. *N Engl J Med*. 2012;366:184–185.
23. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, et al. Sudden cardiac

booksmedicos.org

booksmedicos.org

arrest during sports activity in middle age. *Circulation*. 2015;131:1384–1391.
24. Lawless CE. Minnesota high school athletes 1993-2012: evidence that American screening strategies and sideline preparedness are associated with very low rates of sudden cardiac deaths. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1302–1303.
25. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes: a decade in review. *Circulation*. 2015;132:10–19.

Alteraciones encontradas en la detección selectiva

26. Maron BJ, Harris KM, Thompson PD, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 14: Sickle Cell Trait. A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132:e343–e345.
27. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:516–524.
28. Hamilton B, Levine BD, Thompson PD, et al. Debate: challenges in sports cardiology; U.S. versus European approaches. *Br J Sports Med*. 2012;46(suppl 1):i9–i14.
29. Corrado D, Basso C, Pavei A, et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006;296:1593–1601.
30. Maron BJ, Haas TS, Doerer JJ, et al. Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. *Am J Cardiol*. 2009;104:276–280.
31. Steinvil A, Chundadze T, Zeltser D, et al. Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death: proven fact or wishful thinking? *J Am Coll*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cardiol. 2011;57:1291–1296.
32. Kaltman JR, Thompson PD, Lantos J, et al. Screening for sudden cardiac death in the young: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Circulation*. 2011;123:1911–1918.

Síntomas cardiovasculares en deportistas

33. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1493–1501.
34. Hastings JL, Levine BD. Syncope in the athletic patient. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;54:438–444.

Determinación de la elegibilidad deportiva

35. Maron BJ, Zipes DP, Kovacs RJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: preamble, principles, and general considerations: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132:e256–e261.
36. Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, Libby P. Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. *Eur Heart J*. 2012;33:1309–1317.
37. Noyes AM, Thompson PD. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression. *Atherosclerosis*. 2014;234:75–84.
38. Zhao XQ, Dong L, Hatsukami T, et al. MR imaging of carotid plaque composition during lipid-lowering therapy: a prospective assessment of effect and time course. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:977–986.
39. Thompson PD, Parker B. Statins, exercise, and exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:715–716.
40. Bonow RO, Nishimura RA, Thompson PD, Udelson JE. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 5: Valvular Heart Disease. A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2385–2392.
41. Parker MW, Thompson PD. Exercise in valvular heart disease:

booksmedicos.org

booksmedicos.org

risks and benefits. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53:437–446.
42. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome. A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2398–2405.
43. Shave R, Baggish A, George K, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:169–176.
44. Shave R, Ross P, Low D, et al. Cardiac troponin I is released following high-intensity short-duration exercise in healthy humans. *Int J Cardiol*. 2010;145:337–339.

Aspectos emergentes en el cuidado cardiológico de los deportistas

45. Thompson PD. Physical fitness, physical activity, exercise training, and atrial fibrillation: first the good news, then the bad. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:997–999.
46. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA*. 2014;311:271–278.
47. Ganga HV, Thompson PD. Sports participation in non-compaction cardiomyopathy: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2014;48:1466–1471.
48. Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013;99:401–408.
49. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy–associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1290–1297.
50. Martherus R, Jain R, Takagi K, et al. Accelerated cardiac remodeling in desmoplakin transgenic mice in response to endurance exercise is associated with perturbed Wnt/beta-catenin signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310:H174–H187.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

PARTE III
Directrices

Capítulo 16: Directrices sobre evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca
Capítulo 17: Directrices sobre fibrilación auricular
Capítulo 18: Directrices sobre tratamiento de la hipertensión
Capítulo 19: Directrices sobre tratamiento de los lípidos
Capítulo 20: Directrices sobre diabetes y enfermedad cardíaca
Capítulo 21: Directrices sobre cardiopatía isquémica estable
Capítulo 22: Directrices sobre enfermedad arterial periférica
Capítulo 23: Directrices sobre embarazo y cardiopatía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

16

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices sobre evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca

James L. Januzzi, Jr.

Douglas L. Mann

El grupo de trabajo conjunto del American College of Cardiology y de la American Heart Association (ACC/AHA) publicó en 2013 unas directrices integrales actualizadas de evaluación y tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC).[1] Después se han actualizado en dos directrices «específicas» secuenciales en 2016[2] y 2017[3] con varias recomendaciones sobre terapias médicas novedosas de la IC con fracción de eyección reducida (ICFEr), pero no aportaban directrices nuevas para dispositivos para monitorizar o tratar la IC. Desde 2016, y en todas las directrices siguientes, la Heart Failure Society of America (HFSA) se ha coordinado con el ACC y la AHA para proporcionar recomendaciones coordinadas sobre las directrices para la IC. Las directrices de la European Society of Cardiology (ESC) para diagnóstico y tratamiento de la IC crónica se publicaron en 2016,[4] y reemplazaron las directrices completas previas de 2015.[5]

Las directrices del ACC/AHA clasifican a los pacientes en los cuatro estadios siguientes:

Estadio A: pacientes con riesgo alto de desarrollar IC pero sin cardiopatía estructural.
Estadio B: pacientes con cardiopatía estructural pero sin síntomas de IC.
Estadio C: pacientes con síntomas previos o presentes de IC asociados a cardiopatía estructural subyacente.
Estadio D: pacientes con enfermedad avanzada que necesitan tratamiento especializado como soporte circulatorio mecánico, infusiones inótropas continuas, trasplante cardíaco o cuidados paliativos.

Las directrices se agrupan en recomendaciones para cada estadio e, igual que otras recomendaciones del ACC/AHA, estas clasifican las intervenciones en una de tres clases de recomendación (CDR), con dos niveles para el grupo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de clase II (intermedia) y dos niveles para el grupo de clase III (sin efecto favorable o perjudiciales):

Clase I (sólida): la intervención/tratamiento/prueba diagnóstica **está recomendada/indicada** (beneficio ≫> riesgo).
Clase IIa (moderada): la intervención/tratamiento/prueba diagnóstica **es razonable/puede ser útil** (beneficio ≫ riesgo).
Clase IIb (débil): la intervención/tratamiento/prueba diagnóstica **puede ser razonable/considerada apropiada** (beneficio ≥ riesgo).
Clase IIIa: sin beneficio (moderada): el tratamiento/prueba diagnóstica **no está recomendado/indicado/útil** (beneficio = riesgo), *o*
Clase IIIb: perjudicial (sólida): el tratamiento/prueba diagnóstica **puede ser perjudicial/causa daño/se asocia a un aumento de la morbimortalidad/no debe realizarse** (riesgo > beneficio).

Las directrices del ACC/AHA/HFSA adoptan también la convención de calificar los niveles de evidencia en los que se han basado las recomendaciones, del modo siguiente:

Las recomendaciones de nivel A proceden de datos de diversas poblaciones con datos de múltiples estudios clínicos aleatorizados y/o metaanálisis.
Las recomendaciones de nivel B proceden de datos de pocas poblaciones con datos de un solo estudio clínico aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
    B-R = evidencia de calidad intermedia de uno o más estudios clínicos aleatorizados.
    B-NR = evidencia de calidad intermedia de uno o más estudios clínicos no aleatorizados.
Las recomendaciones de nivel C están basadas en muy pocas poblaciones o en la opinión de expertos o de estudios de casos o de norma asistencial.
    C-LD = estudios de registro/observacionales aleatorizados o no aleatorizados o un metaanálisis.
    C-EO = opinión de expertos consensuada.

El término *tratamiento médico dirigido por directrices* (TMDD) representa una terapia médica óptima según la definición de las terapias recomendadas por la directriz del ACC/AHA (principalmente clase I).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Evaluación inicial del paciente

Las directrices del ACC/AHA señalan que el primer paso en la evaluación de los pacientes con IC debe ser una anamnesis y una exploración física completas (**tabla 16-1**). Esta evaluación puede aportar información sobre la causa de la IC del paciente y la presencia o ausencia de anomalías cardiovasculares estructurales. Otras cuestiones que deben abordarse son la presencia o ausencia de antecedentes de diabetes, fiebre reumática, radioterapia torácica, exposición a fármacos cardiotóxicos, y uso o consumo excesivo de alcohol, drogas ilegales o terapias alternativas. También deben evaluarse los estados de volumen y funcional del paciente para valorar el pronóstico y orientar el tratamiento. Las recomendaciones nuevas son una anamnesis familiar de tres generaciones en los pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD) y el uso de modelos de riesgo multifactoriales homologados para valorar el riesgo de mortalidad subsiguiente.

Tabla 16-1

Directrices del ACC/AHA para evaluación inicial y seriada de la insuficiencia cardíaca

CLASE	INDICACIÓN: ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y PUNTUACIÓN DE RIESGO	NIVEL DE EVIDENCIA
I	Anamnesis y exploración física completas en pacientes con IC para identificar trastornos cardíacos y no cardíacos o comportamientos que pueden causar o acelerar la aparición o la progresión de la IC	C
	En pacientes con MCD idiopática debe realizarse una anamnesis familiar de tres generaciones para ayudar a hacer el diagnóstico de MCD familiar	C
	Valoración del estado del volumen y de las constantes vitales en todos los pacientes. Esto comprende una valoración seriada del peso, la estimación de la presión venosa yugular y la comprobación de la presencia de edema periférico o de ortopnea	B
IIa	Las puntuaciones de riesgo multifactorial homologadas pueden ser útiles para calcular el riesgo de mortalidad en pacientes ambulatorios u hospitalizados con IC	C
	INDICACIÓN: PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y BIOMARCADORES (V. TAMBIÉN MÁS ABAJO)	
I	La evaluación analítica inicial de los pacientes con IC debe incluir un hemograma completo, un análisis de orina, electrólitos séricos (con calcio y magnesio), nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, glucemia, lipidograma en ayunas, pruebas funcionales hepáticas y hormona estimulante de la tiroides	C
	La determinación seriada, si está indicada, debe incluir los electrólitos séricos y la función renal	C
	Debe realizarse inicialmente un ECG de 12 derivaciones a todos los pacientes con IC	C
	En pacientes ambulatorios con disnea, la medición del BNP o del natriurético de tipo pro-BNP N-terminal (NT-pro-BNP) es útil para apoyar las decisiones clínicas sobre el diagnóstico de la IC, en especial si hay dudas clínicas, así como para determinar el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en la IC crónica	A
IIa	El cribado de hemocromatosis o del VIH es razonable en pacientes seleccionados con IC	C
	Las pruebas diagnósticas para enfermedades reumáticas, amiloidosis o	C

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	sospecha clínica de estas enfermedades	
	El tratamiento de la IC guiado por BNP o por NT-pro-BNP puede ser útil para conseguir una dosis óptima de TMDD en pacientes normovolémicos seleccionados, seguido de un programa de tratamiento de la IC bien estructurado	B
IIb	No se ha confirmado la utilidad de las mediciones seriadas del BNP o NT-pro-BNP para disminuir los ingresos o la mortalidad en pacientes con IC. La medición de otros marcadores clínicos disponibles, como los biomarcadores de lesión o «fibrosis» miocárdica, puede estar indicada para la estratificación adicional del riesgo en pacientes con IC crónica	B
	INDICACIÓN: IMAGEN CARDÍACA NO INVASIVA	
I	Los pacientes en los que se sospeche o exista IC de nuevo desarrollo, o con IC aguda descompensada, precisan una radiografía de tórax para valorar el tamaño del corazón y la congestión pulmonar, así como para detectar otras enfermedades cardíacas, pulmonares o de otros órganos que puedan causar o contribuir a los síntomas	C
	Debe realizarse una ecocardiografía bidimensional con Doppler durante la evaluación inicial de los pacientes con IC para valorar la función, el tamaño, el grosor de la pared, el movimiento de la pared y la función valvular ventriculares	C
	La medición repetida de la FE y la medición del grado de remodelación estructural son útiles para tener información de pacientes con IC que presentan un cambio sustancial del estado clínico, que han presentado o se han recuperado de un episodio clínico, que han recibido tratamiento como TMDD con posible efecto notable en la función cardíaca o que pueden ser candidatos a tratamiento con dispositivo	C
IIa	La imagen no invasiva para detectar viabilidad e isquemia miocárdica es razonable en pacientes con IC de nuevo desarrollo que tienen una EAC conocida sin angina, a menos que el paciente no sea elegible para ningún tipo de revascularización	C
	La valoración de la viabilidad es razonable en circunstancias concretas al planificar la revascularización en pacientes IC con EAC	B
	La gammagrafía ventricular o la RM pueden ser útiles para evaluar la FEVI y el volumen si la ecocardiografía es inadecuada	C
	La RM es razonable para evaluar procesos miocárdicos infiltrantes o el volumen de la fibrosis	B
III: sin beneficio	No deben hacerse mediciones repetidas de la función VI de forma rutinaria en ausencia de un cambio del estado clínico o de intervenciones terapéuticas	B
	INDICACIÓN: EVALUACIÓN INVASIVA	
I	Debe realizarse la monitorización hemodinámica invasiva con catéter arterial pulmonar para guiar el tratamiento en pacientes con dificultad respiratoria o con signos clínicos de alteración de la perfusión en los que no es posible determinar mediante valoración clínica la idoneidad o la elevación de la presión de llenado intracardíaca	C
IIa	La monitorización hemodinámica invasiva puede ser útil en pacientes bien seleccionados con IC aguda que tienen síntomas persistentes a pesar de ajuste empírico de las terapias estándar y: a) con estado de líquidos, perfusión o resistencia vascular pulmonar o sistémica desconocidos; b) presión sistólica baja o sintomática a pesar del tratamiento inicial; c) empeoramiento de la función renal con el tratamiento; d) con necesidad de fármacos vasoactivos parenterales, o e) que pueden necesitar soporte circulatorio mecánico o trasplante	C
	Si la isquemia puede contribuir a la IC, la coronariografía es razonable en pacientes elegibles para revascularización	C
	La biopsia endomiocárdica puede ser útil en pacientes con IC si se sospecha un diagnóstico específico que puede influir en el tratamiento	C
III: sin beneficio	No se recomienda el uso rutinario de la monitorización hemodinámica invasiva en pacientes normotensos con IC descompensada aguda y congestión con respuesta sintomática a diuréticos y vasodilatadores	B
III: perjudicial	No debe emplearse la biopsia endomiocárdica en la evaluación rutinaria de los pacientes con IC	C

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ACC, American College of Cardiology; *AHA,* American Heart Association; *BNP,* péptido natriurético de tipo B; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *FE,* fracción de eyección; *FEVI,* fracción de eyección ventricular izquierda; *MCD,* miocardiopatía dilatada; *RM,* resonancia magnética; *TMDD,* tratamiento médico dirigido por directrices; *VIH,* virus de la inmunodeficiencia humana.

Las directrices recomiendan que la evaluación inicial incluya un hemograma completo, análisis de orina, electrólitos séricos (con calcio y magnesio), nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, glucemia, lipidograma en ayunas, pruebas funcionales hepáticas y hormona estimulante de la tiroides, y seguimiento seriado de los electrólitos si está indicado. Las directrices recomiendan también una radiografía de tórax y un ECG de 12 derivaciones; la ecocardiografía bidimensional con Doppler, para valorar la función ventricular izquierda y detectar cardiopatía miocárdica, valvular o pericárdica subyacente, se considera una prueba inicial más útil que la gammagrafía ventricular o la resonancia magnética. Los análisis de cribado de hemocromatosis, amiloidosis, virus de inmunodeficiencia humana, respiración alterada durante el sueño, enfermedades del tejido conjuntivo, amiloidosis o feocromocitoma son razonables también en pacientes seleccionados.

El cribado y la valoración de la enfermedad arterial coronaria en el paciente con IC son menos importantes en las directrices del ACC/AHA de 2013 que en las directrices previas. Si la isquemia puede contribuir a la IC, las directrices indican que la coronariografía es razonable en pacientes elegibles para revascularización (clase IIa, nivel de evidencia C). Las directrices apoyan también las pruebas de imagen no invasivas para detectar isquemia miocárdica y viabilidad en un paciente con IC por primera vez con EAC conocida sin agina, a menos que el paciente no sea elegible para revascularización de ningún tipo, así como evaluación de la viabilidad en pacientes seleccionados al planificar la revascularización (clase IIa, nivel de evidencia B o C). Aunque las directrices apoyan el uso de biopsia endomiocárdica en los pacientes con IC, si se sospecha un diagnóstico que puede influir en el tratamiento (clase IIb, nivel de evidencia C), no se recomienda el uso habitual de la biopsia endomiocárdica (clase III: perjudicial). Las directrices no apoyan la medición seriada de la función ventricular izquierda en ausencia de cambio del estado clínico. Las directrices del ACC/AHA actualizadas asignan una recomendación clase I (nivel de evidencia C) al uso de monitorización hemodinámica invasiva con un catéter arterial pulmonar para guiar el tratamiento en pacientes con dificultad respiratoria o con signos clínicos de alteración de la perfusión en los que no es posible determinar mediante valoración clínica la idoneidad o la elevación de la presión de llenado intracardíaca.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Indicaciones para usar biomarcadores

Las directrices actualizadas del ACC/AHA/HFSA y ESC reflejan la investigación reciente sobre biomarcadores, como el péptido natriurético de tipo B (BNP) y pro-BNP N-terminal (NT-pro-BNP)[3,4] (**fig. 16-1** y **tabla 16-2**). Los análisis de estos biomarcadores son fiables para confirmar el diagnóstico y el pronóstico de la IC. En general, ambos biomarcadores evolucionan de manera parecida y pueden utilizarse en distintas circunstancias, sabiendo que sus valores absolutos respectivos y límites superior e inferior son diferentes y no son intercambiables. Conviene recordar que al interpretar estos valores en los pacientes tratados con inhibidores de neprilisina y del receptor de angiotensina (INRA) debe tenerse en cuenta el tipo de análisis del péptido natriurético. El uso de INRA aumenta la concentración de BNP, pero no altera de manera falsa la concentración circulante de NT-pro-BNP. De hecho, en estudios clínicos con ARNI la concentración de NT-pro-BNP fue más baja y en un análisis el descenso de la concentración de NT-pro-BNP estaba asociado a mejores resultados clínicos.

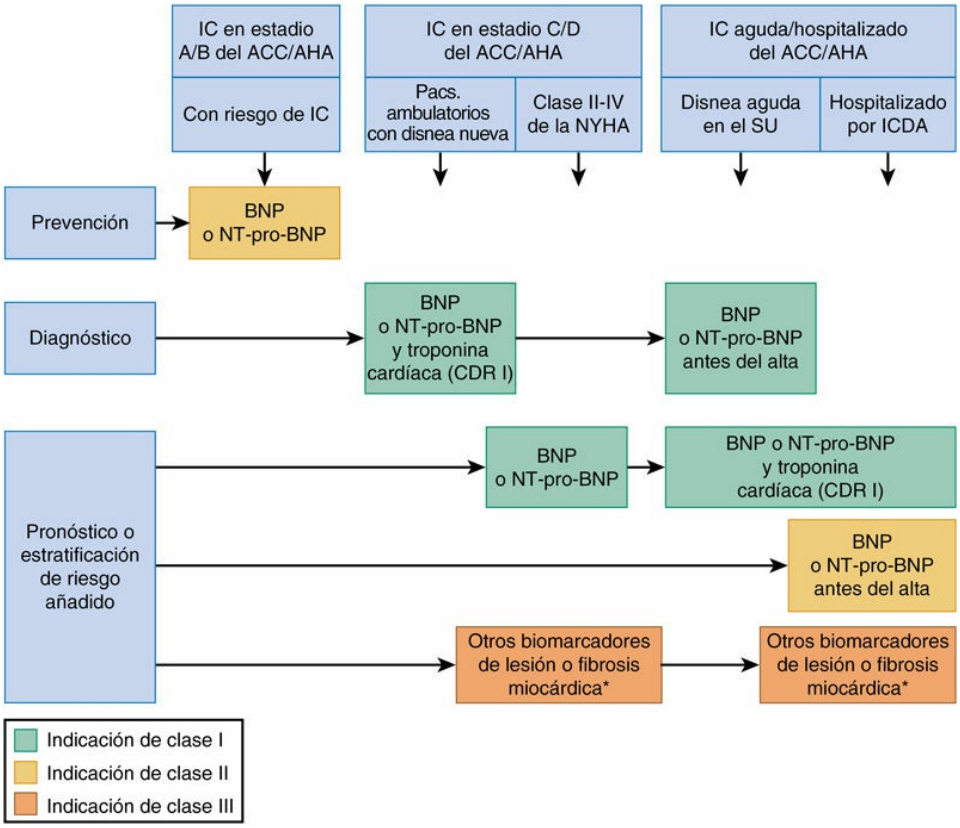


FIGURA 16-1 Indicaciones de uso de los biomarcadores en la insuficiencia cardíaca. *Otros biomarcadores de lesión o fibrosis son receptor ST2 soluble, galectina 3 y troponina de sensibilidad alta. *ACC,* American College of Cardiology; *AHA,* American Heart Association; *BNP,* péptido natriurético de tipo B; *CDR,* clase de recomendación; *IC,* insuficiencia cardíaca; *ICDA,* insuficiencia cardíaca descompensada aguda; *NT-pro-BNP,* péptido natriurético de tipo pro-B N-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

terminal; *NYHA,* New York Heart Association; *pacs.,* pacientes; *SU,* servicio de urgencias. (Modificado de Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. J Am Coll Cardiol 2017;70(6):776.)

Tabla 16-2

Directrices del ACC/AHA/HFSA para el uso de biomarcadores en la insuficiencia cardíaca (IC)

CLASE	BIOMARCADORES PARA LA PREVENCIÓN DE LA IC	NIVEL DE EVIDENCIA
IIa	En pacientes con riesgo de IC, el cribado mediante biomarcadores de péptido natriurético puede ser útil para prevenir la disfunción ventricular izquierda (sistólica o diastólica) o la IC de nuevo desarrollo	B-R
	BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO	
I	En los pacientes con disnea (aguda o crónica), la medición de los biomarcadores de péptido natriurético es útil para apoyar o descartar el diagnóstico de IC	A
	BIOMARCADORES PARA EL PRONÓSTICO O PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO ADICIONAL	
I	La medición del BNP o del NT-pro-BNP es útil para determinar el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en presencia de IC crónica	A
I	La medición de las concentraciones basales de biomarcadores de péptido natriurético y/o de troponina cardíaca al ingresar en el hospital es útil para determinar el pronóstico en la IC descompensada aguda	A
IIa	Durante el ingreso por IC, la concentración de péptido natriurético antes del alta puede ser útil para determinar el pronóstico después del alta	B-NR
IIb	En pacientes con IC crónica, la medición de otras pruebas disponibles en el ámbito clínico, como los biomarcadores de lesión o de fibrosis miocárdica, puede ser apropiada para la estratificación del riesgo adicional	B-NR

Las directrices del ACC/AHA de 2017 asigna una recomendación clase I (nivel de evidencia A) al uso del BNP o del NT-pro-BNP para evaluar a los pacientes con disnea aguda o crónica, y una recomendación clase I (nivel de evidencia A) al uso del BNP o del NT-pro-BNP para determinar el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en la IC aguda o crónica. Además, las directrices reconocieron el valor pronóstico adicional de una medición previa al alta de estos biomarcadores en pacientes con IC aguda con una recomendación clase II (nivel de evidencia A). Otros biomarcadores, como la troponina (clase I) y los marcadores de «fibrosis» como ST2 (clase IIb), pueden ser útiles para pronosticar la IC. Por último, según los resultados del estudio STOP-HF,[6] las directrices actualizadas asignan una recomendación clase IIa (nivel de evidencia B-R) al uso de cribado con péptido natriurético combinado con tratamiento en equipo para mejorar el TMDD y prevenir la disfunción sistólica y diastólica o la IC de nuevo inicio.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240–e327.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1476–1488.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017: Apr 28 [Epub ahead of print].
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.
6. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013;310:66–74.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

17

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices sobre fibrilación auricular

Fred Morady

Douglas P. Zipes

Se han incorporado actualizaciones recientes en las directrices exhaustivas para el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) publicadas en 2006 por el comité sobre directrices de práctica del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) y de la European Society of Cardiology.[1] Se usó el siguiente sistema de clasificación para las recomendaciones y el nivel de evidencia en el que se basaban esas recomendaciones:

Clase I: trastornos en los cuales hay evidencia y/o consenso general de que la prueba es útil y eficaz
Clase IIa: el peso de la evidencia o de la opinión está a favor de utilidad/eficacia
Clase IIb: la utilidad o eficacia no está tan bien establecida por la evidencia u opinión
Clase III: trastornos en los cuales existe evidencia y/o consenso general de que la prueba no es útil o eficaz y en algunos casos podría ser dañina
Las recomendaciones de nivel A provienen de datos de múltiples estudios aleatorizados clínicos.
Las recomendaciones de nivel B provienen de un solo estudio aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
Las recomendaciones de nivel C se basan en la opinión de consenso de expertos.

Las directrices no definen necesariamente la asistencia de referencia. Las decisiones sobre tratamiento deben individualizarse según las circunstancias particulares del paciente, y hay situaciones en las que puede ser apropiado apartarse de las directrices.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Clasificación de la fibrilación auricular

La terminología usada para clasificar la FA en las directrices es la siguiente: la FA *paroxística* se define como episodios de FA que duran menos de 7 días; FA *persistente* significa una FA que dura más de 7 días; y FA *de larga evolución* hace referencia a la FA persistente durante más de 1 año. Estas designaciones no cambian por la finalización de la FA mediante tratamiento farmacológico o cardioversión eléctrica. La FA resistente a la cardioversión eléctrica recibe el nombre de FA *permanente.* La FA se considera recidivante después de dos o más episodios.

Algunos pacientes con FA paroxística tienen ocasionalmente episodios persistentes y viceversa. En este caso la FA debería clasificarse según la forma predominante. FA *aislada* es una FA en pacientes menores de 60 años que carecen de cardiopatía estructural o hipertensión. La FA secundaria a infarto de miocardio (IM) agudo, cirugía cardíaca, pericarditis, miocarditis, hipertiroidismo o un proceso pulmonar agudo se considera por separado porque la FA suele resolverse con el tratamiento del trastorno subyacente.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tratamiento de la fibrilación auricular

Las directrices se ocupan de cinco aspectos del tratamiento de la FA: control farmacológico de la frecuencia, prevención de las complicaciones tromboembólicas, cardioversión, mantenimiento del ritmo sinusal y consideraciones especiales, incluidas FA postoperatoria, IM, síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), hipertiroidismo, gestación, miocardiopatía hipertrófica (MCH) y enfermedad pulmonar.

Un aspecto importante en el tratamiento de los pacientes con FA que no abordan específicamente las directrices es cómo decidirse por una estrategia de control de la frecuencia en vez de control del ritmo. Varios estudios clínicos han puesto de manifiesto que las estrategias de control del ritmo y de la frecuencia resultan en resultados similares, incluso en pacientes con FA que tienen disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca. Por otra parte, un estudio aleatorizado de ablación por radiofrecuencia de la aurícula izquierda comparado con ablación del nódulo auriculoventricular (AV) y marcapasos biventricular puso de manifiesto una mejoría significativamente mayor en la función del ventrículo izquierdo (VI), capacidad de ejercicio y calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados mediante ablación. Es posible que los efectos secundarios de los fármacos usados para el control del ritmo contrarresten los beneficios del ritmo sinusal. Es difícil establecer recomendaciones específicas sobre las estrategias de control del ritmo o de la frecuencia porque la decisión debe individualizarse según varios factores, como edad, gravedad de los síntomas, limitaciones funcionales, preferencia del paciente, trastornos concomitantes, función del nódulo sinusal y respuesta al tratamiento farmacológico.

Control farmacológico de la frecuencia en la fibrilación auricular (tabla 17-1)

Además de las recomendaciones específicas sobre el uso de fármacos particulares para el control de la frecuencia ventricular, las directrices recomiendan medir los efectos del tratamiento farmacológico sobre la frecuencia ventricular en reposo y durante el ejercicio para garantizar un control correcto de la frecuencia cardíaca. Los criterios usados en el control de la frecuencia son cifras de 60 a 80 latidos/min en reposo y de 90 a 115 latidos/min en el ejercicio moderado.

Tabla 17-1

Recomendaciones del ACC/AHA para el control farmacológico de la frecuencia en la fibrilación auricular

CLASE	INDICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Clase I (indicado)	Se recomienda medir la frecuencia cardíaca en reposo y control de la frecuencia con fármacos (β-bloqueante o un antagonista del calcio no dihidropiridínico, en la mayoría de los casos) para los pacientes con FA persistente o permanente	B
	En ausencia de preexcitación se recomienda la administración intravenosa de β-bloqueantes (esmolol, metoprolol o propranolol) o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiacem) para ralentizar la respuesta ventricular a la FA en situaciones agudas, con cautela en pacientes con hipotensión o insuficiencia cardíaca	B
	Se recomienda la administración intravenosa de digoxina o amiodarona para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con FA e insuficiencia cardíaca que no tienen vías accesorias	B
	En pacientes que presentan síntomas relacionados con la FA durante la actividad hay que evaluar la idoneidad del control de la frecuencia cardíaca en el ejercicio, ajustando el tratamiento farmacológico según sea necesario para mantener la frecuencia en el intervalo fisiológico	C
	La digoxina es eficaz tras su administración oral para controlar la frecuencia cardíaca en reposo en pacientes con FA, y está indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción del ventrículo izquierdo y para personas sedentarias	C
Clase IIa (razonable)	Es razonable la combinación de digoxina y un β-bloqueante o bien un antagonista del calcio no dihidropiridínico para controlar la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio en pacientes con FA. La elección de fármacos debe ser individualizada y hay que modular la dosis para evitar bradicardias	B
	Es razonable usar la ablación del nódulo AV o vía accesoria para controlar la frecuencia cardíaca cuando el tratamiento farmacológico es insuficiente o se asocia con efectos secundarios	B
	La amiodarona intravenosa puede ser útil para controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con FA cuando otras medidas son ineficaces o están contraindicadas	C
	Cuando no es necesaria la cardioversión eléctrica en pacientes con FA y una vía accesoria, la ibutilida o la procainamida intravenosas son una alternativa razonable	C
Clase IIb (puede considerarse)	Cuando la frecuencia ventricular no se controla bien en reposo y durante el ejercicio en pacientes con FA mediante un β-bloqueante, antagonista del calcio no dihidropiridínico, o digoxina, individualmente o en combinación, puede administrarse amiodarona oral para controlar la frecuencia cardíaca	C
	Puede plantearse la administración intravenosa de procainamida, disopiramida, ibutilida o amiodarona en pacientes hemodinámicamente estables con FA que implica conducción por una vía accesoria	B
	Cuando la frecuencia no se controla con fármacos o se sospecha miocardiopatía mediada por taquicardia, se puede considerar la ablación del nódulo AV dirigida por catéter en pacientes con FA para controlar la frecuencia cardíaca	C
Clase III (no indicado)	Un control estricto de la frecuencia (< 80 latidos/min en reposo o < 110 latidos/min en la marcha de 6 min) no es útil comparado con una frecuencia en reposo < 110 latidos/min en pacientes asintomáticos con FA persistente y fracción de eyección > 40%, aunque una taquicardia descontrolada puede dar lugar a una disfunción reversible del ventrículo izquierdo con el tiempo	B
	No hay que usar digital como único fármaco para controlar la frecuencia de la respuesta ventricular en pacientes con FA paroxística	B
	La ablación por catéter del nódulo AV no debe intentarse sin un ciclo previo de medicación dirigida a controlar la frecuencia ventricular en pacientes con FA	C
	En pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y FA la administración intravenosa de un antagonista del calcio no dihidropiridínico puede agravar el compromiso hemodinámico y no se recomienda	C
	La administración intravenosa de glucósidos digitálicos o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos en pacientes con FA y síndrome de preexcitación podría acelerar paradójicamente la respuesta ventricular y no se recomienda	C

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Una recomendación de 2011 plantea que una frecuencia en reposo menor de 110 latidos/min es un objetivo razonable de control de la frecuencia en pacientes con FA persistente sin síntomas relacionados con la arritmia que tienen una fracción de eyección (FE) superior al 40%. Sin embargo, las directrices advierten de que la taquicardia puede resultar en el deterioro de la función del VI a lo largo del tiempo.

La digital es mucho menos eficaz para el control de la frecuencia ventricular durante el ejercicio que el resto y está indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción del VI y personas sedentarias. La combinación de digital y un β-bloqueante o antagonista del calcio no dihidropiridínico es apropiada para controlar la frecuencia en reposo y durante el ejercicio. Las directrices recomiendan que no se use la digital como único fármaco para el control de la frecuencia en pacientes con FA paroxística. La ablación por catéter del nódulo AV debería reservarse a los pacientes cuya frecuencia ventricular no se controla bien con fármacos por ineficacia o intolerancia.

Prevención de tromboembolias (tabla 17-2)

Las directrices de 2006 recomendaban el tratamiento antitrombótico con ácido acetilsalicílico o bien un antagonista de la vitamina K como la warfarina en todos los pacientes con FA excepto aquellos con FA aislada o contraindicaciones. Una recomendación actualizada de 2011 indicaba que el dabigatrán, inhibidor directo de la trombina, es una alternativa útil a la warfarina para la prevención de accidentes cerebrovasculares/embolias en pacientes con FA. La elección entre ácido acetilsalicílico y un anticoagulante se basa en el perfil de riesgo del paciente. Los factores asociados con el riesgo más alto de tromboembolia son un episodio tromboembólico previo y estenosis mitral reumática, y se recomienda la warfarina o el dabigatrán para los pacientes con uno de esos factores de riesgo. Los factores de riesgo asociados a un riesgo moderado de tromboembolia son edad de 75 años o más, hipertensión, insuficiencia cardíaca, FE del 35% o menos y diabetes. El ácido acetilsalicílico es el recomendado si no está presente ninguno de esos factores de riesgo, y en pacientes con uno o más de ellos se recomienda un anticoagulante. En pacientes con solo uno de los factores de riesgo moderado es razonable emplear ácido acetilsalicílico o un anticoagulante, y la decisión debe ser individualizada.

Tabla 17-2

Recomendaciones del ACC/AHA para la prevención de tromboembolias en la fibrilación auricular

CLASE	INDICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
Clase I (indicado)	Se recomienda el tratamiento antitrombótico para prevenir tromboembolias en todos los pacientes con FA, excepto aquellos con FA aislada o	A

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	contraindicaciones	
	La selección del fármaco antitrombótico debe basarse en los riesgos absolutos de accidente cerebrovascular y hemorragia y el riesgo relativo y beneficios para un paciente determinado	A
	En pacientes sin válvulas cardíacas mecánicas con riesgo alto de accidente cerebrovascular se recomienda el tratamiento anticoagulante oral crónico con un antagonista de la vitamina K en una dosis ajustada para lograr el objetivo de cociente normalizado internacional (INR) de 2-3 a menos que esté contraindicado. Los factores asociados con el riesgo más alto de accidente cerebrovascular en pacientes con FA son tromboembolias previas (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica) y estenosis mitral reumática	A
	Se recomienda la anticoagulación con un antagonista de la vitamina K en pacientes con más de un factor de riesgo moderado. Esos factores son edad ≥ 75 años, hipertensión, insuficiencia cardíaca, función sistólica del ventrículo izquierdo alterada (fracción de eyección ≥ 35% o acortamiento fraccional < 25%) y diabetes mellitus	A
	El INR debe determinarse como mínimo semanalmente al inicio del tratamiento y mensualmente cuando la anticoagulación es estable	A
	El dabigatrán es una alternativa útil a la warfarina en pacientes con FA y factores de riesgo de accidente cerebrovascular que no tengan válvulas cardíacas protésicas ni afectación valvular importante, aclaramiento de creatinina < 15 ml/min o hepatopatía avanzada	B
	Se recomienda ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día, como alternativa a los antagonistas de la vitamina K en pacientes de bajo riesgo o en aquellos con contraindicaciones a la anticoagulación oral	A
	En pacientes con FA que tengan válvulas cardíacas mecánicas el objetivo de intensidad de la anticoagulación debería basarse en el tipo de prótesis, manteniendo un INR de 2,5 como mínimo	B
	El tratamiento antitrombótico se recomienda para los pacientes con aleteo auricular como en aquellos con FA	C
Clase IIa (razonable)	Para la prevención primaria de tromboembolias en pacientes con FA no valvular que solo tengan uno de los siguientes factores de riesgo validados, es razonable el tratamiento antitrombótico con ácido acetilsalicílico o un antagonista de la vitamina K, según la valoración del riesgo de complicaciones hemorrágicas, capacidad de mantener con seguridad una anticoagulación crónica ajustada y preferencia del paciente: edad ≥ 75 años (especialmente en mujeres), hipertensión, insuficiencia cardíaca, función alterada del ventrículo izquierdo o diabetes mellitus	A
	En pacientes con FA no valvular que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo, no tan bien validados, es razonable el tratamiento antitrombótico con ácido acetilsalicílico o un antagonista de la vitamina K para la prevención de tromboembolias: edad de 65 a 74 años, sexo femenino o enfermedad arterial coronaria. La elección del fármaco debería basarse en el riesgo de complicaciones hemorrágicas, capacidad de mantener una anticoagulación crónica ajustada y preferencia del paciente	B
	Es razonable elegir el tratamiento antitrombótico por los mismos criterios independientemente del patrón de la FA (es decir, paroxística, persistente o permanente)	B
	En pacientes con FA que no tengan válvulas cardíacas protésicas es razonable interrumpir la anticoagulación hasta 1 semana sin sustituirla por heparina para intervenciones quirúrgicas o diagnósticas que conlleven el riesgo de hemorragia	C
	Es razonable revaluar la necesidad de anticoagulación regularmente	C
Clase IIb (puede considerarse)	En pacientes ≥ 75 años de edad con un riesgo alto de hemorragia, pero sin contraindicaciones obvias al tratamiento anticoagulante oral, y en otros pacientes con factores de riesgo moderado de tromboembolias que no puedan tolerar con seguridad la anticoagulación en la intensidad estándar de un INR de 2-3 es posible plantear un objetivo de INR menor de 2 (intervalo: 1,6-2,5) para la prevención del accidente cerebrovascular isquémico y embolias sistémicas	C
	Cuando las intervenciones quirúrgicas obligan a la interrupción del tratamiento anticoagulante oral durante más de 1 semana en pacientes de	C

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	alto riesgo, puede administrarse heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular mediante inyecciones subcutáneas, aunque la eficacia de estas alternativas en esta situación es incierta	
	Tras una intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización en pacientes con FA se puede administrar ácido acetilsalicílico en dosis bajas (< 100 mg/día) y/o clopidogrel (75 mg/día) junto con el anticoagulante para prevenir episodios de isquemia miocárdica, pero estas estrategias no han sido evaluadas exhaustivamente y se asocian con un riesgo mayor de hemorragias	C
	En pacientes que vayan a someterse a una intervención coronaria percutánea la anticoagulación puede interrumpirse para prevenir hemorragias en la zona de punción de la arteria periférica, pero el antagonista de la vitamina K debe reanudarse lo antes posible después de la intervención y ajustarse la dosis hasta lograr un INR en el intervalo terapéutico. Es posible administrar temporalmente ácido acetilsalicílico durante ese período, pero el régimen de mantenimiento debería consistir entonces en la combinación de clopidogrel, 75 mg/día, más warfarina (INR, 2-3). El clopidogrel tiene que administrarse como mínimo 1 mes tras el implante de un dispositivo de metal desnudo, al menos 3 meses en caso de dispositivos liberadores de sirolimús, al menos 6 meses en los dispositivos con paclitaxel y 12 meses o más en pacientes seleccionados, después de lo cual puede continuarse con la warfarina en monoterapia en ausencia de episodios coronarios posteriores. Cuando se administra warfarina junto con clopidogrel o ácido acetilsalicílico en dosis bajas, hay que regular cuidadosamente la intensidad de la dosis	C
	En pacientes con FA menores de 60 años sin cardiopatía ni factores de riesgo de tromboembolia (FA aislada), el riesgo de tromboembolia es bajo sin tratamiento, y no se ha establecido la eficacia del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria del accidente cerebrovascular respecto al riesgo de hemorragias	C
	En pacientes con FA que sufren un accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica durante el tratamiento con anticoagulación de baja intensidad (INR, 2-3), en vez de añadir un antiagregante podría ser razonable elevar la intensidad de la anticoagulación hasta un objetivo de INR máximo de 3 a 3,5	C
	Puede plantearse la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico en pacientes que no toleren o rechacen un anticoagulante oral	B
Clase III (no indicado)	No se recomienda la anticoagulación a largo plazo con un antagonista de la vitamina K para la prevención primaria del accidente cerebrovascular en pacientes menores de 60 años sin cardiopatía (FA aislada) o ningún factor de riesgo de tromboembolia	C

La FDA aprobó el rivaroxabán en 2011, después de la publicación de las directrices actualizadas que recogían el dabigatrán. Parece apropiado generalizar las recomendaciones sobre el dabigatrán al inhibidor del factor Xa rivaroxabán.

Otra actualización de las directrices de 2006 se ocupa del tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. Se ha demostrado que esta combinación es menos eficaz que la warfarina para prevenir accidentes cerebrovasculares, pero más efectiva que el ácido acetilsalicílico en monoterapia. En el momento actual las directrices recomiendan considerar el ácido acetilsalicílico más clopidogrel para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes que no toleran o se niegan a tomar un anticoagulante oral.

Cardioversión de la fibrilación auricular (tabla 17-3)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los fármacos de primera línea recomendados para la cardioversión son la flecainida, la dofetilida, la propafenona y la ibutilida. La amiodarona se considera una opción razonable. Las directrices señalan que la digoxina y el sotalol pueden ser peligrosos cuando se usan para la cardioversión y se posicionan en contra del empleo de estos compuestos con ese fin.

Tabla 17-3

Recomendaciones del ACC/AHA para la cardioversión de la fibrilación auricular

CLASE	INDICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
Cardioversión farmacológica		
Clase I (indicado)	Se recomienda la administración de flecainida, propafenona o ibutilida para la cardioversión farmacológica de la FA	A
Clase IIa (razonable)	La administración de propafenona es una opción razonable para la cardioversión farmacológica de la FA	A
	Se puede administrar una sola dosis oral en bolo de propafenona o flecainida («pastilla de bolsillo») para poner fin a una FA persistente fuera del hospital una vez que el tratamiento haya demostrado ser seguro en el hospital en pacientes seleccionados sin disfunción del nódulo sinusal o AV, bloqueo de rama, prolongación del intervalo QT, síndrome de Brugada ni cardiopatía estructural. Antes de iniciar la medicación antiarrítmica debe administrarse un β-bloqueante o antagonista del calcio no dihidropiridínico para prevenir una conducción AV rápida en caso de que se produzca aleteo auricular	C
	La administración de amiodarona puede ser útil de forma ambulatoria en pacientes con FA paroxística o persistente cuando no se considera necesario el restablecimiento rápido del ritmo sinusal	C
Clase IIb (puede considerarse)	Puede plantearse la administración de quinidina o procainamida para la cardioversión farmacológica de la FA, pero la utilidad de estos fármacos no está bien establecida	C
Clase III (no indicado)	La digoxina y el sotalol pueden ser perjudiciales cuando se usan para la cardioversión farmacológica de la FA y no se recomiendan	A
	La quinidina, la procainamida, la disopiramida y la dofetilida no deben iniciarse fuera del hospital para la conversión de la FA en ritmo sinusal	B
Cardioversión por corriente continua		
Clase I (indicado)	Cuando una respuesta ventricular rápida no responde prontamente a las medidas farmacológicas en pacientes con FA e isquemia de miocardio mantenida, hipotensión sintomática, angina o insuficiencia cardíaca, se recomienda la cardioversión inmediata por corriente continua sincronizada con la onda R	C
	Se recomienda la cardioversión inmediata por corriente continua en pacientes con FA que incluya preexcitación en presencia de una taquicardia muy rápida o inestabilidad hemodinámica	B
	Se recomienda la cardioversión en pacientes sin inestabilidad hemodinámica cuando los síntomas de la FA son inaceptables para el paciente. En caso de recidiva precoz de la FA tras la cardioversión es posible realizar intentos repetidos de cardioversión por corriente continua tras administrar medicación antiarrítmica	C
Clase IIa (razonable)	La cardioversión por corriente continua puede ser útil para restablecer el ritmo sinusal como parte de una estrategia terapéutica a largo plazo en pacientes con FA	B
	La preferencia del paciente es una consideración razonable en la selección de cardioversiones repetidas infrecuentemente para el tratamiento de la FA sintomática o recidivante	C
Clase III (no	No se recomienda la repetición frecuente de cardioversiones por corriente	C

booksmedicos.org

booksmedicos.org

indicado)	continua en los pacientes que tengan períodos relativamente cortos de ritmo sinusal entre recaídas de la FA tras múltiples cardioversiones a pesar del tratamiento profiláctico con fármacos antiarrítmicos	
	La cardioversión eléctrica está contraindicada en pacientes con toxicidad por digital o hipopotasemia	C
Potenciación farmacológica de la cardioversión por corriente continua		
Clase IIa (razonable)	El pretratamiento con amiodarona, flecainida, ibutilida, propafenona o sotalol puede ser útil para aumentar el éxito de la cardioversión por corriente continua y prevenir recidivas de la FA	B
	En pacientes que vuelven a la FA tras una cardioversión eficaz puede ser útil repetir la intervención tras la administración profiláctica de medicación antiarrítmica	C
Clase IIb (puede considerarse)	En pacientes con FA persistente puede considerarse la administración de β-bloqueantes, disopiramida, diltiacem, dofetilida, procainamida o verapamilo, aunque la eficacia de estos compuestos para aumentar el éxito de la cardioversión por corriente continua o prevenir la recidiva precoz de la FA es incierta	C
	Puede considerarse la instauración ambulatoria de fármacos antiarrítmicos en pacientes sin cardiopatía para aumentar el éxito de la cardioversión de la FA	C
	Puede considerarse la administración ambulatoria de fármacos antiarrítmicos para aumentar el éxito de la cardioversión de la FA en pacientes con ciertos tipos de cardiopatía una vez comprobada la seguridad del fármaco en el paciente	C
Prevención de tromboembolias en pacientes con fibrilación auricular que vayan a someterse a cardioversión		
Clase I (indicado)	En pacientes con FA de 48 h de duración o más, o si la duración de la FA es desconocida, se recomienda anticoagular (INR, 2-3) durante al menos 3 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión, independientemente del método (eléctrico o farmacológico) usado para restablecer el ritmo sinusal	B
	En pacientes con FA de más de 48 h de duración que requieran cardioversión inmediata por inestabilidad hemodinámica hay que administrar heparina al mismo tiempo (a menos que esté contraindicada) mediante inyección intravenosa de bolo inicial, seguida de una perfusión continua en una dosis ajustada para prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activado hasta 1,5-2 veces el valor del control de referencia. A continuación hay que administrar anticoagulación oral (INR, 2-3) durante al menos 4 semanas, como a los pacientes sometidos a cardioversión programada. Hay datos limitados a favor de la administración subcutánea de una heparina de bajo peso molecular con esta indicación	C
	En pacientes con FA de menos de 48 h de duración asociada a inestabilidad hemodinámica (angina de pecho, infarto de miocardio, shock o edema de pulmón) la cardioversión debe realizarse inmediatamente, sin demorarse por iniciar previamente la anticoagulación	C
Clase IIa (razonable)	En las 48 h siguientes al inicio de la FA la necesidad de anticoagulación antes y después de la cardioversión puede basarse en el riesgo de tromboembolia del paciente	C
	Como alternativa a la anticoagulación antes de la cardioversión de la FA es razonable realizar un ecocardiograma transesofágico en busca de trombos en la aurícula izquierda o en la orejuela de la aurícula izquierda	B
	a. En pacientes sin trombos identificables la cardioversión es razonable inmediatamente después de la anticoagulación con heparina no fraccionada (p. ej., iniciada mediante inyección intravenosa de bola y una perfusión mantenida con una dosis ajustada hasta prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activado hasta 1,5-2 veces el control hasta que se haya establecido la anticoagulación oral con un antagonista de la vitamina K oral [p. ej., warfarina], puesta de manifiesto por un INR ≥ 2)	B
	Posteriormente, es razonable mantener la anticoagulación oral (INR, 2-3) durante un período total de anticoagulación de al menos 4 semanas, como en los pacientes sometidos a cardioversión programada	B

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	Los datos a favor de la administración subcutánea de una heparina de bajo peso molecular con esta indicación son limitados	C
	b. En pacientes en los que se identifican trombos en el ecocardiograma transesofágico es razonable la anticoagulación oral (INR, 2-3) durante al menos 3 semanas antes y 4 semanas después del restablecimiento del ritmo sinusal, y podría ser apropiado un período mayor de anticoagulación incluso después de una cardioversión aparentemente eficaz porque el riesgo de tromboembolia suele permanecer elevado en esos casos	C
	En pacientes con aleteo auricular que vayan a someterse a cardioversión la anticoagulación resulta útil de acuerdo con las mismas recomendaciones que en los pacientes con FA	C

La cardioversión mediante corriente continua (CC) es la recomendada si hay frecuencia ventricular rápida que no responde rápidamente al tratamiento farmacológico en pacientes con isquemia de miocardio, hipotensión o insuficiencia cardíaca, y en aquellos con síndrome de WPW y FA con una frecuencia muy alta o inestabilidad hemodinámica. En caso de recidiva precoz de la FA tras la cardioversión con CC se recomienda repetir la cardioversión tras el tratamiento con un fármaco antiarrítmico (FAA).

Si la FA lleva presente más de 48 h o su duración es desconocida, se recomienda anticoagular con warfarina para lograr un cociente normalizado internacional (INR) de 2-3 durante 3 semanas o más antes de la cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica, y otras 4 semanas después. Es razonable presumir que el dabigatrán y el rivaroxabán son alternativas apropiadas a la warfarina.

Cuando la cardioversión se lleva a cabo en las 48 h siguientes al inicio de la FA, la anticoagulación antes y después de la cardioversión podría basarse en el perfil de riesgo del paciente.

En pacientes con FA de más de 48 h o de duración desconocida una alternativa a la anticoagulación durante 3 semanas o más antes de la cardioversión es realizar un ecocardiograma transesofágico, anticoagular al paciente con heparina, iniciar la anticoagulación oral y proceder a la cardioversión inmediata si no hay trombos en la aurícula izquierda ni orejuela de la aurícula izquierda. En pacientes tratados con warfarina hay que mantener la heparina hasta lograr un INR de 2, y mantener la anticoagulación oral con un INR de 2-3 durante 4 semanas o más. En pacientes tratados con dabigatrán o rivaroxabán la heparina puede suspenderse 3-4 h después de la primera dosis oral. Al igual que con warfarina, el tratamiento anticoagulante tiene que mantenerse 4 semanas o más.

Mantenimiento del ritmo sinusal (tabla 17-4)

Un resultado razonable del tratamiento con FAA son recidivas infrecuentes de una FA bien tolerada. Es razonable la instauración de un medicamento controlador del ritmo en régimen ambulatorio en pacientes sin cardiopatía cuando la medicación es bien tolerada. Las directrices actualizadas recomiendan actualmente la dronedarona como opción razonable en pacientes con FA paroxística o tras la conversión de una FA persistente. Las directrices recomiendan la ablación por catéter de una FA paroxística

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sintomática en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con un FAA y apenas tienen aumentada de tamaño la aurícula izquierda y la función del VI es normal o ligeramente reducida.

Tabla 17-4

Recomendaciones del ACC/AHA para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular

CLASE	INDICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
Clase I (indicado)	Antes de iniciar el tratamiento con un fármaco antiarrítmico, se recomienda el tratamiento de las causas precipitantes o reversibles de la FA	C
	La ablación con catéter por un operador experimentado es útil en pacientes seleccionados con FA paroxística sintomática en los que ha fracasado el tratamiento con un fármaco antiarrítmico y tienen una aurícula izquierda normal o ligeramente dilatada y función del ventrículo izquierdo normal o ligeramente reducida	A
Clase IIa (razonable)	El tratamiento farmacológico puede ser útil en pacientes con FA para mantener el ritmo sinusal y prevenir la miocardiopatía inducida por taquicardia	C
	Las recidivas infrecuentes y bien toleradas de la FA son razonables como resultado eficaz del tratamiento con fármacos antiarrítmicos	C
	La instauración ambulatoria del tratamiento con un fármaco antiarrítmico es razonable en pacientes con FA que carecen de cardiopatía asociada cuando el fármaco se tolera bien	C
	En pacientes con FA aislada sin cardiopatía estructural la instauración de propafenona o flecainida puede ser útil en régimen ambulatorio en pacientes con FA paroxística que estén en ritmo sinusal en el momento de instauración del fármaco	B
	El sotalol puede ser útil en pacientes ambulatorios en ritmo sinusal con cardiopatía discreta o sin esta, tendentes a la FA paroxística, si el intervalo QT basal no corregido es inferior a 460 ms, los electrólitos séricos son normales y no hay factores de riesgo asociados con proarritmia relacionada con fármacos de la clase III	C
	La ablación por catéter es razonable para el tratamiento de la FA persistente sintomática	A
Clase IIb (puede considerarse)	La ablación por catéter puede ser razonable en pacientes con FA paroxística sintomática y dilatación importante de la aurícula izquierda o disfunción significativa del ventrículo izquierdo	A
Clase III (no indicado)	El tratamiento antiarrítmico con un fármaco concreto no está recomendado para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA que tengan factores de riesgo bien definidos de proarritmia con ese fármaco	A
	No se recomienda el tratamiento farmacológico para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal avanzada o disfunción del nódulo AV a menos que tengan un marcapasos cardíaco electrónico funcionante	C

Consideraciones especiales (tabla 17-5)

Fibrilación auricular postoperatoria

Las directrices recomiendan el tratamiento profiláctico con un β-bloqueante oral para prevenir la FA postoperatoria en pacientes que vayan a someterse a cirugía cardíaca. La amiodarona preoperatoria también se considera un tratamiento profiláctico apropiado para prevenir la FA postoperatoria. El uso

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de cardioversión, medicamentos controladores del ritmo y antitrombóticos debería basarse en las mismas consideraciones que en pacientes no quirúrgicos.

Tabla 17-5

Recomendaciones del ACC/AHA sobre consideraciones especiales en la fibrilación auricular

CLASE	INDICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
Fibrilación auricular postoperatoria		
Clase I (indicado)	Se recomienda el tratamiento con un β-bloqueante oral para prevenir la FA postoperatoria en pacientes que vayan a someterse a cirugía cardíaca a menos que esté contraindicado	A
	Se recomienda la administración de bloqueantes del nódulo AV para lograr el control de la frecuencia en pacientes que desarrollan FA postoperatoria	B
Clase IIa (razonable)	La administración preoperatoria de amiodarona reduce la incidencia de FA en pacientes que se someten a cirugía cardíaca y representa un tratamiento profiláctico adecuado para pacientes con alto riesgo de FA postoperatoria	A
	Es razonable restablecer el ritmo sinusal mediante cardioversión farmacológica con ibutilida o mediante corriente continua en pacientes que desarrollan FA postoperatoria, tal y como se aconseja para los pacientes no quirúrgicos	B
	Es razonable administrar fármacos antiarrítmicos en un intento de mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA postoperatoria recidivante o resistente, como se recomienda para los demás pacientes que desarrollan FA	B
	Es razonable administrar medicación antitrombótica a los pacientes que desarrollan FA postoperatoria, como se recomienda para los pacientes no quirúrgicos	B
Clase IIb (puede considerarse)	Se puede considerar la administración profiláctica de sotalol en pacientes con riesgo de desarrollar FA tras la cirugía cardíaca	B
Infarto agudo de miocardio		
Clase I (indicado)	Se recomienda la cardioversión con corriente continua en pacientes con compromiso hemodinámico grave o isquemia intratable, o cuando no es posible lograr un control adecuado de la frecuencia con fármacos en pacientes con infarto agudo de miocardio y FA	C
	Se recomienda la administración intravenosa de amiodarona para ralentizar una respuesta ventricular rápida a la FA y mejorar la función del ventrículo izquierdo en pacientes con infarto agudo de miocardio	C
	Se recomiendan β-bloqueantes y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos intravenosos para ralentizar una respuesta ventricular rápida a la FA en pacientes con infarto agudo de miocardio que no muestren disfunción del ventrículo izquierdo clínica, broncoespasmo ni bloqueo AV	C
	En pacientes con FA e infarto agudo de miocardio se recomienda la administración de heparina no fraccionada mediante perfusión intravenosa continua o inyección subcutánea intermitente en una dosis suficiente para prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activado hasta 1,5-2 veces el valor control, a menos que existan contraindicaciones a la anticoagulación	C
Clase IIa (razonable)	La administración intravenosa de digital es razonable para ralentizar una respuesta ventricular rápida y mejorar la función del ventrículo izquierdo en pacientes con infarto agudo de miocardio y FA asociados con disfunción grave del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca	C
Clase III (no indicado)	No se recomienda la administración de fármacos antiarrítmicos de la clase IC en pacientes con FA en caso de infarto agudo de miocardio	C
Tratamiento de la fibrilación auricular asociada con síndrome de preexcitación de Wolff-Parkinson-White (WPW)		

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Clase I (indicado)	Se recomienda la ablación por catéter de la vía accesoria para los pacientes sintomáticos con FA que tengan síndrome de WPW, especialmente aquellos con síncopes secundarios a frecuencia cardíaca rápida o los que tienen un período refractario corto del tracto de circunvalación	B
	Se recomienda la cardioversión inmediata por corriente continua para prevenir la fibrilación ventricular en pacientes con un período refractario corto del tracto de circunvalación anterógrado en los que la FA tiene lugar con respuesta ventricular rápida asociada a inestabilidad hemodinámica	B
	Se recomienda la procainamida o la ibutilida intravenosa para restablecer el ritmo sinusal en pacientes con WPW en los que la FA se produce sin inestabilidad hemodinámica en asociación con un complejo QRS ancho en el electrocardiograma (duración ≥ 120 ms) o con una respuesta ventricular preexcitada rápida	C
Clase IIa (razonable)	La flecainida intravenosa o la cardioversión por corriente continua son razonables cuando existen frecuencias ventriculares rápidas en pacientes con FA que incluyen la conducción por una vía accesoria	B
Clase IIb (puede considerarse)	Puede ser razonable administrar quinidina, procainamida, disopiramida, ibutilida o amiodarona por vía intravenosa en pacientes hemodinámicamente estables con FA que incluye la conducción por una vía accesoria	B
Clase III (no indicado)	No se recomienda la administración intravenosa de glucósidos digitálicos o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos en pacientes con síndrome de WPW que tengan activación ventricular preexcitada durante la FA	B
Hipertiroidismo		
Clase I (indicado)	Se recomienda la administración de un β-bloqueante para controlar la frecuencia de la respuesta ventricular en pacientes con FA que complique una tirotoxicosis, a menos que estén contraindicados	B
	Cuando no pueda usarse un β-bloqueante, se recomienda la administración de un antagonista del calcio no dihidropiridínico (verapamilo o diltiacem) para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con FA y tirotoxicosis	B
	En pacientes con FA asociada a tirotoxicosis se recomienda la anticoagulación oral (INR, 2-3) para prevenir tromboembolias, como en pacientes con FA y otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular	C
	Una vez restablecido el estado eutiroideo, las recomendaciones sobre profilaxis antitrombótica son las mismas que en pacientes sin hipertiroidismo	C
Tratamiento de la fibrilación auricular en la gestación		
Clase I (indicado)	Se recomienda digoxina, un β-bloqueante o un antagonista del calcio no dihidropiridínico para controlar la frecuencia de la respuesta ventricular en pacientes gestantes con FA	C
	Se recomienda la cardioversión con corriente continua en pacientes embarazadas que pasan a estar hemodinámicamente inestables por la FA	C
	Se recomienda la protección frente a tromboembolias durante toda la gestación en todas las pacientes con FA (excepto aquellas con FA aislada y/o bajo riesgo tromboembólico). El tratamiento (anticoagulante o ácido acetilsalicílico) debe escogerse según la etapa de la gestación	C
Clase IIb (puede considerarse)	Puede considerarse la administración de heparina durante el primer trimestre y el último mes de la gestación en pacientes con FA y factores de riesgo de tromboembolia. La heparina no fraccionada se administra en perfusión intravenosa continua en una dosis suficiente para prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activado hasta 1,5-2 veces el valor control o mediante inyecciones subcutáneas intermitentes con dosis de 10.000-20.000 unidades/12 h, ajustadas para prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activado de la mitad del intervalo (6 h después de la inyección) hasta 1,5 veces el valor control	B
	A pesar de los datos limitados existentes puede plantearse la administración subcutánea de heparina de bajo peso molecular durante el primer trimestre y último mes de la gestación en pacientes con FA y factores de riesgo de tromboembolia	C
	Puede considerarse la administración de un anticoagulante oral durante el segundo trimestre en pacientes gestantes con FA y riesgo tromboembólico	C

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	alto	
	Puede considerarse la administración de quinidina o procainamida para lograr la cardioversión farmacológica en pacientes hemodinámicamente estables que desarrollen FA durante la gestación	C
Tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH)		
Clase I (indicado)	Se recomienda la anticoagulación oral (INR, 2-3) en pacientes con MCH que desarrollen FA, como en otros pacientes en riesgo alto de tromboembolias	B
Clase IIa (puede considerarse)	Los fármacos antiarrítmicos pueden ser útiles para prevenir FA recidivante en pacientes con MCH. Los datos existentes son insuficientes para recomendar un compuesto antes que otros en esta situación, pero por lo general se prefiere: a) la disopiramida combinada con un β-bloqueante o antagonista del calcio no dihidropiridínico, o b) amiodarona en monoterapia	C
Tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con enfermedad pulmonar		
Clase I (indicado)	La corrección de la hipoxemia y acidosis es la medida terapéutica primaria recomendada en los pacientes que desarrollan FA durante una enfermedad pulmonar aguda o reagudización de enfermedad pulmonar crónica	C
	Se recomienda un antagonista del calcio no dihidropiridínico (diltiacem o verapamilo) para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que desarrollan FA	C
	Hay que intentar la cardioversión por corriente continua en pacientes con enfermedad pulmonar que pasan a estar hemodinámicamente inestables como consecuencia de la FA	C
Clase III (no indicado)	No se recomienda la teofilina ni los agonistas β-adrenérgicos en pacientes con enfermedad pulmonar broncoespástica que desarrollen FA	C
	No se recomiendan los β-bloqueantes, el sotalol, la propafenona ni la adenosina en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva que desarrollen FA	C

Infarto agudo de miocardio

Se recomienda la cardioversión eléctrica si hay compromiso hemodinámico o isquemia mantenida, o cuando no sea posible lograr un control adecuado de la frecuencia con tratamiento farmacológico. Las directrices recomiendan la amiodarona o la digital por vía intravenosa (i.v.) para ralentizar la frecuencia ventricular en los pacientes y mejorar la función del VI en aquellos con IM agudo. Si no hay disfunción del VI, broncoespasmo o bloqueo AV se recomienda un β-bloqueante o antagonista del calcio no dihidropiridínico i.v. para el control de la frecuencia.

Fibrilación auricular en el síndrome de Wolff-Parkinson-White

Se recomienda la ablación por catéter de la vía accesoria en pacientes con FA sintomática y síndrome de WPW. Si hay FA con frecuencia ventricular rápida e inestabilidad hemodinámica, se aconseja proceder a la cardioversión eléctrica inmediata. En caso de que el paciente esté hemodinámicamente estable, la procainamida o la ibutilida i.v. son las recomendadas para la conversión farmacológica de la FA. Hay que evitar la digital y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos i.v. en pacientes con preexcitación ventricular durante la FA.

Hipertiroidismo

Las directrices recomiendan un β-bloqueante como tratamiento de primera

booksmedicos.org

booksmedicos.org

línea para el control de la frecuencia en pacientes con FA y tirotoxicosis. Si no se puede usar un β-bloqueante, hay que emplear diltiacem o verapamilo para controlar la frecuencia. Las recomendaciones sobre el tratamiento preventivo de las complicaciones tromboembólicas son las mismas que las de pacientes sin hipertiroidismo.

Fibrilación auricular en la gestación

Las directrices recomiendan digoxina, un β-bloqueante o un antagonista del calcio no dihidropiridínico para el control de la frecuencia de la FA en la gestación. La cardioversión por CC es la recomendada si hay inestabilidad hemodinámica.

Excepto en pacientes con un perfil de riesgo bajo, el ácido acetilsalicílico o bien un anticoagulante es lo recomendado para la prevención de complicaciones tromboembólicas, según la etapa de la gestación (**v. capítulo 13**). Puede plantearse la heparina no fraccionada o de bajo peso molecular en el primer trimestre y el último mes de la gestación en pacientes con factores de riesgo de tromboembolia, y es posible considerar un anticoagulante oral durante el segundo trimestre en pacientes con riesgo elevado de tromboembolias.

Cuando la FA aparece en la gestación, se considera la quinidina o la procainamida para la cardioversión farmacológica en pacientes con estabilidad hemodinámica.

Miocardiopatía hipertrófica

Las directrices señalan que no hay datos adecuados sobre la mejor medicación de control del ritmo en la FA con un trasfondo de MCH. El tratamiento de elección es la disopiramida más un β-bloqueante, verapamilo o diltiacem para el control de la frecuencia o la amiodarona por sí misma.

Enfermedad pulmonar

El tratamiento primario de la FA en caso de enfermedad pulmonar aguda o reagudización de una enfermedad pulmonar crónica debería ser la corrección de la hipoxemia y acidosis. El verapamilo o el diltiacem son los recomendados para el control de la frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva. No se aconsejan los agonistas β-adrenérgicos ni la teofilina en pacientes con enfermedad broncoespástica, y los β-bloqueantes, el sotalol, la propafenona y la adenosina no están recomendados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:e269–e367.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

18

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices sobre tratamiento de la hipertensión

Ronald G. Victor

Peter Libby

El Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) es el ensayo clínico sobre hipertensión más importante que se ha publicado desde la última edición de este libro de texto.[1,2] SPRINT utilizó un novedoso protocolo de presión arterial en consulta automática (PACA) sin supervisión para minimizar la reacción de «bata blanca». Los desenlaces positivos del ensayo clínico favorecen el tratamiento más intensivo, en lugar de menos intensivo, de la hipertensión en pacientes seleccionados con alto riesgo cardiovascular (CV). Por tanto, SPRINT tiene implicaciones posiblemente profundas para cambiar tanto el diagnóstico habitual como el tratamiento ambulatorio de la hipertensión en decenas de millones de pacientes en EE. UU.[3] y de cientos de millones de pacientes en todo el mundo. La pregunta es en qué medida SPRINT tendrá un impacto sobre las diferentes directrices de práctica de EE. UU. y otros países,[4-16] dada la exclusión de pacientes con diabetes y otras enfermedades coexistentes importantes en el SPRINT; el resultado aparentemente nulo y contradictorio del tercer ensayo clínico sobre presión arterial (PA) Heart Outcomes Protection Evaluation (HOPE-3), que trató a pacientes de menor riesgo con un régimen farmacológico de PA mucho más ligero que SPRINT,[17] y el problema real de que la reducción excesiva de la PA elevada puede causar hipotensión con caídas en pacientes frágiles de edad avanzada, isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria importante y lesión renal aguda (LRA) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

De hecho, el SPRINT ya ha tenido impacto en las nuevas directrices del año 2016 de Canadá[5] y de Australia[6] (ambas escritas por especialistas líderes en hipertensión en sus respectivos países), pero no en las directrices del año 2017 del American College of Physicians/American Academy of Family Physicians (redactadas en su totalidad por médicos generales).[4] No es sorprendente que los facultativos en ejercicio estén confundidos. La Scientific Statement on Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease[7] del año 2015 de la AHA/ACC/ASH precedió a SPRINT, al igual que el informe del año 2014 de los panelistas del JNC 8 (denominado por convención JNC 8).[8]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Diagnóstico de hipertensión

En la **tabla 18-1** se resumen los diferentes métodos y valores de corte de PA utilizados para el diagnóstico de la hipertensión. Las nuevas directrices canadienses de hipertensión del año 2016[5] respaldaron sólidamente la PACA como el método de elección para la medición de la PA en la consulta: con el paciente solo y sin personal médico en una sala de exploración silenciosa durante 5 min, el monitor automático toma cinco lecturas a razón de una lectura por minuto; el monitor muestra la media de las cinco lecturas, que es la PACA.[5] Una PA inicial elevada ≥ 135/85 mmHg mediante PACA o ≥ 140/90 mmHg por medición manual convencional con manguito debe confirmarse siempre por medio de la monitorización ambulatoria o de la PA en el domicilio –como señalan las directrices actuales de Canadá, Australia, Europa y el Reino Unido–[5,6,11,14] o ser medida de nuevo laboriosamente durante tres a cinco consultas clínicas más durante 4 a 6 semanas para asegurar que la hipertensión está presente.[5] Todas las directrices, excepto las de EE. UU., señalan la importancia de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) como el patrón de oro. Solo si el valor en la consulta es muy alto (> 180/110 mmHg) o si existen daños sintomáticos de órganos diana, debe iniciarse el tratamiento antes de establecer cuidadosamente el diagnóstico.

Tabla 18-1

Definición de la hipertensión mediante valores de presión arterial (PA) convencionales en consulta, en consulta automática y en el domicilio

CATEGORÍA	PA SISTÓLICA (mm Hg)		PA DIASTÓLICA (mm Hg)
PA convencional en consulta	≥ 140	*y/o*	≥ 90
PA en consulta automática (PACA)	≥ 135		≥ 85
PA en domicilio	≥ 135	*y/o*	≥ 85
Monitorización ambulatoria de la PA (MAPA)			
Diurna (despierto)	≥ 135	*y/o*	≥ 85
Nocturna (dormido)	≥ 120	*y/o*	≥ 70
24 h	≥ 130	*y/o*	≥ 80

Modificado de Parati G et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2014;32:1359; y Gabb GM et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults—2016. Med J Aust 2016;205:64.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tratamiento de la hipertensión

Modificación del estilo de vida

Todos los pacientes con hipertensión o prehipertensión deben recibir asesoramiento sobre la modificación del estilo de vida utilizando la Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk del ACC/AHA del año 2013.[18]

Tratamiento farmacológico

En la **tabla 18-2** se comparan 13 series de guías de hipertensión actualizadas por última vez entre los años 2010 y 2017. Con lagunas en la base de las pruebas, los paneles de expertos (y panelistas individuales) discrepan en algunos aspectos clave, pero coinciden en otros, como cuándo iniciar o intensificar la terapia farmacológica y qué fármacos son los mejores para determinados pacientes.

Tabla 18-2

Comparación de las directrices recientes para adultos con hipertensión

booksmedicos.org

booksmedicos.org

DIRECTRIZ	POBLACIÓN	UMBRAL DE VALOR DE PA EN CONSULTA (mmHg) PARA EL INICIO DE TERAPIA INTENSIVA	OPCIONES DE FARMACOTERAPIA INICIAL
2017 ACP/AAFP[4]	≥ 60 años:		Tiacida, IECA o ARA, BCC
	General Ictus o AIT Elevado riesgo CV	≥ 150 ≥ 140 ≥ 140	
2016 Hypertension Canada's CHEP[5]	Bajo riesgo DOD macrovascular u otros factores de riesgo Pacientes seleccionados de alto riesgo (como ≥ 75 años)	≥ 160/100 ≥ 140/90 Considérese objetivo de PAS < 120 según los criterios del SPRINT	Tiacida,* o BB (< 60 años), o IECA o ARA (pacientes que no son de raza negra), o de BCC de acción prolongada Diurético tiacídico + ARA + BCC para terapia intensiva
	Diabetes	≥ 130/80	IECA o ARA, BCC, tiacídicos
	ERC	≥ 140/90	IECA o ARA, BCC, tiacídicos
2016 Australia[6]	Riesgo bajo Riesgo moderado Determinados pacientes de alto riesgo (como ≥ 75 años)	≥ 160/100 ≥ 140/90 Considérese un objetivo de PAS < 120 por criterios del SPRINT	Tiacida, o BB (< 60 años), o IECA o ARA (pacientes que no son de raza negra), o BCC de acción prolongada Diurético tiacídico + ARA + BCC para terapia intensiva
	Diabetes	≥ 140	IECA o ARA, BCC, tiacídico
	ERC	≥ 140/90	IECA o ARA, BCC, tiacídicos
2015 AHA/ACC/ASH Pacientes con EAC[7]	EAC estable	≥ 140/90 ≥ 130/80 para algunos pacientes con EAC, IM previo, ictus o AIT previo, o equivalentes de riesgo de EAC (enfermedad carotídea, EAP, AAA) Evita la reducción de	BB, IECA o ARA; tiacida o diurético tiacídico; BCC no DHP para pacientes con intolerancia a BB; DHP BCC para terapia adicional

booksmedicos.org

booksmedicos.org

		la PAD < 60 en pacientes diabéticos o ≥ 60 años	
2014 JNC 8 Committee[8]	General ≥ 60 años General < 60 años	≥ 150/90 ≥ 140/90	Pacientes que no son de raza negra: tiacida,* IECA o ARA, BCC Pacientes de raza negra: tiacida, BCC
	Diabetes	≥ 140/90	Tiacida, IECA o ARA, BCC
	ERC	≥ 140/90	IECA o ARA
2014 ASH/ISH[9]	General ≥ 80 años General < 80 años Diabetes ERC	≥ 150/90 ≥ 140/90 ≥ 140/90 ≥ 140/90	Pacientes que no son de raza negra/estadio 1: tiacida, IECA o ARA, BCC Pacientes de raza negra/estadio 1: tiacida, BCC Estadio 2: BCC o tiacida + IECA o ARA IECA o ARA IECA o ARA
2013 AHA/ACC/CDC[10]	General	≥ 40/90	Estadio 1: tiacida para la mayoría o IECA o ARA, BCC Estadio 2: tiacida + IECA o ARA *o* tiacida + BCC *o* IECA o ARA + BCC
2013 ESH/ESC[11]	General ≥ 80 años General 60-79 años General ≤ 60 años Diabetes ERC, no proteinuria ERC + proteinuria	≥ 160/90 ≥ 150/90 *o* ≥ 140/90 ≥ 140/90 ≥ 140/85 ≥ 140/90 ≥ 130/90	BB, tiacida, BCC, IECA o ARA IECA o ARA IECA o ARA IECA o ARA
2013 ADA[12]	Diabetes	≥ 140/80	IECA o ARA
2012 KDIGO[13]	ERC, no proteinuria ERC + proteinuria	≥ 140/90 ≥ 130/80	IECA o ARA
2011 NICE del Reino Unido[14]	General ≥ 80 años General < 80 años	≥ 150/90 ≥ 140/90	≥ 55 años o raza negra: BCC, tiacida < 55 años: IECA o ARA
2011 ACCF/AHA: pacientes hipertensos de edad avanzada[15]	General ≥ 80 años General < 80 años	≥ 150/90 ≥ 40/90	IECA o ARA, BCC, tiacida
2010 ISHIB[16]	Raza negra Raza negra + enfermedad de órganos diana o riesgo de ECV	≥ 135/85 ≥ 130/80	Tiacida, BCC

AAA, aneurisma de aorta abdominal; *AIT,* accidente isquémico transitorio; *ARA,* antagonista del receptor de la angiotensina; *BB,* β-bloqueante; *BCC,* antagonista del canal del calcio; *DHP,* dihidropiridina; *EAP,* enfermedad arterial periférica; *ECV,* enfermedad cardiovascular; *ERC,* enfermedad renal crónica; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; *IM,* infarto de miocardio; *PAD,* presión arterial diastólica; *PAS,* presión arterial sistólica.

AAFP, American Academy of Family Physicians; *ACC,* American College of Cardiology; *ACP,* American College of Physicians; *ADA,* American Diabetes Association; *AHA,* American Heart Association; *ASH,* American Society of Hypertension; *CDC,* Centers for Disease Control and Prevention; *CHEP,* Canadian

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Hypertension Education Program; *ISH,* International Society of Hypertension; *KDIGO,* Kidney Disease: Improving Global Outcome; *NICE,* National Institute for Health and Clinical Excellence; SPRINT, Systolic Blood Pressure Intervention Trial.

* La evidencia de ensayos clínicos controlados con asignación al azar apoya el uso de indapamida o clortalidona, diuréticos tiacídicos, en lugar de hidroclorotiacida.

Modificado de James PA et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high BP in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507.

Cuándo comenzar o intensificar la farmacoterapia

En la **tabla 18-3** se resaltan las diferencias entre la recomendación de los panelistas involucrados en la JNC 8 y las directrices más recientes de Canadá y Australia, que incorporaron SPRINT en sus recomendaciones actualizadas. A diferencia de los JNC anteriores, el JNC 8 no fue respaldado ni por los National Institutes of Health estadounidenses ni por ninguna sociedad médica profesional, por lo que el informe del año 2014 no forma parte de las directrices oficiales de hipertensión de EE. UU. La recomendación más controvertida del JNC 8 fue la relajación del umbral para el inicio o intensificación del tratamiento farmacológico en pacientes con edad ≥ 60 años a partir de una PAS de 140 a 150 mmHg. También recomendó relajar el umbral para pacientes con diabetes o ERC hasta una PA mayor de 130/80 a 140/90 mmHg, siendo este último el mismo para los pacientes con hipertensión general. Estas recomendaciones se basaban estrictamente en la PA convencional de la consulta. No tuvieron en cuenta el riesgo CV general del paciente. No se abordó la terapia con estatinas para la reducción adicional del riesgo.

Tabla 18-3

Comparación entre el informe de los panelistas del JNC 8 en 2014 y las nuevas recomendaciones comunes a las directrices sobre hipertensión canadiense y australiana del año 2016

	INFORME DEL JNC 8 DE 2014*	DIRECTRICES DE 2016†
Umbral de presión arterial (PA) para el inicio del tratamiento farmacológico	≥ 150/90 mmHg para pacientes ≥ 60 años ≥ 140/90 mmHg para pacientes en general < 60 años y pacientes con diabetes o insuficiencia renal crónica	Umbrales basados en el riesgo: ≥ 160/100 mmHg para bajo riesgo ≥ 140/90 mmHg para riesgo moderado Considérese tratamiento intensivo (objetivo PAS ≥ 120 mmHg mediante PACA para determinados pacientes de alto riesgo que reúnen los criterios de inclusión del SPRINT
Medición de PA en consulta	Esfigmomanómetro convencional manual	PA en consulta automática (PACA) o esfigmomanómetro convencional
Tratamiento farmacológico combinado	Una opción para el inicio del tratamiento durante los estadios 1 y 2 de la hipertensión	Para los pacientes que alto riesgo que reúnan los criterios de inclusión del SPRINT para en tratamiento intensivo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	Combine dos fármacos cualquiera de los de primera línea	Triple terapia con fármacos potentes/de acción prolongada: BCC + IECA o ARA + diurético tiacídico
Tratamiento con estatinas	No reseñado	Recomendado para pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular elevado

ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; *BCC,* bloqueante de los canales del calcio; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; *PAS,* presión arterial sistólica; *SPRINT,* Systolic Blood Pressure Intervention Trial.

[*] Modificado de James PA et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high BP in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507.

[†] Modificado de Leung AA, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. Can J Cardiol 2016;32:569, 2016; y Gabb GM et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults—2016. Med J Aust 2016;205:64.

Por el contrario, las nuevas directrices canadienses y australianas[5,6] están basadas en el riesgo. Recomiendan un umbral de tratamiento aún más elevado de PA en la consulta ≥ 160/100 mmHg para pacientes de bajo riesgo, PA en la consulta ≥ 140/90 mmHg para pacientes de riesgo moderado, y consideran la terapia intensificada con el objetivo de alcanzar una PAS < 120 mmHg de PACA para pacientes seleccionados de alto riesgo que cumplen uno o más de los criterios de inclusión del SPRINT (**tabla 18-4**). Estos fueron una edad ≥ 50 años, PAS de 130 a 180 mmHg y alto riesgo CV: enfermedad coronaria sintomática o tasa de filtración glomerular estimadas (TFGe) de 20 a 59 ml/min/1,73 m^2, riesgo de enfermedad cardiovascular a los 10 años ≥ 15%, o edad ≥ 75 años.[1,3] Los criterios de exclusión fueron diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular, proteinuria > 1 g/24 h, insuficiencia cardíaca, antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT), TFGe < 20 ml/min/1,73 m^2 o en tratamiento con diálisis.[1,3]

Tabla 18-4

Criterios de inclusión y exclusión en el SPRINT

Criterios de inclusión

1. Edad ≥ 50 años, *y*
2. PA sistólica 130-180 mmHg, *y*
3. Riesgo de ECV elevado (uno o más)
   - Enfermedad coronaria sintomática (IM, CI, angina)
   - TFGe 20-59 ml/min/1,73 m^2
   - Puntuación de riesgo de Framingham de riesgo de ECV a los 10 años ≥ 15%
   - Edad ≥ 75 años

Criterios de exclusión

1. Diabetes, *o*
2. Antecedentes de ictus, *o*
3. Proteinuria > 1 g en 24 h, *o*
4. Insuficiencia cardíaca, *o*
5. TFGe < 20 ml/min/1,73 m^2 *o* diálisis

CI, cardiopatía isquémica; *ECV,* enfermedad cardiovascular; *IM,* infarto de miocardio; *TFGe,* tasa de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

filtración glomerular estimada.

Modificado de Bress AP et al. Generalizability of SPRINT results to the U.S. adult population. J Am Coll Cardiol 2016;67:465.

Se consideran otros puntos con respecto a los diferentes conjuntos de directrices en la **tabla 18-2**:

- La mayor parte de las directrices que precedieron al SPRINT recomendaban umbrales relajados de tratamiento de la PA para los pacientes de edad avanzada. Los resultados del SPRINT cambiaron esta recomendación.[1,2]
- Solamente la declaración del año 2014 de los panelistas del JNC 8 definieron «edad avanzada» como 60 años o mayor. El resto de las directrices definieron la edad avanzada como 80 años o mayor.
- La mayor parte de las directrices relajaron el umbral de tratamiento en la ERC hasta ≥ 140/90 mmHg, excepto las directrices de KDIGO del año 2013,[13] que recomendaban ≥ 130/80 mmHg en caso de ERC con proteinuria.
- No existe consenso sobre el umbral de tratamiento de PA recomendado en pacientes con diabetes. Esto refleja el gran hueco de la base de pruebas (dejado por la escasa potencia estadística del ensayo clínico ACCORD).[19] La terapia menos intensiva puede estar indicada en pacientes con diabetes de larga duración que también son proclives a la hipotensión ortostática por neuropatía autónoma, LRA e hiperpotasemia por pérdida de la autorregulación renal y acidosis tubular renal de tipo 4, e isquemia miocárdica por enfermedad coronaria y la menor densidad microvascular.
- Todas las directrices salvo las estadounidenses recientes emplean el riesgo CV global al considerar cuándo iniciar el tratamiento. Las directrices europeas siguen siendo las más conservadoras y reservan la farmacoterapia para la hipertensión en estadio 1 solamente para aquellos pacientes con enfermedad CV sintomática, daño de órganos diana, diabetes, ERC o un riesgo de enfermedad CV estimado a los 10 años ≥ 20%.[11]
- Las directrices del año 2010 de ISHIB[16] estaban basadas en el riesgo y recomendaban el inicio de la farmacoterapia con PA en consulta ≥ 135/85 mmHg en pacientes de raza negra con hipertensión no complicada (quienes tienen mayor riesgo de desarrollo de complicaciones que otros grupos) y para PA ≥ 130/80 mmHg en presencia de enfermedad de los órganos diana, enfermedades coexistentes, o un riesgo de enfermedad CV a los 10 años estimado ≥ 10%.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Con todas estas directrices, el objetivo del tratamiento es alcanzar valores medios de PA sistólica y diastólica justo por debajo de los umbrales para el inicio o intensificación del tratamiento.

Qué fármacos para qué pacientes

- Existe consenso sobre que los pacientes más hipertensos –independientemente de su edad, raza/etnia y ausencia o presencia de daño o enfermedad de órganos diana– necesitarán farmacoterapia combinada doble, o más a menudo, triple con un antagonista de los canales del calcio (BCC), un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de la angiotensina (ARA) y un diurético. La única cuestión es qué fármaco(s) prescribir primero.
- La mayor parte de las directrices prefieren tanto una tiacida como un BCC frente a un IECA o ARA para el inicio del tratamiento en pacientes de raza negra.
- Existe consenso sobre que los α-bloqueantes no son el tratamiento de primera línea frente a la hipertensión.
- Existe consenso sobre que los β-bloqueantes no son el tratamiento de primera línea para la hipertensión no complicada en pacientes ≥ 60 años de edad. El panel de expertos discrepa en si los β-bloqueantes deben considerarse una opción de primera línea para los pacientes que no son de raza negra y son menores de 60 años.
- Las directrices más novedosas ya no incluyen la diabetes como una indicación convincente de un IECA o ARA. Se recomienda cualquiera de los fármacos de primera línea.
- Existe un consenso abrumador sobre que un IECA o ARA es la terapia antihipertensiva de primera línea para los pacientes con ERC.
- Existe un consenso abrumador para evitar el bloqueo dual (IECA *más* ARA) del sistema renina angiotensina (SRA), que incrementa el riesgo de LRA.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.
2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673–2682.
3. Bress AP, Tanner RM, Hess R, et al. Generalizability of SPRINT results to the U.S. adult population. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:463–472.
4. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:430–437.
5. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2016;32:569–588.
6. Gabb GM, Mangoni A, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and managemente of hypertension in adults—2016. *Med J Aust*. 2016;205:85–89.
7. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1998–2038.
8. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2013;311:507–520.
9. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:14–26.
10. Go AS, Bauman M, King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2014;63:878–885.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357.
12. American Diabetes, Association. Standards of medical care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(suppl 1):S11–S66.
13. Kidney Disease Improving GLobal Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:337–414.
14. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891.
15. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5:259–352.
16. Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al. Management of high blood pressure in blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension*. 2010;56:780–800.
17. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2032–2043.
18. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline

booksmedicos.org

booksmedicos.org

on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;63(25 Pt B):2889–2934.

19. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–1585.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

19

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices sobre tratamiento de los lípidos

Jacques Genest

Peter Libby

Desde 1985, originalmente bajo los auspicios del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses, varias organizaciones han ofrecido directrices para la detección y el tratamiento de las dislipidemias.[1] Ciertos principios generales comunes fundamentaban estas diversas recomendaciones: 1) la evaluación del riesgo global de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVA) al incluir factores de riesgo conocidos; 2) el tratamiento de los pacientes con riesgo establecido o de alto riesgo para ECVA, y 3) el tratamiento de los pacientes de acuerdo con objetivos específicos. A medida que se adquiría conocimiento científico y los ensayos clínicos cada vez se focalizaban más en los resultados en vez de en niveles específicos de lipoproteínas o en puntos de análisis derivados, las directrices se iban adaptando. De forma creciente, el proceso de determinación de la evidencia utilizando herramientas específicas como los estándares de la Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE), las preguntas PICO (*population, intervention, comparator, outcomes,* «población, intervención, comparador, resultados) y las áreas de demarcación de la incertidumbre han modificado continuamente las recomendaciones.

En los últimos años ha surgido cierta confusión entre los clínicos respecto a la estratificación del riesgo cardiovascular (CV) y al uso de biomarcadores y de técnicas de imagen para la estratificación del riesgo CV y de los niveles diana. Las directrices de 2013 del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sobre el colesterol propusieron una nueva herramienta para la determinación de la evaluación absoluta del riesgo: una ecuación de cohortes acumuladas para ECVA, incluidos los accidentes cerebrovasculares tromboembólicos.[2,3] (Véase la edición previa de este texto para un resumen de esta guía.) Este calculador del riesgo incluye una distribución más amplia del contexto sexual y étnico. La guía redujo el umbral para la definición de «alto riesgo» de ECVA a un 7,5% de riesgo a 10 años. En segundo lugar, las estatinas se convirtieron en la única clase de medicaciones con recomendación fuerte de acuerdo con los extensos estudios

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de resultados entonces disponibles. En tercer lugar, esta guía abandonó los objetivos en favor de la recomendación de la intensidad del tratamiento con estatinas (moderada o alta) en función de la categoría de riesgo. Finalmente, esta guía se centró en reflejar la base de la evidencia en ensayos clínicos en vez de en meras opiniones de expertos. En 2016, a partir de los datos entonces disponibles tras la publicación de las directrices sobre lípidos de 2013 del ACC/AHA,[4] los participantes en ese proceso elaboraron una declaración consensuada sobre el uso de tratamientos diferentes a estatinas (incluida la ezetimiba) para la reducción de las LDL en el tratamiento del riesgo de ECVA[5] (**fig. 19-1**).

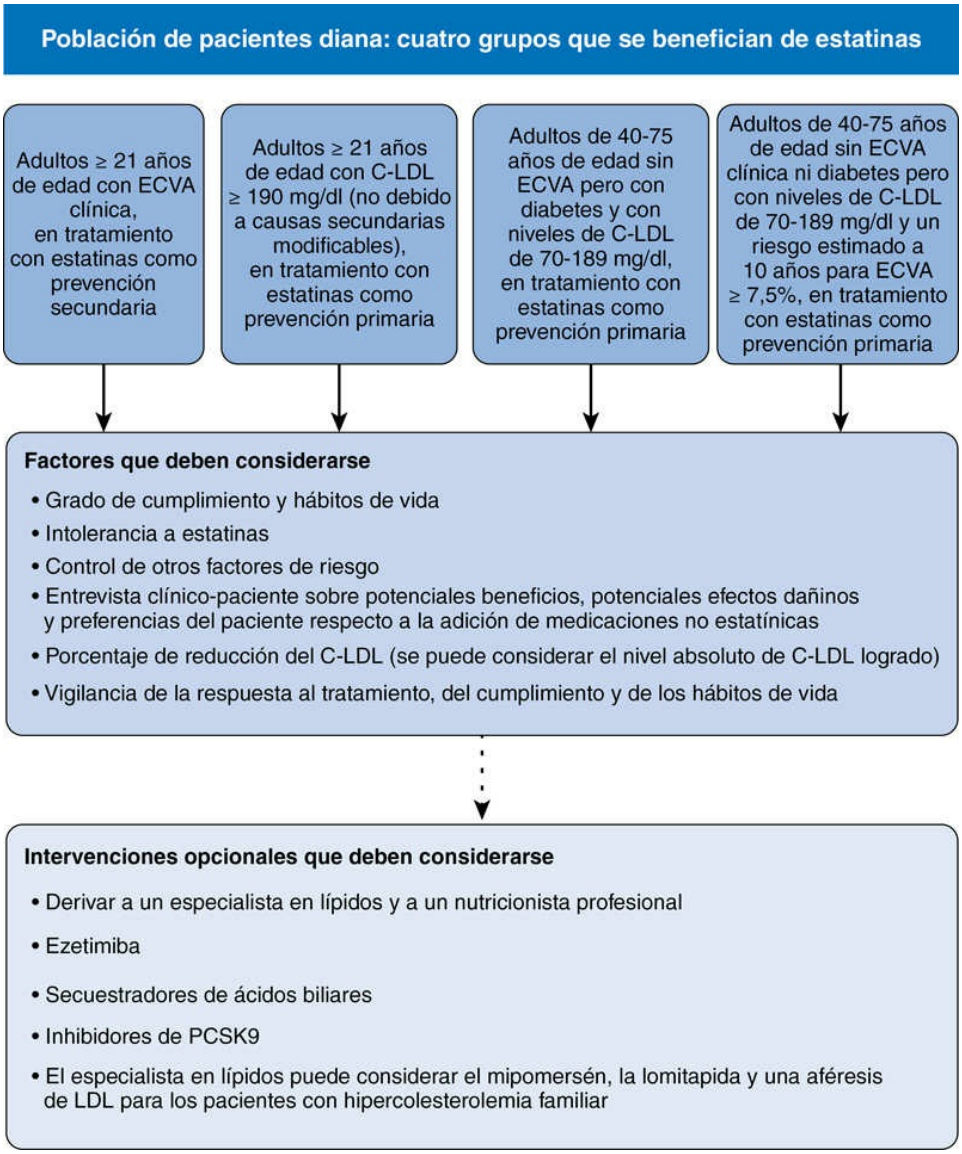


FIGURA 19-1 Poblaciones de pacientes a que se dirigen y factores e intervenciones a considerar para el tratamiento con estatinas. *C-LDL,* colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; *ECVA,* enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. (Tomado de Lloyd-Jones DM et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El lanzamiento de esta guía llevó a discusiones intensas y entusiastas, pero también creó alguna confusión entre las sociedades, los expertos y los clínicos que realizaban la aplicación de estas nuevas recomendaciones. De hecho, todos tienen acceso libre al cuerpo de evidencia que sirve como base para las guías y recomendaciones. Las principales discusiones se sitúan en torno a la interpretación de los datos y a la aplicabilidad en el contexto clínico. A pesar de las controversias, los principios generales de evaluación del riesgo CV y del tratamiento con estatinas dirigido a reducir el C-LDL para prevenir las consecuencias de la ECVA siguen constituyendo la base de todas las guías. Aunque puede haber diferencias entre las directrices, comparten entre sí mucho en común. En las **tablas 19-1 y 19-2** se resumen las principales directrices desde 2013.

Tabla 19-1

Comparación de las herramientas de valoración del riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVA)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

AÑO	FUENTE	HERRAMIENTA DE VALORACIÓN DEL RIESGO RECOMENDADA	CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LA HERRAMIENTA	FACTORES DE RIESGO INCLUIDOS PARA LA ESTIMACIÓN	RESULTADO DE ECVA PREDICHO	POBLACIÓN UTILIZADA PARA LA VALORACIÓN/ALGORITMO DE VALIDACIÓN DEL RIESGO
2013	Guías de 2013 del ACC/AHA* EE. UU.	Ecuaciones de riesgo en cohortes acumuladas	10 años De por vida o 30 años (para edades 20-59 años)	Edad, sexo, etnia (caucásica o afroamericana), CT, C-HDL, PA sistólica, tratamiento para hipertensión, DM	IM no mortal, muerte por CI, accidente cerebrovascular mortal o no mortal	ARIC, CHS, CARDIA, FHS Hombres y mujeres afroamericanos y de raza blanca Edad 40-74 años
2014	IAS EE. UU.	Updated Framingham Risk Score (escala del riesgo de Framingham actualizada) con coeficientes de recalibración para diferentes poblaciones de pacientes	De por vida	Factores de riesgo en estado de edad 50 años: CT, PA sistólica, PA diastólica, hábito tabáquico, diabetes	IM, insuficiencia coronaria, angina, accidente cerebrovascular, claudicación, muerte por ECV basada en factores de riesgo medidos a la edad de 50 años	Original de Framingham y cohortes de descendientes
2014	NICE Reino Unido	QRISK2	Riesgo a 10 años de muerte por CI IM o angina, accidente cerebrovascular o AIT	Edad, sexo, colesterol/C-HDL, HP, tratamiento de PA, DM, tabaquismo, antecedentes familiares de CI, IMC elevado, ERC, RS y fibrilación auricular	Muerte por CI, IM o angina, accidente cerebrovascular o AIT	Población británica de asistencia sanitaria, actualización anual
2014	NLA EE. UU.	Recuento de factores de riesgo	10 o 30 años, en función de la calculadora del riesgo utilizada	Edad, antecedentes familiares, tabaquismo, PA alta, C-HDL bajo	ECVA	Inespecífica. FRS, PCE, Framingham 30 años de riesgo
2016	ESC/EAS Unión Europea	SCORE (con algoritmo de ajuste del riesgo/tablas proporcionadas según poblaciones, países)	Riesgo a 10 años de muerte CV	CT o índice CT/C-HDL, sexo, tabaquismo, PA sistólica	Episodio ateroesclerótico mortal (IM, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial oclusiva, muerte cardíaca súbita)	104.961 participantes de 7 estudios europeos prospectivos acumulados (Bélgica, Gran Bretaña, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Italia, España) Hombres, 55% (20-89 años) Mujeres, 45% (20-99 años)
2016	CCS Canadá	FRS: riesgo global de ECV	10 años	Edad, sexo, CT, C-HDL, PA sistólica, tratamiento para PA, tabaquismo, DM, edad vascular	Episodios absolutos de ECVA (CI, cerebrovascular, vascular periférico e insuficiencia cardíaca)	Original de Framingham y cohortes de descendientes

Véase el pie de la tabla 19-2 para las abreviaturas.

* En tratamiento del colesterol sanguíneo para reducir el riesgo de ECVA en adultos.

Tabla 19-2

Evaluación de los lípidos en lipoproteínas, la indicación para estatinas y los niveles objetivo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

AÑO	FUENTE	LIPOPROTEÍNA MEDIDA PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	INDICACIÓN DE ESTATINAS	OBJETIVOS
2013	Guías de 2013 del ACC/AHA* EE. UU.	Perfil de lípidos en ayunas	Ninguno	ECVA; la mayoría de diabetes, C-LDL > 190 mg/dl (4,9 mmol/l, ecuación de riesgo de cohorte acumulada ≥ 7,5%, C-LDL ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/L)	Ningún objetivo específico Reducción esperada del 50% en C-LDL con dosis altas de estatinas
2014	IAS EE. UU.	Perfil de lípidos en ayunas o sin ayunas	Sí	De acuerdo con el nivel de riesgo a la edad de 80 años	C-LDL < 70 mg/dl y no–C-HDL < 100 mg/dl en prevención secundaria
2014	NICE Reino Unido	Perfil lipídico sin ayunas	Ninguno	Riesgo a 10 años > 10%	Ningún objetivo específico Reducción esperable del 40% en no–C-HDL
2014	NLA EE. UU.	Perfil de lípidos en ayunas o sin ayunas	Sí	No–C-HDL > 100 mg/dl en personas de alto riesgo	No–C-HDL < 100 mg/dl (C-LDL < 70 mg/dl)
2016	ESC/EAS Unión Europea	Perfil lipídico sin ayunas	Sí	C-LDL > 190 mg/dl; C-LDL mg/dl y riesgo a 10 años > 10%; C-LDL > 1,8 mmol/l	C-LDL (no–C-HDL, apo B)
2016	CCS Canadá	Perfil lipídico sin ayunas	Sí	ECVA, la mayoría de DM, C-LDL > 190 mg/dl (5 mmol/l); FRS > 20% riesgo a 10 años	C-LDL < 80 mg/dl (2 mmol/L) o reducción del C-LDL 50% en pacientes de alto riesgo Alternativa: no–C-HDL < 3,2 mmol/l

AIT, accidente isquémico transitorio; *apo B,* apolipoproteína B; *C-HDL,* colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *CI,* cardiopatía isquémica; *C-LDL,* colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; *CT,*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

colesterol total tras C-LDL; *CV,* cardiovascular; *DM,* diabetes mellitus; *ECVA,* enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; *ERC,* enfermedad renal crónica; *FRS,* Framingham Risk Score; Hb_{A1c}, hemoglobina A_{1c}; *IM,* infarto de miocardio; *IMC,* índice de masa corporal; *PA,* presión arterial.

ACC, American College of Cardiology; *AHA,* American Heart Association; *ARIC,* Atheroesclerosis Risk in Communities; *CARDIA,* Coronary Risk Development in Young People; *CCS,* Canadian Cardiovascular Society; *CHS,* Cardiovascular Health Study; *EAS,* European Atheroesclerosis Society; *ESC,* European Society of Cardiology; *FHS,* Framingham Heart Study; *IAS,* International Atheroesclerosis Society; *NICE,* National Institutes for Clinical Excellence; *NLA,* National Lipid Association; *SCORE,* Systematic Coronary Risk Evaluation.

* En tratamiento del colesterol sanguíneo para reducir el riesgo de ECVA en adultos.

La guía de 2013 del ACC/AHA sobre el colesterol tuvo en cuenta la evidencia derivada de los ensayos aleatorizados controlados clínicos,[2] mientras que las guías de 2014 de la International Atheroesclerosis Society (IAS),[6] de 2014 del National Institute of Clinical Excellence (NICE, Reino Unido),[7] de 2014 de la National Lipid Association (NLA, EE. UU.),[8,9] de 2016 de la European Society of Cardiology/European Atheroesclerosis Society (ESE/EAS, Unión Europea)[10] y de 2016 de la Canadian Cardiovascular Society (CCS)[11] sobre lípidos utilizaron revisiones exhaustivas de la literatura para realizar sus recomendaciones.[12] Las preguntas clave señaladas en la guía de 2013 del ACC/AHA sobre el colesterol fueron las siguientes: 1) ¿cuál es la evidencia para los objetivos de C-LDL y no C-HDL en la prevención secundaria de la ECVA?; 2) ¿cuál es la evidencia en la prevención primaria de la ECVA?, y 3) ¿cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos para la reducción de los lípidos en la prevención primaria y secundaria de la ECVA?[2] El objetivo era asegurar una evaluación sin sesgos de la evidencia y eliminar los estudios de menor calidad.

Las herramientas de valoración del riesgo difieren en gran medida entre las guías, especialmente en EE. UU. La nueva ecuación de cohortes acumuladas se deriva de cuatro estudios de cohortes financiados por el NHLBI: Atheroesclerosis Risk in Communities (ARIC), Cardiovascular Health Study (CHS), Coronary Risk Development in Young People (CARDIA) y Framingham Heart Study (FHS).[3] Este nuevo modelo permite mayor diversidad de sexo y raza que el del FHS. La IAS recomienda la Framingham Risk Score (FRS), y las guías de la NLA recomiendan la FRS, la ecuación de cohortes acumuladas o la herramienta de evaluación del riesgo a 30 años de Framingham. El NICE actualiza anualmente la calculadora QRISK2 en función de los datos obtenidos de los centros médicos del Reino Unido.[13] La UE utiliza para determinar el riesgo la Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), ajustada para riesgos regionales específicos para ECV.[14] Las guías de la CCS continúan recomendando la FRS[11] (**v. tabla 19-1**).

La mayoría de guías recomiendan niveles diana de C-LDL (o de no C-HDL) desde la puesta en marcha del National Cholesterol Education Program.[15] Los clínicos se han familiarizado con el uso de objetivos para los valores lipídicos y de presión sanguínea durante las últimas tres décadas. Una generación de clínicos ha incorporado, por tanto, los objetivos lipídicos en su práctica clínica y los cambios a menudo se demuestran difíciles. Las guías tanto del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ACC/ACC como del NICE han propuesto el tratamiento con estatinas (de intensidad alta o moderada) de acuerdo con el riesgo absoluto de ECVA. No obstante, ambos recomiendan el seguimiento de las pruebas de lípidos, con la expectativa de una reducción del 50% en el C-LDL[2] y del 40% del no C-HDL.[7] Por el contrario, otras guías recomiendan objetivos de C-LDL o no C-HDL en función del riesgo absoluto.

El uso de biomarcadores (bioquímicos) de riesgo CV o de técnicas de imagen, especialmente de la puntuación del calcio coronario y de la ecografía carotídea, ha recibido un apoyo limitado para la toma de decisiones clínicas, pero el lenguaje utilizado permite a los clínicos utilizarlas según su juicio. La evaluación inicial del riesgo CV global no utiliza estos biomarcadores o las técnicas de imagen, pero algunas guías aprueban su uso para reclasificar el riesgo de un paciente en el contexto de la prevención primaria.

De igual importancia, todas las guías recomiendan implicar a los pacientes en la toma de decisiones clínicas y tener en cuenta los valores y las preferencias de cada paciente. La puntuación QRISK2 utiliza diseños informáticos intuitivos para enmarcar el riesgo de desarrollar ECVA en comparación con controles equiparables para edad y sexo.[16] Al final, los médicos pueden elegir la adopción de guías que tengan reconocimiento nacional e internacional y que puedan realizar actualizaciones periódicas.

Estas consideraciones indican que el tratamiento de los lípidos en la prevención primaria no debe basarse exclusivamente en cualquier algoritmo simple o conjunto complicado de diagramas de flujo que resulta improbable que sean utilizados por facultativos muy ocupados. En vez de ello, la prevención primaria debe incluir la consideración de los beneficios y los riesgos a partir de ensayos clínicos que proporcionen una evidencia real, conjuntamente con una interpretación respetuosa de las preferencias de los pacientes en una toma de decisiones compartida. Los médicos deben tener en cuenta que las guías creadas por diversas organizaciones en diferentes localizaciones no constituyen normas inmutables, sino que más bien proporcionan sugerencias informadas y reflexivas para dirigir los abordajes del tratamiento y las conversaciones con los pacientes.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Cleeman JI, Lenfant C. New guidelines for the treatment of high blood cholesterol in adults from the National Cholesterol Education Program: from controversy to consensus. *Arteriosclerosis*. 1987;7:649–650.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129:S1.
3. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease pooled cohort risk equations. *JAMA*. 2014;311:1406–1415.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397.
4. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:92–125.
6. International Atherosclerosis Society. position paper Global recommendations for the management of dyslipidemia: full report. *J Clin Lipidol*. 2014;8:29–60.
7. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification: NICE Guideline CG181. 2016.
8. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. Part 1. Executive summary. *J Clin Lipidol*. 2014;8:473–488.
9. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9:S1–S122: e1.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23: np1-96.
11. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263–1282.
12. Nayor M, Vasan RS. Recent update to the US Cholesterol Treatment Guidelines. *Circulation*. 2016;133:1795.
13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475.
14. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–239.
16. QRISK2 risk calculator. 2016. https://qrisk.org/.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

20

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices sobre diabetes y enfermedad cardíaca

Darren K. McGuire

Silvio E. Inzucchi

Nikolaus Marx

Las recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con diabetes aparecen en varias directrices y declaraciones científicas de la American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA), la European Society of Cardiology (ESC) y otras sociedades cardiovasculares; de la American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) y otras sociedades endocrinológicas, y del National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel and Joint National Committee, entre otros. Entre las principales publicaciones están las declaraciones científicas especializadas, desarrolladas por la ACCF y/o la AHA en colaboración con la ADA, y la ESC en colaboración con la EASD, centradas en la atención de los pacientes diabéticos sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV),[1-3] el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes ingresados en el hospital[4] y el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de complicaciones de ECV.[3,5] Además, una directriz específica sobre la diabetes aparece en las directrices ACCF/AHA para el tratamiento de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST[6,7] y del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST),[8] así como para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC).[9-11] En su mayor parte, las directrices están armonizadas entre las sociedades americana y europea en cuanto a recomendaciones específicas para pacientes diabéticos, con comentarios adicionales o aclaraciones incluidas cuando estas recomendaciones son diferentes. Finalmente, la ADA brinda recomendaciones para el tratamiento global de pacientes diabéticos, que son mucho más amplias, pero incluyen temas cardiovasculares en los Standards of Medical Care in Diabetes,[12,13] actualizados anualmente –una orientación que está mucho más allá del alcance de este capítulo–, y directrices específicas en colaboración con la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

EASD sobre objetivos y estrategias de tratamiento crónico de la glucosa.[14]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular

Asesoramiento terapéutico sobre el estilo de vida

Las intervenciones de asesoramiento terapéutico sobre el estilo de vida (AEV) son la piedra angular para el tratamiento de todos los pacientes diabéticos, entre las que se encuentran el asesoramiento sobre la actividad física regular, el asesoramiento nutricional sobre el control del peso y la elección de alimentos saludables, y el asesoramiento para abandonar el tabaco.[2,3,12,15] La terapia médica nutricional debe fijar como objetivo la restricción de la ingesta calórica para la pérdida de peso, el aumento de la ingesta de fibra dietética y la limitación del consumo de grasas (< 30% de las calorías diarias, < 7% de grasas saturadas según la ADA,[12] < 35% de las calorías diarias, grasas saturadas < 10% y ácidos grasos monoinsaturados > 10% según la ESC/EASD).[3] Los objetivos de tiempo de ocio para realización de actividad física son de al menos 150 min a la semana de ejercicio de intensidad moderada, o de al menos 90 min semanales de ejercicio intenso. Más allá de esto, están disponibles recomendaciones específicas para el tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular (CV), con las recomendaciones de la ACCF/AHA (**tabla 20-1**).

Tabla 20-1

Recomendaciones de la ACCF/AHA para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) en personas con diabetes

Modificaciones del estilo de vida

Peso

Los programas estructurados que refuerzan los cambios del estilo de vida, como la reducción de las grasas (< 30-35% de las calorías diarias) y la ingesta calórica total y el aumento de la actividad física regular, junto con el contacto con los participantes, pueden conducir a una pérdida de peso a largo plazo del 5-7% del peso inicial, con mejoría de la presión arterial.

Para las personas con concentraciones plasmáticas elevadas de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) reducido puede ser beneficiosa la mejora del control glucémico, la pérdida moderada de peso (5-7% del peso inicial), la restricción de grasas saturadas en la dieta, el aumento de la actividad física y el reemplazo modesto de los hidratos de carbono de la dieta (5 a 7%) por grasas mono- o poliinsaturadas.

Tratamiento médico nutricional

Para lograr reducciones del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Las grasas saturadas deben ser menores del 7% de la ingesta calórica.

La ingesta de colesterol en la dieta debe ser menor de 200 mg/día. La ingesta de ácidos grasos insaturados *trans* debe ser menor del 1% de la ingesta calórica.

La ingesta calórica total debe ajustarse para alcanzar los objeticos de peso corporal.

La ingesta de grasas totales en la dieta debe ser moderada (< 30-35% de las calorías totales) y debe consistir principalmente en grasas mono- o poliinsaturadas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La ingesta amplia de fibra en la dieta (≥ 14 g/1.000 calorías consumidas) puede ser beneficiosa.

Si las personas eligen beber alcohol, la ingesta diaria debe limitarse a una bebida en mujeres adultas y dos bebidas en hombres adultos. Una bebida se define como 350 ml de cerveza, 120 ml de vino o 45 ml de destilados. La ingesta de alcohol aumenta las calorías y se debe minimizar cuando el objetivo es la pérdida de peso.

Las personas con concentraciones plasmáticas elevadas de triglicéridos deben limitar la ingesta de alcohol, porque puede agravar la hipertrigliceridemia.

Tanto en las personas hipertensas como en las normotensas, la reducción de la ingesta de sodio puede disminuir la presión arterial. El objetivo debe ser la reducción de la ingesta de sodio hasta 1.200-2.300 mg/día (50-100 mmol/día), que equivale a 3.000-6.000 mg/día de cloruro sódico.

Actividad física

Para la mejora del control de la glucemia, la ayuda a la pérdida o mantenimiento del peso y la reducción del riesgo de ECV, se recomienda todas las semanas la realización de al menos una actividad física aeróbica de intensidad moderada durante 150 min o una actividad física aeróbica intensa durante 90 min. La actividad física debe estar distribuida a lo largo de al menos 3 días por semana con no más de 2 días consecutivos sin actividad física.

Para el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso importante, puede servir de ayuda una cantidad más amplia de ejercicio (7 h por semana de actividad física aeróbica moderada o intensa).

Presión arterial

La presión arterial (PA) debe medirse en todas las consultas habituales de diabetes. En los pacientes con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 80 mmHg, se debe confirmar la PA otro día diferente.

Los pacientes con diabetes deben tratarse hasta alcanzar al menos una PAS < 140 mmHg y una PAD < 90 mmHg, y en los que lo toleran sin presentar efectos adversos, el objetivo puede ser tan bajo como de PAS < 130 mmHg y PAD < 80 a 85 mmHg. Los pacientes con PAS de 130 a 139 mmHg o PAD de 80-89 mmHg deben iniciar solamente la modificación del estilo de vida (control del peso, aumento de la actividad física, moderación del alcohol, reducción del sodio y potenciar o aumentar el consumo de frutas frescas, verduras y productos lácteos desnatados) durante un máximo de 3 meses. Si después de estos esfuerzos no se alcanzan los objetivos, debe iniciarse tratamiento farmacológico.

Los pacientes con hipertensión (PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg) deben recibir tratamiento farmacológico además de terapia sobre el comportamiento y el estilo de vida.

Todos los pacientes con diabetes e hipertensión deben ser tratados con un programa que incluya o un inhibidor de la ECA, o en caso de intolerancia a los inhibidores de la ECA, un ARA. Si una de las clases no es tolerada, debe ser sustituida por la otra. Deben añadirse otras clases de fármacos que está demostrado que reducen los episodios de ECV en pacientes con diabetes –bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos, diuréticos tiacídicos (clortalidona e indapamida) y β-bloqueantes– en el orden de elección enumerado, según sea necesario para alcanzar los objetivos de PA.

Si se emplean inhibidores de la ECA, ARA o diuréticos, la función renal y las concentraciones de potasio sérico deben controlarse dentro de los primeros 3 meses. Si la PA es estable, el seguimiento puede realizarse cada 6 meses posteriormente.

Generalmente es necesario el tratamiento con múltiples fármacos para alcanzar los objetivos de PA.

En pacientes hipertensos de edad avanzada, la PA debe bajarse gradualmente para evitar complicaciones.

Debe realizarse la medición ortostática de la PA en personas con diabetes e hipertensión cuando esté indicado clínicamente.

Los pacientes que no alcanzan los objetivos de PA a pesar del tratamiento con múltiples fármacos deben ser remitidos a un facultativo especialista en la asistencia a pacientes con hipertensión.

Lípidos

En pacientes diabéticos adultos deben medirse las concentraciones de lípidos al menos una vez al año y más a menudo si es necesario para alcanzar los objetivos. En adultos diabéticos menores de 40 años con valores lipídicos de bajo riesgo (C-LDL < 100 mg/dl, C-HDL > 50 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl), las valoraciones de los lípidos pueden repetirse cada 2 años.

La modificación del estilo de vida tiene una importancia primordial en todas las personas con diabetes. Los pacientes deben centrarse en la reducción de la ingesta de grasas saturadas y colesterol, en la pérdida de peso (si está indicada) y en el incremento de la fibra dietética y de la actividad física. Se ha demostrado que estos cambios del estilo de vida mejoran el perfil lipídico en los pacientes diabéticos. En personas diabéticas mayores de 40 años, sin ECV manifiesta, debe tomarse en consideración el tratamiento con estatinas como profilaxis primaria con la recomendación del empleo de al menos dosis moderadas e idealmente de dosis intensas de estatinas, independientemente de las concentraciones basales de C-LDL. Con el tratamiento con estatinas máximo tolerado, el objetivo es

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una concentración de C-LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l), e idealmente < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) para las personas con el mayor riesgo de ECV. Si se emplean fármacos para disminuir las LDL, debe obtenerse una reducción al menos del 50% de la concentración de C-LDL.

Si el C-LDL previo es < 100 mg/dl, el tratamiento con estatinas debe iniciarse en función de la valoración de los factores de riesgo y el juicio clínico. Los factores de riesgo principales en esta categoría son la edad, el sexo, la raza/etnia, el tabaquismo, la hipertensión (PA > 140/90 mmHg o uso de fármacos antihipertensivos), el colesterol total elevado y el C-HDL bajo (< 40 mg/dl), y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (CI; CI en familiares de primer grado de sexo masculino ≤ 55 años de edad; CI en familiares de primer grado de sexo femenino ≤ 65 años de edad).

En personas diabéticas menores de 40 años, sin ECV manifiesta, pero que se calcula que presentan un aumento del riesgo de ECV mediante el juicio clínico o mediante calculadora de riesgos, se recomienda el tratamiento con estatinas al menos de moderada intensidad con un objetivo de C-LDL < 100 mg/dl.

Puede ser necesario el tratamiento combinado con fármacos que disminuyen las LDL (p. ej., estatinas, ezetimiba, inhibidores de PCSK9) y fibratos o niacina para alcanzar los objetivos lipídicos, pero, hasta la fecha, solamente la adición de ezetimiba al tratamiento con estatinas se ha demostrado que produce beneficios adicionales sobre los desenlaces CV.

Más allá del consenso de la intervención sobre el estilo de vida terapéutico, las directrices de la ADA y la AHA han evolucionado notablemente en los últimos años y ya no recomiendan el tratamiento farmacológico en caso de concentraciones bajas C-HDL o elevadas de triglicéridos, excepto en casos de valores extremadamente altos de triglicéridos en ayunas, en quienes se debe tomar en consideración el aceite de pescado o fibratos para aminorar el riesgo de pancreatitis.

Tabaco

Debe preguntarse a todos los pacientes diabéticos sobre el estado del consumo de tabaco en todas las consultas.

Se debe recomendar a todos los fumadores que abandonen el tabaco.

Debe evaluarse la voluntad del fumador de abandonar el tabaco.

Se puede ayudar al paciente mediante asesoramiento y mediante el desarrollo de un plan para dejar de fumar.

Pueden añadirse según sean necesarios el seguimiento, la remisión a programas especiales o la farmacoterapia (con reemplazo de nicotina y bupropión).

Fármacos antiagregantes plaquetarios

La ADA y la AHA recomiendan el tratamiento con ácido acetil salicílico (75-162 mg/día) para la profilaxis primaria en pacientes diabéticos y con aumento del riesgo CV (es decir, riesgo estimado a los 10 años > 10%), como la mayor parte de los pacientes de 50 años o más con factores de riesgo adicionales (p. ej., antecedentes familiares de ECV, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, albuminuria). Por el contrario, las directrices de ESC/EASD desaconsejan el uso de ácido acetil salicílico como profilaxis primaria en pacientes diabéticos, excepto en casos en los que se calcula el mayor riesgo CV, en quienes puede tomarse en consideración su empleo.

Las personas con alergia al ácido acetilsalicílico, tendencia a hemorragias, tratamiento anticoagulante en curso, hemorragia digestiva reciente y enfermedad hepática activa clínicamente son malos candidatos al ácido acetilsalicílico, especialmente como profilaxis primaria. Otros antiagregantes plaquetarios pueden ser una alternativa razonable para pacientes con riesgo elevado.

Control de la glucemia

El objetivo en la mayor parte de los pacientes diabéticos en general es una HbA_{1c} menor del 7% en casos de ausencia de ECV, con objetivos más elevados hasta el 8% (o superiores) recomendados para pacientes con ECV moderada o grave u otras enfermedades coexistentes importantes.

Diabetes mellitus de tipo 1

Hasta la actualidad, todas las recomendaciones enumeradas anteriormente para los pacientes con DM de tipo 2 parece que son adecuadas para los pacientes con DM de tipo 1 también.

Datos tomados de Fox CS et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2015; 132:691-718; Ryden L et al. ESC

booksmedicos.org

booksmedicos.org

guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013; 34: 3035-87; ADA Standards of Medical Care in Diabetes—2016: abridged for primary care providers. Diabetes Care 2016;34:3-21; Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach—update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2013;38:140-149; y Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(Suppl 2):S1-45.

Lípidos (v. también capítulo 19)

Se deben obtener perfiles lipídicos en todos los adultos con diabetes.[2,3,12,15] Como complemento a las intervenciones de AEV, el tratamiento principal de la dislipidemia son las estatinas,[2,3,12,15] con la reserva del tratamiento combinado para los pacientes con intolerancia al tratamiento con estatinas, reconociendo la limitación de los datos sobre los resultados que respaldan la eficacia de cualquiera de los tratamientos complementarios actualmente disponibles. Deben prescribirse estatinas a todos los pacientes con diabetes entre 40 y 75 años de edad y con una concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) mayor de 70 mg/dl.[2,3,12,15,16] Las directrices de EE. UU. apoyan la prescripción de al menos una estatina de intensidad moderada en pacientes diabéticos que cumplen con las indicaciones, sin especificar un objetivo terapéutico.[12,16] Las directrices de la ESC/EASD presentan un abordaje ligeramente diferente y recomiendan el tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes mellitus (DM) de tipos 1 y 2 de muy alto riesgo (es decir, si se combina con la presencia de ECV, enfermedad renal crónica [ERC] grave, o con uno o más factores de riesgo CV y/o daño de órganos diana), con un objetivo de C-LDL menor de 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o al menos una reducción del 50% o mayor del C-LDL si no puede alcanzarse el primer objetivo. Los pacientes con DM de tipo 2 de alto riesgo (sin otro factor de riesgo CV y libre de daño de órganos diana) deben recibir estatinas con un objetivo de C-LDL menor de 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl).[3] En la actualidad, no se recomienda ningún tratamiento médico específico en casos de concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) ni para concentraciones elevadas de triglicéridos. Además, no se ha alcanzado el consenso, y no hay datos convincentes disponibles que apoyen un tratamiento sobre otro con este

booksmedicos.org

booksmedicos.org

propósito, con opciones como ezetimiba, inhibidores de PCSK9, aglutinantes de ácidos biliares, aceite de pescado, fibratos y niacina.[12,15]

Presión arterial

Debe medirse la presión arterial (PA) durante todas las consultas en los pacientes diabéticos.[1-3,12] Todos los pacientes diabéticos deben ser tratados con un objetivo de PA no superior a 140/80-85 mmHg,[2,3,17] y un objetivo más intensivo por debajo de 130/80 mmHg para los que pueden alcanzarlo sin efectos secundarios una carga clínica indebida de tratamiento.[12] Las intervenciones de AEV, como la actividad física, el control del peso y la restricción del sodio en la dieta, constituyen la piedra angular del tratamiento de la hipertensión. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) deben utilizarse como tratamiento antihipertensivo primario en ausencia de contraindicaciones o intolerancia, o pueden utilizarse de forma alternativa los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) en personas que experimentan tos, erupción o angioedema a causa de los inhibidores de la ECA. Pueden añadirse otras clases de fármacos según sea necesario para lograr los objetivos terapéuticos, como bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridinas, diuréticos tiacídicos (clortalidona o indapamida) y β-bloqueantes, en orden de preferencia según las pruebas de reducción del riesgo de ECV en personas diabéticas.[2,3,12,17]

Ácido acetilsalicílico

Para la prevención primaria, las directrices estadounidenses recomiendan el ácido acetilsalicílico diario en pacientes diabéticos, de edad mayor o igual a 50 años y con uno o más factores de riesgo de ECV adicionales.[2,13] La dosis de ácido acetilsalicílico recomendada es de 75 a 162 mg diarios. Las directrices europeas desaconsejan el uso de ácido acetilsalicílico como profilaxis primaria en la mayor parte de los pacientes, como los diabéticos, con la única advertencia de que debe tomarse en consideración el ácido acetilsalicílico diario en dosis bajas en pacientes con el mayor riesgo con DM o de forma individualizada (clase IIb, nivel de evidencia C).[3] Las directrices internacionales son coherentes con la recomendación de ácido acetilsalicílico diario en dosis bajas (75-160 mg) para la prevención secundaria en pacientes con DM.

Tratamiento de la glucosa

En general, se recomienda un objetivo de concentración de hemoglobina (Hb) A_{1c} menor del 7% para la mayor parte de los pacientes diabéticos.[2,3,12,14] La directriz más reciente de la ADA/EASD apoya un enfoque más personalizado para la determinación de los objetivos de HbA_{1c} más adecuados en función

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de las características del paciente y del fármaco, con la toma en consideración de un control más intensivo en pacientes más jóvenes, con menor duración de la diabetes y/o menos enfermedades coexistentes, y los objetivos de HbA_{1c} más liberales en pacientes de alto riesgo.[14] Además del AEV, se recomienda metformina para todos los pacientes con DM de tipo 2 en ausencia de contraindicación o intolerancia, y se deja la adición de otros tratamientos según el criterio del profesional sanitario, teniendo en cuenta los efectos adversos previsibles y la tolerancia del paciente, las contraindicaciones, los posibles beneficios adicionales, la potencia en la reducción de la HbA_{1c} y el coste.[14] Además, a raíz de los datos recientes que demuestran la superioridad de los efectos con respecto a los resultados CV, han surgido recomendaciones que apoyan el uso de medicamentos antidiabéticos seleccionados para pacientes con DMT2, independientemente de la indicación para el control de la glucosa, para la reducción del riesgo CV. Las directrices de la European Society of Cardiology para el diagnóstico y el tratamiento de la IC recomiendan el uso de empagliflocina específicamente para la prevención de la IC en los pacientes con DM de tipo 2,[11] y las directrices de la ESC para la prevención de las ECV recomiendan el uso temprano de un inhibidor de SGLT2 para los pacientes con DMT2 y EVA durante la evolución de la enfermedad para reducir la mortalidad CV y la mortalidad por todas las causas.[18] Del mismo modo, los American Diabetes Association Standards de atención médica de la diabetes de tipo 2 recomiendan la empagliflocina, así como la liraglutida, para los pacientes con DMT2 y EVA.[19]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Prevención secundaria

En general, las directrices para el manejo de la prevención secundaria de ECV son similares en pacientes con y sin diabetes. La **tabla 20-2** resume las recomendaciones de la prevención secundaria específicas de la diabetes.[2,3,20]

Tabla 20-2

Recomendaciones de la ACCF/AHA para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) específicas para pacientes diabéticos

CLASE	INDICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
I	La atención de la diabetes debe estar coordinada con el facultativo de atención primaria del paciente y/o el endocrinólogo.	C
	Se recomiendan las modificaciones del estilo de vida, como la actividad física diaria, el tratamiento del peso, el control de la presión arterial y el tratamiento del colesterol LDL en todos los pacientes con diabetes.	B
	Debe iniciarse y mantenerse de forma indefinida el tratamiento con inhibidores de la ECA (o ARA en quienes presentan intolerancia a inhibidores de la ECA) en pacientes con diabetes, a menos que estén contraindicados.	A
	Se recomienda el uso de bloqueantes de la aldosterona en pacientes tras un IM sin disfunción renal o hiperpotasemia importantes que también estén recibiendo ya dosis terapéuticas de un inhibidor de la ECA y un β-bloqueante, y que tengan una fracción de eyección ≤ 40% y diabetes.	A
IIa	La metformina es un fármaco eficaz de primera línea y puede ser útil si no está contraindicada.	A
	Es razonable la individualización de la intensidad de las intervenciones de disminución de la glucosa basada en el riesgo de hipoglucemia individual del paciente durante el tratamiento.	C
IIb	Puede ser razonable el inicio de intervenciones farmacoterapéuticas para lograr el objetivo de HbA_{1c}.	A
	Puede tomarse en consideración un objetivo de HbA_{1c} del 7% o menor, mientras que la ADA/EASD avalan un objetivo del 8% o mayor para los pacientes con ECV moderada o grave.	C
	Se pueden considerar objetivos de HbA1c menos estrictos para otros pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, expectativa de vida limitada, complicaciones microvasculares avanzadas o numerosas enfermedades coexistentes, o en quienes el objetivo es difícil de lograr a pesar de intervenciones terapéuticas intensivas.	C

Datos tomados de Fox CS et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2015;132:691-718; Ryden L et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035-87; ADA Standards of Medical Care in Diabetes—2016: abridged for primary care providers. Diabetes Care 2016;34:3-21; Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach—update to a position statement

booksmedicos.org

booksmedicos.org

of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-149; y Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(Suppl 2):S1-45.

Síndromes coronarios agudos

Con pocas excepciones, el tratamiento de pacientes diabéticos y angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) o IMEST debe ser similar al de los pacientes sin diabetes.[2,3,7,8,21] La **tabla 20-3** resume las recomendaciones específicas para la diabetes. En general, las recomendaciones singulares para las personas diabéticas se centran en una mayor nivel de evidencia sobre los inhibidores de la ECA para todos los pacientes y de antagonistas de la aldosterona para pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 40%, con o sin IC clínica, después de un síndrome coronario agudo (SCA) o episodios de infarto de miocardio (IM); un mayor nivel de recomendación para el uso coadyuvante de antagonistas de la GP IIb/IIIa para pacientes con AI/IMSEST; el empleo preferente de injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) frente a intervención coronaria percutánea (ICP) en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) más extensa, independientemente de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Además, las recomendaciones proporcionan una guía sobre el uso de insulina para el control de la glucosa por objetivos que tiene en cuenta una evolución sustancial desde las directrices originales de los años 2004 y 2007 que defendían concentraciones de glucosa normales o casi normales,[6,22] hacia los objetivos actuales de hiperglucemia permisiva, con reserva de la insulina solamente para mantener la glucemia por debajo de 180 mg/dl.[8,21]

Tabla 20-3

Recomendaciones de la ACCF/AHA para el tratamiento de la angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) e infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) en pacientes diabéticos

CLASE	INDICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
I	Los inhibidores de la ECA deben ser administrados y mantenidos de forma indefinida en los pacientes diabéticos que se recuperan de un IM a menos que estén contraindicados.	A
	Los antagonistas del receptor de la aldosterona deben prescribirse a largo plazo en los pacientes con IM sin disfunción renal (el aclaramiento de creatinina calculado debe ser > 30 ml/min) o hiperpotasemia (el potasio debe ser < 5 mEq/l) relevantes que estén recibiendo ya dosis terapéuticas de un inhibidor de la ECA, tengan una fracción de eyección menor del 40% y tengan diabetes, con o sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca.	A

booksmedicos.org

booksmedicos.org

IIa	Es razonable el uso de un programa basado en la insulina para lograr y mantener valores de glucosa menores de 180 mg/dl mientras se evita la hipoglucemia en pacientes ingresados en el hospital con síndrome coronario agudo, con una evolución complicada o no.	B
	En pacientes con AI/IMSEST y enfermedad multivaso, la IDAC con arterias mamarias internas puede ser más beneficiosa que la ICP en los pacientes con tratamiento médico para la diabetes.	B
	La ICP es razonable para pacientes con AI/IMSEST diabéticos con enfermedad de un solo vaso e isquemia inducible.	B
IIb	El uso de inhibidores del GP IIb/IIIa corriente arriba puede tomarse en consideración en pacientes con AI/IMSEST y diabetes que ya reciben ácido acetilsalicílico e inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) que sean programados para una estrategia intensiva y que además no tengan riesgo elevado de hemorragias.	B

Datos tomados de Jneid H et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2012;126:875-910; Roffi M et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315; O'Gara PT et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127:e362-425; y ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569-619.

Revascularización coronaria

Entre los pacientes que necesitan revascularización coronaria, los pacientes diabéticos han estado entre la población más controvertida con respecto a las ventajas de la ICP frente a la IDAC. Las directrices más recientes de la ACCF/AHA/Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCAI) sobre ICP tienen solamente una recomendación graduada específica para la diabetes –clase IIb (B): se recomienda probablemente la IDAC sobre la ICP para mejorar la supervivencia en pacientes con EAC multivaso y DM, particularmente si se puede anastomosar un injerto de la arteria mamaria interna izquierda con la arteria descendente anterior izquierda, una posición reproducida por las directrices europeas–.[3,23]

Los pacientes diabéticos representan alrededor de un tercio de todos los pacientes sometidos a ICP. Para los pacientes sometidos a ICP, la DM está entre las características que favorecen la utilización preferente de endoprótesis liberadoras de fármacos (EPLF) frente a endoprótesis de metal

booksmedicos.org

booksmedicos.org

desnudo (EPM), sin pruebas claras a favor de un tipo de endoprótesis liberadora de fármacos sobre otra.[23] Incluso con el uso de EPLF, sin embargo, la diabetes sigue asociada con un riesgo notablemente mayor de nueva estenosis de la endoprótesis. Además, la diabetes está identificada como un factor de riesgo específico de complicaciones después de la ICP, como la mortalidad periprocedimiento y el desarrollo de lesión renal aguda inducida por contraste, con recomendaciones sobre la adecuada hidratación previa y la minimización de la cantidad de medio de contraste utilizada en estos pacientes. En el contexto de AI/IMSEST, la diabetes se encuentra entre las características de los pacientes que favorecen una estrategia de manejo invasivo precoz.

Insuficiencia cardíaca

El diagnóstico y el tratamiento de la IC son los mismos para los pacientes con y sin diabetes. La **tabla 20-4** resume las recomendaciones específicas para la diabetes de las actualizaciones más recientes de las directrices ACCF/AHA y de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la IC en adultos.[10,11] El sistema de estadificación de la IC identifica la diabetes aislada como un estadio A de la IC,[9] lo que refleja el elevado riesgo de desarrollo de IC asociado con la diabetes, con un modesto incremento del riesgo de desarrollo de IC en los hombres, pero un riesgo tres veces mayor en las mujeres en el contexto de la diabetes.

Tabla 20-4

Recomendaciones de la ACCF/AHA para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes diabéticos

CLASE	INDICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
I	Para pacientes con DM (todos ellos con riesgo de desarrollo de IC), debe controlarse la glucemia de acuerdo con las directrices actuales.	C
I	Los facultativos deben controlar la hipertensión sistólica y diastólica, así como la diabetes mellitus en los pacientes con IC de acuerdo con las directrices recomendadas.	C
IIa	Debe tomarse en consideración empagliflocina en pacientes con DM de tipo 2 para la prevención o el retraso del inicio de la IC y para prolongar la vida.	B
IIa	Debe tomarse en consideración el tratamiento de la disglucemia para la prevención o el retraso del inicio de la IC.	C
IIb	Los inhibidores de la ECA pueden ser útiles para la prevención de la IC en pacientes diabéticos.	A
IIb	Los ARA pueden ser útiles para la prevención de la IC en pacientes diabéticos.	C

Aproximadamente un tercio de los pacientes con IC presentan diabetes. Se pone de relieve la importancia del control de la PA, preferiblemente con inhibidores de la ECA o ARA, para la prevención de la IC en pacientes diabéticos. La metformina puede utilizarse en pacientes con IC estable con función renal conservada, pero debe evitarse en pacientes con IC inestable o que necesitan ingreso hospitalario.[12] La pioglitazona no debe iniciarse en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pacientes con IC de clase III o IV de la NYHA, con precaución sobre su empleo en pacientes con IC de cualquier grado.[12] Fundamentadas en los resultados de ensayos clínicos sobre desenlaces CV de empagliflocina, las directrices sobre IC de la European Society of Cardiology apoyan específicamente la toma en consideración del uso de empagliflocina en los pacientes con DM de tipo 2 para la prevención de la IC.[11]

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114–126.
2. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132:691–718.
3. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035–3087.
4. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117:1610–1619.
5. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. A scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:2694–2701.
6. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116:e148–e304.

7. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:e426–e579.
8. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–e425.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240–e327.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134:e282–e293.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
12. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care*. 2015;38(suppl):S1–S2.
13. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2016: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl 1):S4–S5.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach—update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–149.
15. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 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;32:1769–1818.
16. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.
17. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
19. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2017. *Diabetes Care*. 2017;40:S1–S135.
20. Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, World Heart Foundation and Preventive Cardiovascular Nurses Association, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124:2458–2473.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

21. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126:875–910.
22. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:e82–e292.
23. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574–e651.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

21

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices sobre cardiopatía isquémica estable

David A. Morrow

James A. de Lemos

La American College of Cardiology Foundation y la American Heart Association (ACCF/AHA) publicaron directrices actualizadas sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cardiopatía isquémica estable (CIE) en 2012 y una actualización focal de esta directriz en 2014.[1,2] Además, la ACCF/AHA publicó una nueva directriz en 2016 que contiene recomendaciones sobre la duración del tratamiento antiagregante doble (TAAD) para pacientes con CIE sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP).[3] La European Society of Cardiology (ESC) publicó directrices para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria estable en 2013.[4] Nos referiremos a las directrices de la ACCF/AHA excepto cuando las directrices estadounidenses y europeas no concuerden. En las tablas y figuras se recogen solo las directrices de la ACCF/AHA.

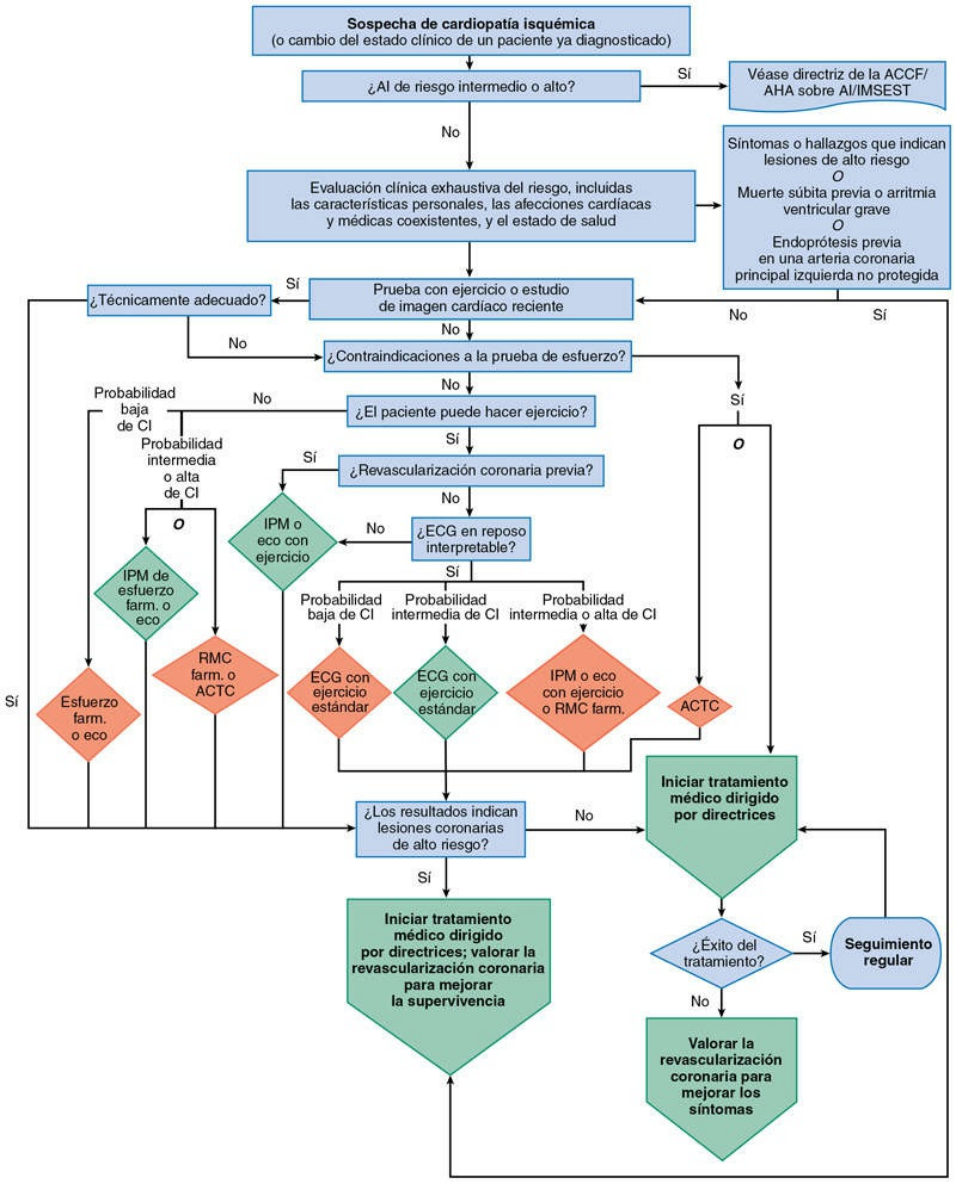
Las poblaciones abordadas comprenden pacientes con «equivalentes de isquemia», como la disnea o el dolor en el brazo con el ejercicio y pacientes con CI que ahora están asintomáticos. En estas directrices no se incluyen pacientes con síndrome isquémicos inestables.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Perspectiva general

En las directrices de la ACCF/AHA se resalta la importancia de una historia detallada del síntoma, exploración física dirigida y evaluación dirigida de los factores de riesgo en pacientes con dolor torácico para calcular la probabilidad de CI antes de que se realicen otras pruebas. En los pacientes sin síntomas o hallazgos que hagan pensar en un riesgo alto, se recomienda una evaluación no invasiva en lugar de una angiografía coronaria invasiva (**fig. 21-1**). En los pacientes con probabilidad intermedia de enfermedad arterial coronaria (EAC) se valorará un estudio no invasivo para centrar la evaluación diagnóstica de los pacientes. Los estudios no invasivos también están indicados para informar sobre la estratificación del riesgo en pacientes con probabilidad alta de CIE o con este diagnóstico (**fig. 21-2**).



booksmedicos.org

booksmedicos.org

FIGURA 21-1 Diagnóstico de pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica estable (CIE). Los colores corresponden a la clase de recomendaciones: *verde,* clase 1; *naranja,* clase IIa. Los algoritmos no representan una lista exhaustiva de recomendaciones (v. texto de la directriz completo para todas las recomendaciones). *ACTC,* angiografía cardíaca con tomografía computarizada; *AI,* angina inestable; *ECG,* electrocardiografía; *eco,* ecocardiografía; *farm.,* farmacológico; *IMSEST,* infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; *IPM,* estudios de imagen de perfusión miocárdica; *RMC,* estudios de imagen con resonancia magnética cardíaca. (Tomado de Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 60:2564, 2012.)

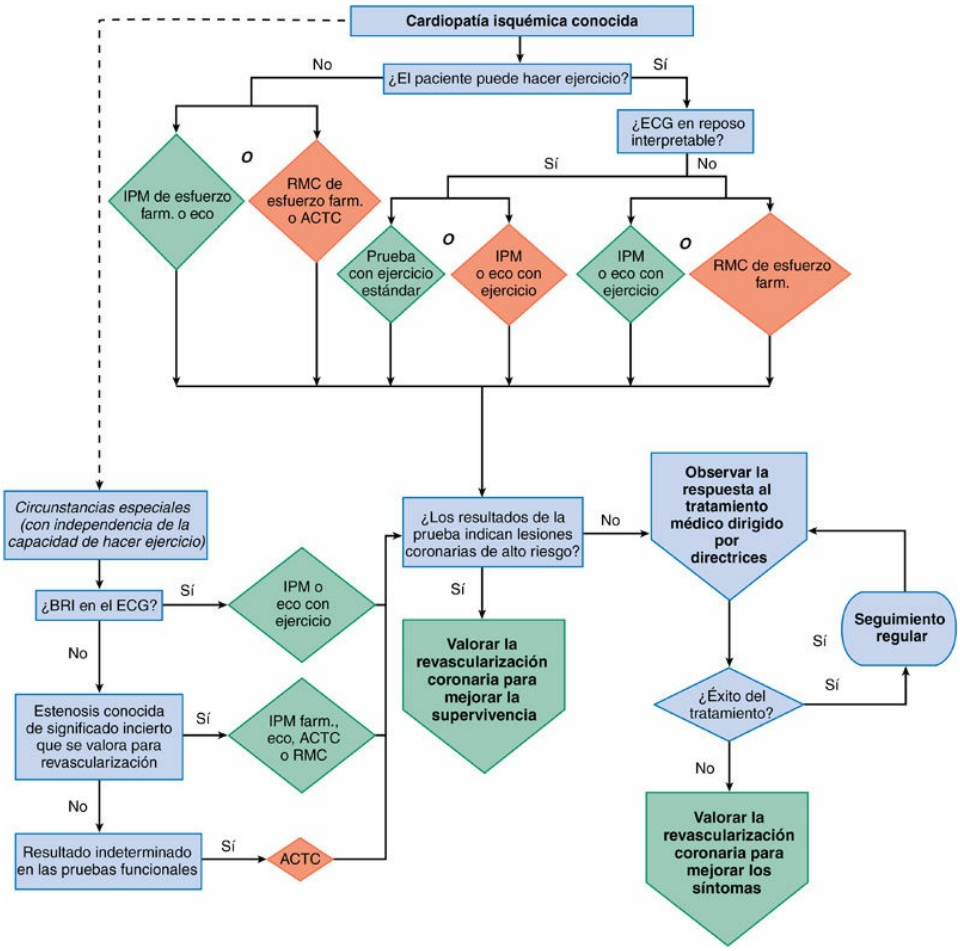


FIGURA 21-2 Algoritmo para la estratificación del riesgo en la cardiopatía isquémica estable (CIE). Los algoritmos no representan una lista exhaustiva de recomendaciones (v. texto de la directriz completo para todas las recomendaciones). *ACTC,* angiografía cardíaca con tomografía computarizada; *BRI,* bloqueo de rama izquierda; *ECG,* electrocardiografía; *eco,* ecocardiografía; *farm.,* farmacológico; *IPM,* estudios de imagen de perfusión miocárdica; *RMC,* estudios de imagen con resonancia magnética coronaria. (Tomado de Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart

booksmedicos.org

booksmedicos.org

disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012;60:2564.)

El algoritmo de tratamiento que se recomienda en las directrices de la ACCF/AHA se resalta la importancia de la educación del paciente sobre la EAC, la prevención de la progresión de la ateroesclerosis mediante la gestión de los factores de riesgo y la mejoría del estado de salud al tratar los síntomas de isquemia (**fig. 21-3**). En particular, el paciente debe participar en la toma de decisiones, de manera que las opciones diagnósticas y terapéuticas se decidan mediante un proceso de toma de decisiones compartida, en el que se comentarán los riesgos, beneficios y costes con el paciente.

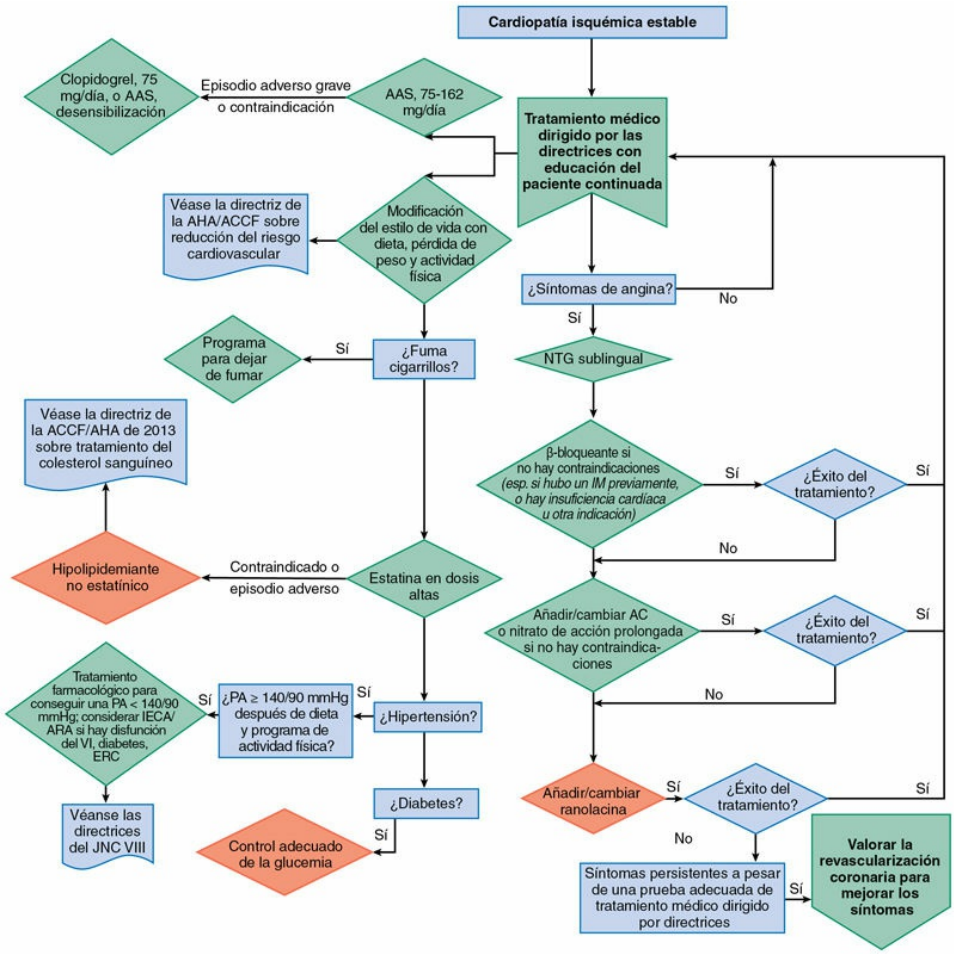


FIGURA 21-3 Algoritmo para el tratamiento médico dirigido por directrices de pacientes con cardiopatía isquémica estable. Los algoritmos no representan una lista exhaustiva de recomendaciones (v. texto de la directriz completo para todas las recomendaciones). *AC,* antagonista del calcio; *ARA,* antagonista del receptor de la angiotensina; *ASA,* ácido acetilsalicílico; *ATP III,* Adult Treatment Panel III; *ERC,* enfermedad renal crónica; *IECA,* inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; *JNC VIII,* séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; *NHLBI,* National Heart, Lung and Blood Institute; *NTG,* nitroglicerina; *PA,* presión arterial.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(Tomado de Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012;60:2564.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Diagnóstico

Estudios no invasivos

Electrocardiografía en reposo

Se recomienda obtener un electrocardiograma (ECG) en reposo durante la evaluación de los síntomas que no tienen una causa no cardíaca evidente del dolor torácico. Cualquiera de las siguientes alteraciones del ECG se asocia a un peor pronóstico: signos de un infarto de miocardio (IM) previo, descenso persistente del segmento ST o inversión de la onda T (en especial, en las derivaciones V_1 a V_3), bloqueo de rama izquierda (BRI), bloqueo bifascicular bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado o hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI).[1,2]

ECG con ejercicio

El valor de la prueba de esfuerzo es mayor en el diagnóstico de pacientes con una probabilidad intermedia de EAC. En las directrices de la ACCF/AHA se recomienda obtener un ECG de esfuerzo, salvo que en el ECG inicial muestre alteraciones que podrían hacer que el trazado con ejercicio no sea interpretable o que los pacientes no puedan hacer ejercicio (**v. fig. 21-1**). El ECG de esfuerzo es una prueba razonable en pacientes con una probabilidad pretest baja de EAC obstructiva que requieran ser estudiados (**tabla 21-1**). Por el contrario, en las directrices de la ESC se recomienda añadir sistemáticamente estudios de imagen complementarios si están disponibles según la experiencia local, con independencia de los hallazgos iniciales del ECG. Esta importante diferencia en las directrices refleja una interpretación diferente de los comités que las elaboran acerca de la influencia del sesgo de verificación de la prueba en la sensibilidad y especificidad del ECG de esfuerzo.

Tabla 21-1

Directrices de la ACCF/AHA para pruebas de esfuerzo e imágenes avanzadas para el diagnóstico inicial en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica estable conocida que requieren pruebas no invasivas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

PRUEBA	ESTADO DE EJERCICIO		ECG INTERPRETABLE		PROBABILIDAD PRETEST DE EIC			CDR	NDE
	Capaz	Incapaz	Sí	No	Baja	Intermedia	Alta		
Pacientes capaces de hacer ejercicio									
ECG con ejercicio	X		X			X		I	A
ECG con ejercicio con IPM o eco	X			X		X	X	I	B
ECG con ejercicio	X		X		X			IIa	C
ECG con ejercicio con IPM o eco	X		X			X	X	IIa	B
Prueba de esfuerzo farmacológico con RMC	X			X		X	X	IIa	B
ACTC	X		Cualquiera			X		IIb	B
Eco con ejercicio	X		X			X		IIb	C
Prueba de esfuerzo farmacológica con IPM, eco o RMC	X		X			Cualquiera		III	C
Prueba de esfuerzo con ejercicio con IPM	X		X		X			III	C
Pacientes incapaces de hacer ejercicio									
Prueba de esfuerzo farmacológica con IPM o eco		X	Cualquiera			X	X	I	B
Eco de la prueba de esfuerzo farmacológica		X	Cualquiera		X			IIa	C
ACTC		X	Cualquiera		X	X		IIa	B
Prueba de esfuerzo farmacológico con RMC		X	Cualquiera			X	X	IIa	B
ECG con ejercicio		X		X		Cualquiera		III	C
Otras razones para la angiografía cardíaca con tomografía computarizada									
Síntomas continuos después de los resultados normales de la prueba Resultados poco concluyentes de la prueba de esfuerzo No puede someterse a prueba de esfuerzo	Cualquiera		Cualquiera			X		IIa	C
CAC	Cualquiera		Cualquiera		X			IIb	C

ACTC, angiografía coronaria con tomografía computarizada; *CAC,* calcio en la arteria coronaria (estudio de imagen); *CDR,* clase de recomendación; *CI,* cardiopatía isquémica; *ECG,* electrocardiografía; *eco,* ecocardiografía; *IPM,* imágenes de perfusión miocárdica; *NDE,* nivel de evidencia; *RMC,* resonancia magnética cardíaca.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Estudios de imagen de esfuerzo

En las directrices de la ACCF/AHA se recomienda obtener estudios de imagen de esfuerzo (ejercicio o farmacológico) frente al ECG de esfuerzo cuando el ECG no es interpretable, como sucede en: 1) pacientes que tienen BRI completo, ritmo ventricular con estímulos electrónicos, síndrome de preexcitación y otras alteraciones de la conducción; 2) en pacientes que tienen un descenso del segmento ST mayor de 1 mm en reposo, incluidos los que tienen hipertrofia del VI o que toman fármacos como digital, y 3) en pacientes que no pueden realizar ejercicio en grado suficiente para obtener resultados significativos en el ECG de esfuerzo. Los estudios de imagen de esfuerzo también son razonables en pacientes con EAC que se han sometido a una revascularización previa, en los cuales es importante localizar la isquemia. También es una medida razonable en pacientes con una probabilidad pretest de EAC obstructiva intermedia o alta, incluso en casos con ECG interpretable y funcionalidad física moderada o mejor (**v. tabla 21-1**). Según se ha comentado con anterioridad, en las directrices de la ESC se recomienda un uso más amplio de los estudios de imagen de esfuerzo, incluso en pacientes con ECG iniciales interpretables.

En las directrices se especifica que el esfuerzo con ejercicio es preferible al esfuerzo farmacológico cuando el paciente puede hacer ejercicio correctamente. En la **tabla 21-1** se resumen las indicaciones adecuadas de los estudios de imagen de esfuerzo en pacientes que pueden y no pueden hacer ejercicio. Igual que sucede con el ECG de esfuerzo, esas pruebas se consideran las más útiles para el diagnóstico en pacientes con probabilidad intermedia de enfermedad.

Angiografía coronaria con tomografía computarizada

En las directrices de la ACCF/AHA se indica que la angiografía coronaria con tomografía computarizada (ACTC) es una medida razonable (clase IIa) en pacientes con probabilidad pretest baja o intermedia de EAC que no puedan realizar ejercicio o que tengan síntomas persistentes después de que se hayan obtenido resultados normales o no concluyentes con otras pruebas (**v. tabla 21-1**). La ACTC puede ser una prueba razonable (clase IIb) en pacientes con probabilidad pretest de EAC intermedia que puedan hacer ejercicio. Un estudio comparativo de eficacia de gran tamaño realizado recientemente en el que se demostraron resultados equivalentes con la ACTC frente a la prueba de esfuerzo estándar[5] puede dar paso a una recomendación más sólida para realizar ACTC en la siguiente actualización de las directrices para CIE.

Subgrupos específicos de pacientes

Aunque la prueba de esfuerzo con ECG en cinta continua no es tan precisa para el diagnóstico en mujeres como en hombres, en las directrices de la ACCF/AHA se indica que «actualmente no hay datos suficientes que justifiquen reemplazar la prueba de esfuerzo estándar con otros estudios de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

imagen de esfuerzo en la evaluación inicial de las mujeres». Por el contrario, en las directrices de la ESC se recomienda obtener estudios de imagen complementarios de manera sistemática en mujeres, siempre que esté disponible y se tenga experiencia local.

Angiografía coronaria

En las directrices de la ACCF/AHA de 2012, la angiografía invasiva coronaria tiene un papel muy limitado en el diagnóstico de la EAC. Las directrices apoyan el uso de la angiografía coronaria para el diagnóstico en pacientes con sospecha de CIE que: 1) hayan sobrevivido a una muerte súbita o a arritmias ventriculares graves, o 2) que tengan síntomas o hallazgos que indicen un riesgo alto de lesiones coronarias (**v. fig. 21-1**). El uso de la angiografía coronaria invasiva para evaluar el riesgo y permitir la revascularización coronaria se comenta en el texto.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Estratificación del riesgo

En las directrices de la ACCF/AHA se resaltan los cuatro factores siguientes que predicen la supervivencia en pacientes con EAC: 1) la función del VI; 2) el alcance anatómico y la gravedad de la ateroesclerosis coronaria; 3) presencia de una placa rota recientemente, y 4) el estado de salud general del paciente y las enfermedades asociadas no coronarias.

Evaluación de la función ventricular izquierda y otras enfermedades cardíacas estructurales

En las directrices se considera adecuada la evaluación ecocardiográfica de la función del VI y la evaluación de las alteraciones miocárdicas, valvulares o pericárdicas (clase I) en pacientes con diagnóstico o sospecha de CI y síntomas o signos de insuficiencia cardíaca (IC), antecedentes de IM previo, ondas Q patológicas en el ECG, arritmias ventriculares complejas o soplo cardíaco no diagnosticado. Se puede valorar el uso de la ecocardiografía (clase IIb) en pacientes con hipertensión o diabetes mellitus (DM) y hallazgos anómalos en el ECG. Por el contrario, en las directrices de la ESC se recomienda el uso sistemático de la ecocardiografía en reposo en *todos* los pacientes (clase I) para excluir otras causas de la angina, valorar las alteraciones regionales del movimiento de la pared, medir la fracción de eyección (FE) del VI y evaluar la función diastólica.

Pruebas no invasivas para la isquemia

Los estudios no invasivos proporcionan una información valiosa sobre la carga de isquemia y el pronóstico y ayudan a identificar a los candidatos a la revascularización coronaria. En las directrices de la ACCF/AHA se recomienda usar la prueba de esfuerzo estándar en cinta continua para evaluar el pronóstico en todos los pacientes que puedan hacer ejercicio, excepto en caso de ECG no interpretable (**tabla 21-2**), en los cuales están indicados los estudios de imagen de perfusión miocárdica (IPM) de medicina nuclear o la ecocardiografía. Se aconseja no usar estudios de imagen de esfuerzo farmacológico en pacientes que pueden hacer ejercicio.

Tabla 21-2

Directrices de la ACCF/AHA para pruebas de esfuerzo e imágenes avanzadas en pacientes con cardiopatía isquémica estable conocida que requieren pruebas no invasivas para la evaluación del riesgo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

PRUEBA	ESTADO DE EJERCICIO		ECG INTERPRETABLE		OTRAS CONSIDERACIONES	CDR	NDE
	Capaz	Incapaz	Sí	No			
Pacientes capaces de hacer ejercicio							
ECG con ejercicio	X		X			I	B
ECG con ejercicio con IPM o eco	X			X	Otras anomalías distintas del BRI o marcapasos ventricular	I	B
ECG con ejercicio con IPM o eco	X		X			IIa	B
Prueba de esfuerzo farmacológico con RMC	X			X		IIa	B
ACTC	X			X		IIb	B
Imagen de la prueba de esfuerzo farmacológica o ACTC	X		X			III	C
Pacientes incapaces de hacer ejercicio							
Prueba de esfuerzo farmacológica con IPM o eco		X	Cualquiera			I	B
Prueba de esfuerzo farmacológico con RMC		X	Cualquiera			IIa	B
ACTC		X	Cualquiera		Sin prueba de esfuerzo previa	IIa	C
Independientemente de la capacidad de ejercicio							
Prueba de esfuerzo farmacológica con IPM o eco	Cualquiera			X	BRI presente	I	B
Prueba de esfuerzo con ejercicio o farmacológica con IPM, eco o RMC	Cualquiera		Cualquiera		Estenosis coronaria conocida que se valora para la revascularización	I	B
ACTC	Cualquiera		Cualquiera		Resultado indeterminado de las pruebas funcionales	IIa	C
	Cualquiera		Cualquiera		No se puede someter a pruebas de esfuerzo con imágenes	IIb	C
	Cualquiera		Cualquiera		Alternativa a la angiografía coronaria invasiva cuando las pruebas funcionales indican moderado o alto	IIb	C

ACTC, angiografía coronaria con tomografía computarizada; *BRI,* bloqueo de rama izquierda; *CDR,* clase de recomendación; *ECG,* electrocardiografía; *eco,* ecocardiografía; *IPM,* imágenes de perfusión miocárdica; *NDE,* nivel de evidencia; *RMC,* imágenes por resonancia magnética cardíaca.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Angiografía coronaria

En las directrices de la ACCF/AHA, la decisión de obtener una angiografía coronaria se debe basar en el nivel de síntomas y el cálculo del riesgo basados en los datos clínicos y en los resultados de los estudios no invasivos. La angiografía coronaria es un paso necesario para el tratamiento de pacientes en los cuales es probable que la revascularización coronaria sea beneficiosa, debido al alto riesgo de complicaciones del tratamiento médico solo. En consecuencia, las directrices apoyan el uso de la angiografía coronaria en pacientes con sospecha de CIE que: 1) han sobrevivido a una muerte súbita; 2) tienen signos o síntomas de IC; 3) tienen una probabilidad alta de CI grave y se considera que los posibles beneficios son mayores que los riesgos, o 4) tienen síntomas persistentes a pesar de una prueba adecuada con tratamiento médico dirigido por directrices (TMDD) (**tabla 21-3**; **v. también fig. 21-3**).

Tabla 21-3

Directrices de la ACCF/AHA para la angiografía coronaria para evaluar el riesgo en pacientes con diagnóstico o sospecha de cardiopatía isquémica estable (CIE)

CDR	INDICACIÓN	NDE
I (indicado)	1. Los pacientes con CIE que han sobrevivido a la muerte súbita cardíaca o a arritmias ventriculares potencialmente mortales deben someterse a una angiografía coronaria para evaluar el riesgo cardiovascular	B
	2. Los pacientes con CIE en los cuales se desarrollan signos y síntomas de insuficiencia cardíaca deben evaluarse para determinar si se debe realizar la angiografía coronaria para evaluar el riesgo	B
	3. Se recomienda la angiografía coronaria en los casos de CIE cuyas características clínicas y los resultados de las pruebas no invasivas indican una alta probabilidad de CIE grave y cuando se considera que los beneficios superan los riesgos	C
IIa (evidencia de calidad)	1. Es razonable obtener una angiografía coronaria para evaluar el riesgo en pacientes con CIE con disminución de la función VI (FE < 50%) y criterios de riesgo moderado en pruebas no invasivas con isquemia demostrable	C
	2. Es razonable obtener una angiografía coronaria para evaluar el riesgo en pacientes con CIE e información pronóstica no concluyente después de pruebas no invasivas o en pacientes en los cuales están contraindicadas las pruebas no invasivas o no son adecuadas	C
	3. Es razonable usar la angiografía coronaria para la evaluación del riesgo en casos con CIE con calidad de vida insatisfactoria a causa de la angina con función conservada del VI (FE > 50%) y criterios de riesgo intermedio en las pruebas no invasivas	C
III (sin beneficio)	1. No se recomienda usar la angiografía coronaria para evaluar el riesgo en pacientes con CIE que deciden no someterse a cirugía de revascularización o que no son candidatos a la cirugía de revascularización a causa de las afecciones asociadas o de las preferencias individuales	B
	2. No se recomienda obtener una angiografía coronaria para evaluar el riesgo en pacientes con CIE que tienen una función VI conservada (FE > 50%) y criterios de bajo riesgo en las pruebas no invasivas	B
	3. La angiografía coronaria no está recomendada para evaluar el riesgo en pacientes con riesgo según los criterios clínicos y que no se han sometido a pruebas no invasivas de evaluación del riesgo	C
	4. No se recomienda la angiografía coronaria para evaluar el riesgo en pacientes asintomáticos sin indicios de isquemia en pruebas no invasivas	C

CDR, clase de recomendación; *FE,* fracción de eyección; *NDE,* nivel de evidencia; *VI,* ventrículo izquierdo.

En las directrices de la ACCF/AHA se concluye que la angiografía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

coronaria no aporta ningún beneficio en pacientes con riesgo bajo según los criterios clínicos y que no se han sometido a una prueba no invasiva o no se han obtenido evidencias de isquemia en ella.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tratamiento

Las directrices de la ACCF/AHA sobre el tratamiento médico de los pacientes con CIE están orientadas hacia la prevención de la muerte, a la vez que se mejoran al máximo la salud y la funcionalidad. Los objetivos más específicos se muestran en la **tabla 21-4**. La revascularización coronaria se recomienda en subgrupos específicos de pacientes en los cuales se ha demostrado que prolonga la vida, pero en muchos casos se dispone de varias opciones razonables como el TMDD, la ICP y el injerto de derivación arterial coronaria (IDAC) (**v. fig. 21-3**). La rentabilidad y las preferencias del paciente son componentes importantes para tener en cuenta en la toma de decisiones.

Tabla 21-4

Objetivos de la ACCF/AHA para el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable (CIE)

1. Reducir la muerte cardiovascular prematura
2. Prevenir las complicaciones de la CIE que afectan directa o indirectamente al bienestar funcional de los pacientes, incluidos el infarto agudo de miocardio no mortal y la insuficiencia cardíaca
3. Mantener o restablecer un nivel de actividad, la capacidad funcional y la calidad de vida que sean satisfactorias para el paciente
4. Eliminar total o casi totalmente los síntomas de isquemia
5. Minimizar el coste de la atención sanitaria, en particular, eliminando los efectos adversos evitables de pruebas y tratamientos, y evitando el ingreso hospitalario

En las directrices se identifican cinco estrategias complementarias: 1) educar a los pacientes sobre la causa, las manifestaciones y las opciones de tratamiento de la CI; 2) identificar y tratar las afecciones que contribuyen, empeoran o complican la CI; 3) modificar los factores de riesgo de CI (v. a continuación); 4) administrar tratamientos farmacológicos basados en la evidencia para mejorar el estado de salud y la supervivencia, y 5) utilizar la revascularización coronaria cuando existan indicios claros de que puede mejorar el estado de salud y la supervivencia.

Modificación de los factores de riesgo

En las directrices de la ACCF/AHA se apoya la aplicación de modificaciones del estilo de vida, incluidos la actividad física diaria y el control del peso, en todos los pacientes con CIE (**tabla 21-5**), así como el tratamiento intensivo de los factores de riesgo, como la hipertensión (presión arterial objetivo < 140/90 mmHg), consumo de cigarrillos, diabetes, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y obesidad (**tabla 21-6; v. también tabla 21-5**). En las directrices sobre colesterol de la ACCF/AHA de 2013[6] se apoya el tratamiento dietético en todos los pacientes y la administración de alta intensidad de una estatina en ausencia de contraindicaciones o de episodios adversos confirmados en todos los pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(CI). En los ancianos de 75 años o más, el uso de estatinas en dosis moderadas en lugar de dosis altas es una opción razonable.

Tabla 21-5

Directrices de la ACCF/AHA para la modificación de los factores de riesgo de los pacientes con cardiopatía isquémica estable (CIE)*

CDR	INDICACIÓN	NDE
Tratamiento lipídico		
I (indicado)	1. Se recomienda encarecidamente aplicar modificaciones del estilo de vida, incluidos la actividad física diaria y el control del peso, en todos los pacientes con CIE	B
	2. La terapia nutricional para los pacientes debe incluir la reducción de la ingesta de grasas saturadas (a < 7% del total de calorías), los ácidos grasos *trans* (a < 1% del total de calorías) y el colesterol (a < 200 mg/día)	B
	3. Además de los cambios terapéuticos del estilo de vida, se debe prescribir el tratamiento de alta intensidad con estatinas en ausencia de contraindicaciones o efectos adversos demostrados. En pacientes mayores de 75 años se puede valorar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada	A
IIa (evidencia de calidad)	En pacientes que no toleran las estatinas es razonable bajar el colesterol LDL con secuestradores de ácidos biliares, niacina o ambos. También son alternativas la ecetimiba o los inhibidores de la PCSK9	B
Tratamiento de la presión arterial (PA)		
I (indicado)	1. Se debe aconsejar a todos los pacientes acerca de la necesidad de modificar el estilo de vida: control de peso, aumento de la actividad física, consumo moderado de alcohol, reducción del sodio y enfatizar el aumento del consumo de frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa	B
	2. En pacientes con CIE y una presión arterial de 140/90 mmHg o mayor se debe instituir el tratamiento antihipertensivo, además de o después de una prueba de modificaciones del estilo de vida	A
	3. Los medicamentos específicos utilizados principalmente para el tratamiento de la PA elevada deben basarse en las características específicas del paciente y pueden incluir inhibidores de la ECA o β-bloqueantes, y pueden añadirse otros fármacos, como los diuréticos tiacídicos o los antagonistas del calcio, si es necesario para alcanzar un objetivo de presión arterial de menos de 140/90 mmHg	B
Actividad física		
I (indicado)	1. Los médicos deben animar a todos los pacientes a que realicen de 30 a 60 min de actividad aeróbica de intensidad moderada como mínimo 5 días, y preferiblemente 7 días a la semana, complementado con el aumento del número de actividades del estilo de vida diaria (p. ej., caminar en las pausas en el trabajo, tareas de jardinería o trabajo doméstico) para mejorar la buena forma cardiorrespiratoria y sacar a los pacientes de la cohorte de alto riesgo menos activa y con peor forma física (el 20% inferior)	B
	2. En todos los pacientes, se recomienda evaluar el riesgo con antecedentes de actividad física o una prueba de esfuerzo para orientar el pronóstico y la prescripción	B
	3. Se recomienda seguir programas con supervisión médica (programas de rehabilitación cardíaca) y programas domiciliarios dirigidos por médicos para los pacientes con riesgo en el primer diagnóstico	A
IIa (evidencia de calidad)	Es razonable que los médicos recomienden un entrenamiento de resistencia complementario al menos 2 días a la semana	C
Control del peso		
I (indicado)	1. En cada visita se deben evaluar el IMC o el perímetro de la cintura y los médicos deben fomentar constantemente el mantenimiento o la reducción del peso mediante	B

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	un equilibrio idóneo de la actividad física en el estilo de vida, un programa de ejercicio estructurado, la regulación calórica y programas conductuales formales	
	2. El objetivo inicial del tratamiento para la pérdida de peso es reducir el peso corporal en aproximadamente el 5 al 10% del basal. Si se tiene éxito, se puede intentar aumentar la pérdida de peso si está indicado	C
Dejar de fumar		
I (indicado)	Se debe aconsejar dejar de fumar y evitar la exposición al humo de tabaco ambiental en el trabajo y el hogar en todos los pacientes con CIE. Se recomienda el seguimiento, derivación a programas especiales y farmacoterapia, al igual que una estrategia gradual para dejar de fumar (pedir, asesorar, evaluar, asistir, organizar y evitar)	B
Gestión de los factores psicológicos		
IIa (evidencia de calidad)	Es razonable considerar el despistaje de la depresión en los pacientes con CIE y derivar o tratar el caso cuando esté indicado	B
IIb (evidencia de apoyo débil)	No se ha demostrado que el tratamiento de la depresión mejore los resultados de la enfermedad cardiovascular, pero podría ser razonable por sus otros beneficios clínicos	C
Consumo de alcohol		
IIb (evidencia de apoyo débil)	En pacientes con CIE que beben alcohol, podría ser razonable que las mujeres no embarazadas tomen 1 copa (120 ml de vino, 340 ml de cerveza o 30 ml de licores) al día, y para los hombres, 1 o 2 copas al día, a menos que el alcohol esté contraindicado (pacientes con antecedentes de abuso o dependencia del alcohol o con enfermedad hepática)	C
Exposición a la contaminación atmosférica		
IIa (evidencia de calidad)	Es razonable que los pacientes con CIE eviten la exposición a la contaminación atmosférica elevada para reducir su riesgo de episodios cardiovasculares	C

CDR, clase de recomendación; *ECA*, enzima conversora de la angiotensina; *IMC*, índice de masa corporal, *LDL*, lipoproteínas de baja densidad; *NDE*, nivel de evidencia.

* El tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes con diagnóstico de ateroesclerosis se comenta en el **capítulo 7**.

Tabla 21-6

Directrices de la ACCF/AHA para el tratamiento médico para prevenir el infarto de miocardio (IM) y la muerte

CDR	INDICACIÓN	NDE
Tratamiento antiagregante		
I (indicado)	1. El tratamiento con ácido acetilsalicílico, 75-162 mg/día, debe continuar indefinidamente en ausencia de contraindicaciones en pacientes con CIE	A
	2. El tratamiento con clopidogrel es razonable cuando el ácido acetilsalicílico está contraindicada en pacientes con CIE	B
IIb (evidencia de apoyo débil)	3. El tratamiento con ácido acetilsalicílico, 75-162 mg/día, y clopidogrel, 75 mg/día, podría ser razonable en algunos pacientes de alto riesgo con CIE	B
Tratamiento β-bloqueante		
I (indicado)	1. El tratamiento con β-bloqueantes debe comenzar y continuar durante 3 años en todos los pacientes con función normal del VI después de un IM o un SCA	B

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	2. Deben utilizarse β-bloqueantes en todos los pacientes con disfunción sistólica del VI (FE < 40%) e insuficiencia cardíaca o IM previo, a menos que esté contraindicado. (El uso debe limitarse a carvedilol, succinato de metoprolol o bisoprolol, que se ha demostrado que reducen el riesgo de muerte)	A
IIb (evidencia de apoyo débil)	Los β-bloqueantes se pueden considerar el tratamiento crónico de todos los demás pacientes con enfermedad vascular coronaria o de otro tipo	C
Tratamiento con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona		
I (indicado)	1. Se deben prescribir inhibidores de la ECA en todos los pacientes con CIE que también tienen hipertensión, diabetes mellitus, FEVI del 40% o menos, o ERC, a menos que esté contraindicado	A
	2. Se recomienda usar ARA en los casos de CIE que tienen hipertensión, diabetes mellitus, disfunción sistólica del VI o ERC que no toleran los inhibidores de la ECA	A
IIa (evidencia de calidad)	1. El tratamiento con un inhibidor de la ECA es razonable en pacientes con CIE y con otra enfermedad vascular	B
	2. Es razonable utilizar ARA en otros pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA	C
Otros tratamientos		
III (no indicado)	1. No se recomienda el tratamiento con estrógenos en las mujeres posmenopáusicas con CIE con la intención de reducir el riesgo cardiovascular o mejorar los resultados clínicos	A
	2. No se recomiendan las vitaminas C y E y el suplemento con β-caroteno con la intención de reducir el riesgo cardiovascular o mejorar los resultados clínicos en pacientes con CIE	A
	3. No se recomienda el tratamiento de la elevación de homocisteína con ácido fólico o vitamina B_6 y B_{12} con la intención de reducir el riesgo cardiovascular o mejorar los resultados clínicos en pacientes con CIE	A

ARA, antagonista de los receptores de angiotensina; *CDR*, clase de recomendación; *CIE*, cardiopatía isquémica estable; *ECA*, enzima conversora de la angiotensina; *ERC*, enfermedad renal crónica; *FE*, fracción de eyección; *NDE*, nivel de evidencia; *SCA*, síndrome coronario agudo; *VI* ventrículo izquierdo.

Tratamiento farmacológico

En las directrices se resalta la importancia del ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75-162 mg) en pacientes con CIE en ausencia de contraindicaciones (clase I, nivel de evidencia [NDE]: A) (**v.** **tabla 21-6**). En ausencia de contraindicaciones, se recomienda usar β-bloqueantes durante 3 años en todos los pacientes después de un síndrome coronario agudo (SCA) que tengan una función normal del VI e indefinidamente en todos los pacientes con CIE y disfunción sistólica del VI. Las evidencias sobre el uso de β-bloqueantes como tratamiento crónico en otros pacientes con CIE son más débiles (clase IIb, NDE: C). Las contraindicaciones absolutas a los β-bloqueantes comprenden la bradicardia grave, bloqueo AV preexistente de alto grado, síndrome del seno enfermo e insuficiencia descompensada del VI. Las contraindicaciones relativas comprenden asma y enfermedad broncoespástica, depresión grave y enfermedad vascular periférica.

Se recomienda usar inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) (clase I; **v.** **tabla 21-6**) en pacientes con CIE que también tienen diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica o disfunción sistólica del VI y se puede considerar en otros pacientes con EAC (clase IIa).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En las directrices de la AHA/ACC se recomienda usar β-bloqueantes como tratamiento inicial para el alivio de los síntomas de isquemia miocárdica en pacientes con CIE (**tabla 21-7**). Deben usarse o añadirse nitratos de acción prolongada o antagonistas del calcio (clase I) o ranolacina (clase IIa) para controlar los síntomas cuando los β-bloqueantes están contraindicados, no se toleran o son ineficaces. En las directrices de la ESC se proporcionan recomendaciones diferentes para seleccionar los fármacos antianginosos y se recomiendan β-bloqueantes o antagonistas del calcio como tratamiento de primera línea (clase I), considerándose los nitratos de acción prolongada, la ivabradina o la ranolacina (clase IIa) y la trimetacidina (clase IIb) como adiciones de segunda línea. Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe en los pacientes con CIE.

Tabla 21-7

Directrices de la ACCF/AHA para el tratamiento médico para mejorar los síntomas

CDR	INDICACIÓN	NDE
I (indicado)	1. Los bloqueantes β-adrenérgicos (β-bloqueantes) se deben prescribir como terapia inicial para mejorar los síntomas en pacientes con CIE	B
	2. Los antagonistas del calcio* o los nitratos de acción prolongada se deben prescribir para el alivio de los síntomas cuando los β-bloqueantes están contraindicados o causar efectos secundarios inaceptables en pacientes con CIE	B
	3. Los antagonistas del calcio* o los nitratos de acción prolongada, en combinación con β-bloqueantes, se deben prescribir para el alivio de los síntomas cuando el tratamiento inicial con β-bloqueantes no tiene éxito en pacientes con CIE	B
	4. La nitroglicerina sublingual o el aerosol de nitroglicerina se recomiendan para el alivio inmediato de la angina en pacientes con CIE	B
IIa (evidencia de calidad)	1. Tratamiento con un antagonista del calcio no dihidropiridina de acción prolongada (verapamilo o diltiacem) en lugar de un β-bloqueante como es razonable como tratamiento inicial para el alivio de los síntomas en pacientes con CIE	B
	2. La ranolacina puede ser útil cuando se prescribe como sustituto de un β-bloqueante para el alivio de los síntomas en pacientes con CIE si el tratamiento inicial con β-bloqueantes conduce a efectos secundarios inaceptables, si es ineficaz o si el tratamiento inicial con β-bloqueantes está contraindicado	B
	3. Puede ser útil la ranolacina en combinación con β-bloqueantes cuando se prescribe para el alivio de los síntomas cuando el tratamiento inicial con β-bloqueantes no tiene éxito en pacientes con CIE	A
IIb (evidencia de apoyo débil)	1. Puede considerarse la contrapulsación mejorada para el alivio de la angina refractaria en pacientes con CIE	B
	2. Debe considerarse la estimulación de la médula espinal para el alivio de la angina refractaria en pacientes con CIE	C
III (no indicado)	No debe usarse la acupuntura para mejorar los síntomas o reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con CIE	C

CDR, clase de recomendación; *NDE*, nivel de evidencia.

* Deben evitarse los antagonistas del calcio dihidropiridinas de acción corta.

Revascularización

Las directrices de la ACCF/AHA sobre revascularización se centran en la mejora de la supervivencia de pacientes con CIE y riesgo clínico alto de mortalidad con el TMDD (**fig. 21-4** y **tabla 21-8**) y en aquellos que no

booksmedicos.org

booksmedicos.org

consiguen un control adecuado de los síntomas y la calidad de vida a pesar del TMDD (**tabla 21-9; v. también fig. 21-4**). Las recomendaciones comprenden el uso de un IDAC en pacientes con EAC significativa de la principal izquierda, EAC de tres vasos o EAC que afecta a la zona proximal de la descendente anterior izquierda (DAI) más otra arteria coronaria mayor. El IDAC es una opción razonable (clase IIa) en pacientes con EAC de dos vasos que tengan signos de isquemia miocárdica grave o extensa o disfunción sistólica del VI leve o moderada con miocardio viable en la región prevista para la revascularización. Se da preferencia al IDAC respecto a la ICP (clase IIa) en pacientes con enfermedad compleja de tres vasos y en los que tienen DM.

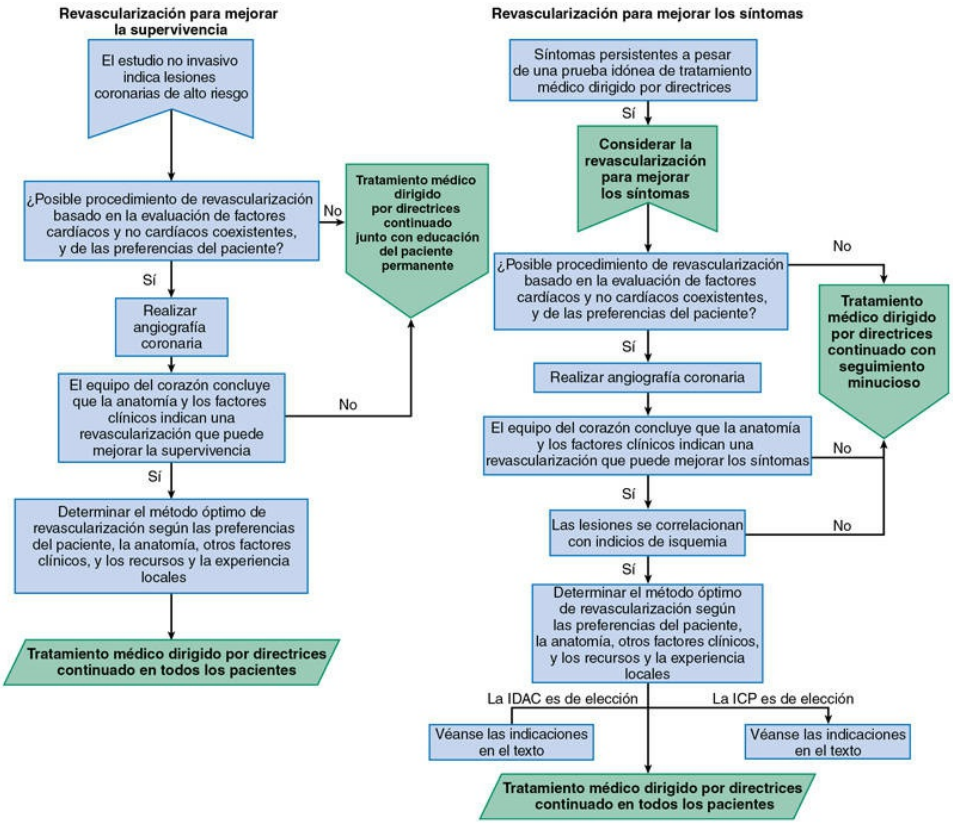


FIGURA 21-4 Algoritmo para la revascularización para mejorar la supervivencia *(izquierda)* y síntomas *(derecha)* en pacientes con cardiopatía isquémica estable. Los algoritmos no representan una lista exhaustiva de recomendaciones (v. texto de la directriz completo para todas las recomendaciones). *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IDAC,* cirugía del injerto de derivación en las arterias coronarias. (Tomado de Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012;60:2564.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tabla 21-8

Directrices de la ACCF/AHA para la revascularización para mejorar la supervivencia frente al tratamiento médico en pacientes con cardiopatía isquémica estable (CIE)

CIRCUNSTANCIAS ANATÓMICAS	CDR	RECOMENDACIÓN	NDE
Principal izquierda desprotegida o enfermedad arterial coronaria (EAC) compleja			
IDACe ICP	I	Enfoque del equipo del corazón	C
IDACe ICP	IIa	Cálculo de puntuaciones STS y SYNTAX	B
Principal izquierda desprotegida			
IDAC	I		B
ICP	IIa	Para CIE, cuando ambas condiciones están presentes: 1. Afecciones anatómicas asociadas a un bajo riesgo de complicaciones del procedimiento de ICP y alta probabilidad de un buen resultado a largo plazo 2. Características clínicas que predicen un aumento significativo del riesgo de resultados quirúrgicos adversos	B
	IIb	Para CIE, cuando ambas condiciones están presentes: 1. Afecciones anatómicas asociadas a un riesgo bajo o intermedio de complicaciones del procedimiento de ICP y probabilidad intermedia o alta de un buen resultado a largo plazo 2. Características clínicas que predicen el aumento de riesgo de resultados quirúrgicos adversos (mortalidad quirúrgica predicha por el STS > 2%)	B
	III	Para CIE en pacientes (frente a la realización de IDAC) con anatomía desfavorable para la ICP y que son buenos candidatos para IDAC	B
EAC de tres vasos con o sin EAC de la zona proximal de la descendente anterior izquierda			
IDAC	I		B
	I	Se recomienda la cirugía con preferencia a la ICP para mejorar la supervivencia en diabéticos mellitus y EAC de tres vasos, en particular si se puede anastomosar un injerto de AMII a la DAI, siempre y cuando el paciente sea un buen candidato para la cirugía	
	IIa	Es razonable elegir el IDAC frente a la ICP en pacientes con EAC compleja de tres vasos (puntuación SYNTAX ≥ 22), que son buenos candidatos para el IDAC	B
ICP	IIb		B
EAC de dos vasos con EAC de la zona proximal de la descendente anterior izquierda			
IDAC	I		B
IDAC	I	Se recomienda la cirugía con preferencia a la ICP para mejorar la supervivencia en diabéticos mellitus y EAC compleja de dos vasos con afectación proximal de la DAI, en	B

booksmedicos.org

booksmedicos.org

		particular si se puede anastomosar un injerto de AMII a la DAI, siempre y cuando el paciente sea un buen candidato para la cirugía	
ICP	IIb		B
EAC de dos vasos sin EAC de la zona proximal de la descendente anterior izquierda			
IDAC	IIa	Con isquemia extensa	B
	IIb	Sin isquemia extensa	C
ICP	IIb		B
EAC de un vaso en la zona proximal de la descendente anterior izquierda			
IDAC	IIa	Con AMII	B
ICP	IIb		B
EAC de un vaso sin EAC de la zona proximal de la descendente anterior izquierda			
IDAC	III	Daños	B
ICP	III	Daños	B
Disfunción del ventrículo izquierdo			
IDAC	IIa	FE del 35 al 50%	B
IDAC	IIb	FE < 35% sin enfermedad significativa en la principal izquierda	B
ICP	N/A	Datos insuficientes	
Supervivientes de muerte súbita cardíaca con sospecha de taquicardia ventricular mediada por la isquemia			
IDAC	I		B
ICP	I		C
Sin criterios anatómicos o fisiológicos para la revascularización			
IDAC	III	Daños	B
ICP	III	Daños	B

AMII, arteria mamaria interna izquierda; *CDR,* clase de recomendación; *DAI,* arteria coronaria descendente anterior izquierda; *FE,* fracción de eyección; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IDAC,* injerto de derivación arterial coronaria; *N/A,* no aplicable; *NDE,* nivel de evidencia; *STS,* Society of Thoracic Surgeons; *SYNTAX,* Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery.

Tabla 21-9

Directrices de la ACCF/AHA para la revascularización para mejorar los síntomas en pacientes con estenosis arterial coronaria anatómica (enfermedad arterial coronaria en la principal izquierda > 50 o > 70% en cualquier otra arteria coronaria) o fisiológica (reserva del flujo fraccionado < 0,8) significativa

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ENTORNO CLÍNICO		RECOMENDACIÓN	NDE
≥ 1 estenosis significativa susceptible de revascularización y angina inaceptable a pesar del TMDD	I	IDAC o ICP	A
≥ 1 estenosis significativa y angina inaceptable en quien no puede aplicarse un TMDD debido a las contraindicaciones medicamentosas, efectos adversos o preferencias del paciente	IIa	IDAC o ICP	C
IDAC previa con ≥ 1 estenosis significativa asociada a la isquemia y angina inaceptable a pesar del TMDD	IIa	ICP	C
	IIb	IDAC	C
EAC compleja de tres vasos (puntuación SYNTAX ≥ 22) con o sin afectación de la zona proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda y un buen candidato para IDAC	IIa	Se prefiere IDAC sobre ICP	B
Sin criterios anatómicos o fisiológicos para la revascularización	III	Ni IDAC ni ICP	C

ICP, intervención coronaria percutánea; *IDAC,* injerto de derivación arterial coronaria; *NDE,* nivel de evidencia; *SYNTAX,* Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; *TMDD,* tratamiento médico dirigido por directrices.

En las directrices de la ACCF/AHA se aconseja no usar la ICP o el IDAC para la EAC de uno o dos vasos sin afectación significativa de la zona proximal de la DAI, a menos que el estilo de vida que limita la angina se mantiene después de una prueba adecuada de TMDD, en particular si los datos de pruebas no invasivas indican que solo tienen una pequeña área de miocardio viable o que no tiene una isquemia extensa o una FEVI disminuida (**v. tablas 21-8 y 21-9**).

Tratamiento antiagregante doble después de la ICP por CIE

La actualización de las directrices de la ACCF/AHA de 2016 sobre el TAAD en pacientes con EAC[3] representa un cambio sustancial respecto a directrices anteriores, ya que ahora se recomiendan duraciones diferentes del TAAD en pacientes sometidos a ICP por una CIE que en los sometidos a una ICP por un SCA. En cuanto a la CIE tratada con endoprótesis liberadoras de fármacos (EPLF), la duración recomendada del tratamiento se ha acortado hasta al menos 6 meses (clase I), siendo razonable usar duraciones aún más breves (al menos 3 meses) en pacientes con riesgo alto de hemorragias (clase IIb) y más largas (> 6 meses) en casos seleccionados con riesgo bajo de hemorragias que hayan evolucionado bien en el período inicial de 6 meses (clase IIb) (**v. fig. 21-1**). En los pacientes que reciban endoprótesis metálicas (EPM), la duración recomendada del tratamiento es de al menos 1 mes (clase I), con duraciones mayores en pacientes con riesgo bajo de hemorragias (clase IIb). En pacientes con SCA, la duración recomendada del TAAD sigue siendo de al menos 12 meses (clase I) en ausencia de un riesgo alto de hemorragias. Además, una recomendación de clase IIb apoya prolongar la duración del TAAD después de los 12 meses en caso de ICP para un SCA con riesgo bajo de hemorragias que no tengan hemorragias manifiestas durante el ciclo inicial del TAAD de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

12 meses.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Seguimiento de los pacientes

En las directrices de la ACCF/AHA se recomienda hacer evaluaciones de seguimiento al menos anualmente en los pacientes con CIE para evaluar los síntomas y la función clínica, vigilar las complicaciones de la CIE y los factores de riesgo cardíacos y evaluar si las intervenciones del estilo de vida y el TMDD son adecuadas y se cumplen (**tabla 21-10**). Se recomienda evaluar la FEVI en pacientes con CIE y IC nueva o que empeora o con signos de un IM sobrevenido. En las directrices se urge a limitar el uso de las pruebas rutinarias en el seguimiento de los pacientes con CIE si no se han producido cambios en su situación clínica (**tabla 21-11**).

Tabla 21-10

Directrices del ACC/AHA para el seguimiento mediante pruebas no invasivas en pacientes con cardiopatía isquémica estable conocida: síntomas nuevos, recurrentes o que empeoran (no compatible con angina inestable)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

PRUEBA	ESTADO DE EJERCICIO		ECG INTERPRETABLE		OTRAS CONSIDERACIONES	CDR	NDE
	Capaz	Incapaz	Sí	No			
Pacientes capaces de hacer ejercicio							
ECG con ejercicio	X		X			I	B
ECG con ejercicio con IPM o eco	X			X		I	B
ECG con ejercicio con IPM o eco	X		Cualquiera		Necesidad previa de un estudio de imágenes o riesgo alto conocido de EAC de varios vasos	IIa	B
Prueba de esfuerzo farmacológica con IPM, eco o RMC	X		X			III	C
Pacientes incapaces de hacer ejercicio							
Prueba de esfuerzo farmacológica con IPM o eco		X	Cualquiera			I	B
Prueba de esfuerzo farmacológico con RMC		X	Cualquiera			IIa	B
ECG con ejercicio		X		X		III	C
Independientemente de la capacidad de ejercicio							
Angiografía con tomografía computarizada coronaria	Cualquiera		Cualquiera		Para evaluar la permeabilidad de la endoprótesis o del injerto de derivación coronarios ≥ 3 mm de diámetro	IIb	C
	Cualquiera		Cualquiera		En ausencia de calcificación moderada o grave conocida y para evaluar la endoprótesis coronaria < 3 mm de diámetro	IIb	C
	Cualquiera		Cualquiera		Calcificación moderada o grave conocida o para evaluar una endoprótesis < 3 mm de diámetro	III	C

CDR, clase de recomendación; *EAC,* enfermedad arterial coronaria; *ECG,* electrocardiografía; *eco,* ecocardiografía; *IPM,* imágenes de perfusión miocárdica; *NDE,* nivel de evidencia; *RMC,* imágenes por resonancia magnética cardíaca.

Tabla 21-11

Directrices del ACC/AHA para el seguimiento mediante pruebas no invasivas en pacientes con cardiopatía isquémica estable

booksmedicos.org

booksmedicos.org

conocida: asintomáticos o síntomas estables

PRUEBA	ESTADO DE EJERCICIO		ECG INTERPRETABLE		PROBABILIDAD PRETEST DE ISQUEMIA	OTRAS CONSIDERACIONES	CDR	NDE
	Capaz	Incapaz	Sí	No				
Prueba de esfuerzo con ejercicio o farmacológica con IPM, eco o RMC a intervalos ≥ 2 años		X		X	Datos anteriores de isquemia silenciosa o con alto riesgo de episodios recurrentes	No puede hacer ejercicio, ECG no interpretable o revascularización incompleta	IIa	C
ECG con ejercicio en intervalos ≥ 1 año	X		X		Isquemia silenciosa previa o con alto riesgo de episodios recurrentes		IIb	C
ECG con ejercicio	X		X		Sin isquemia silenciosa previa y sin alto riesgo de episodios recurrentes		IIb	C
Imágenes o ACTC de la prueba de esfuerzo con ejercicio o farmacológica	Cualquiera		Cualquiera			< 5 años después del IDAC o < 2 años después de la ICP	III	C

ACTC, angiografía coronaria con tomografía computarizada; *ECG,* electrocardiografía; *eco,* ecocardiografía; *ICP,* intervención coronaria percutánea; *IDAC,* injerto de derivación arterial coronaria; *IPM,* imágenes de perfusión miocárdica; *RMC,* imágenes por resonancia magnética cardíaca.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

1. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929–1949.
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126:e354–e471.
3. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-st-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2016;134:e123–e155.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
5. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291–1300.
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–S45.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

22

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices sobre enfermedad arterial periférica

Marc P. Bonaca

Mark A. Creager

El Task Force on Practice Guidelines de la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) publicó sus directrices más recientes para el tratamiento de pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) en 2016.[1] Este resumen presenta las características destacadas y recomendaciones importantes de estas directrices. Omitimos algunas recomendaciones reemplazadas por datos y publicaciones más recientes.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Anamnesis vascular y exploración física

Las directrices de la ACCF/AHA expresan que los médicos deben preguntar a los pacientes en riesgo de EAP respecto a limitaciones al caminar causadas por síntomas como fatiga, molestias, entumecimiento o dolor en glúteos, muslos, pantorrillas o pies y acerca de malestar en las piernas asociado al ejercicio y el reposo. Otras preguntas adicionales pueden determinar si el paciente presenta dolor incluso en reposo o heridas en piernas y pies con mala o nula curación. Las directrices recomiendan la realización de un exhaustivo examen de pulsos y una cuidadosa inspección de los pies. Esto abarca la medida de la presión arterial en ambos brazos; la auscultación de las arterias carótidas, abdominales y femorales en busca de soplos, y la palpación de los pulsos arteriales braquiales, radiales, cubitales, femorales, poplíteos, pedios y tibiales posteriores. Los pies se inspeccionan para valorar el color de la piel, la temperatura, la integridad y la presencia de ulceraciones (**tablas 22-1 y 22-2; v. también tabla 22-6**).

Tabla 22-1

Directrices de la ACCF/AHA para la anamnesis vascular y la exploración física de pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP)

CDR	INDICACIÓN	NDE
I	1. Los pacientes con riesgo aumentado de EAP deberían someterse a una exhaustiva anamnesis médica y una revisión de síntomas para valorar síntomas de dolor de piernas durante el esfuerzo	B-NR
	2. Los pacientes con riesgo aumentado de EAP deberían someterse a una examinación vascular, que incluya palpación de los pulsos de extremidades inferiores (p. ej., femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior), auscultación en busca de soplos femorales e inspección de piernas y pies	B-NR
	3. Los pacientes con EAP deberían someterse a mediciones de presión arterial no invasiva en ambos brazos al menos una vez durante la valoración inicial	B-NR

B-NR, evidencia de calidad moderada de uno o más ensayos clínicos no aleatorizados; *CDR*, clase de recomendación; *NDE*, nivel de evidencia.

Tabla 22-2

Directrices de la ACCF/AHA para el seguimiento longitudinal de pacientes con enfermedad arterial periférica

CDR	INDICACIÓN	NDE
I	1. Los pacientes con EAP deberían tener seguimiento con evaluación clínica periódica, que incluya valoración de factores de riesgo cardiovasculares, síntomas en extremidades y estatus funcional	C-EO
	2. Los pacientes con EAP que han sido sometidos a revascularización de extremidad inferior (quirúrgica y/o intravascular) deberían tener seguimiento con evaluación clínica periódica y medición del ITB	C-EO
IIa	1. La ecografía dúplex puede ser beneficiosa en la vigilancia de rutina de injertos de derivación venosos autógenos infrainguinales en pacientes con EAP	B-R
	2. La ecografía dúplex es razonable como vigilancia de rutina después de procedimientos	C-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	intravasculares en pacientes con EAP	LD
IIb	La efectividad de la ecografía dúplex en la vigilancia de rutina de injertos de derivación protésicos en pacientes con EAP es incierta	B-R

B-R, evidencia de calidad moderada de uno o más ensayos clínicos aleatorizados; *CDR,* clase de recomendación; *C-EO,* opinión de consenso de expertos; *C-LD,* estudios observacionales/registros aleatorizados o no aleatorizados o un metaanálisis*; NDE,* nivel de evidencia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Pruebas diagnósticas

Las técnicas diagnósticas vasculares no invasivas aportan información diagnóstica complementaria a la anamnesis y la exploración física. Dichas pruebas comprenden mediciones fisiológicas y estudios de imágenes. La evaluación fisiológica no invasiva puede abarcar los índices tobillo-brazo y dedo-brazo, mediciones de presión segmentaria, análisis Doppler de forma de onda, registros de volumen de pulso y pruebas de ejercicio (**tabla 22-3**).

Tabla 22-3

Directrices de la ACCF/AHA para pruebas diagnósticas, valoración anatómica y cribado de otros lechos arteriales en pacientes con enfermedad arterial periférica

CDR	INDICACIÓN	NDE
I	1. En pacientes con antecedentes o hallazgos en el examen físico que sugieran EAP, el índice tobillo-brazo (ITB) en reposo, con o sin presiones y formas de onda segmentarias, está recomendado para establecer el diagnóstico	B-NR
	2. Los resultados de ITB deberían reportarse como anómalos (ITB ≤ 0,9), *borderline* (ITB, 0,91-0,99), normal (1-1,4) o no compresible (ITB > 1,4)	C-LD
	3. El índice dedo-brazo (IDB) debería ser medido para el diagnóstico de pacientes con EAP sospechada cuando el ITB es superior a 1,4	B-NR
	4. Los pacientes con síntomas de esfuerzo en pierna no articular e ITB en reposo normal o *borderline* (> 0,9 y ≤ 1,4) deberían someterse a prueba de ITB con ejercicio en cinta continua para evaluar EAP	B-NR
	5. La ecografía dúplex, la ATC o la ARM de las extremidades inferiores son útiles para el diagnóstico de localización anatómica y gravedad de la estenosis en pacientes con EAP sintomática en los que se considera la revascularización	B-NR
	6. La angiografía invasiva es útil en pacientes con ICE en los cuales se considera revascularización	C-EO
IIa	1. En pacientes con riesgo aumentado de EAP pero sin antecedentes o hallazgos en el examen físico sugestivos de EAP, la medición en reposo del ITB es razonable	B-NR
	2. En pacientes con EAP y un ITB en reposo anómalo (≤ 0,9), una prueba de ITB con ejercicio en cinta continua puede ser útil para valorar objetivamente el estatus funcional	B-NR
	3. En pacientes con ITB normal (1-1,4) o *borderline* (0,91-0,99) en contexto de heridas no curadas o gangrena, es razonable el diagnóstico de ICE empleando ITB con formas de onda, $TcPO_2$, o PPC	B-NR
	4. En pacientes con EAP con ITB anómalo (≤ 0,9) o con arterias no compresibles (ITB > 1,4 e IDB ≤ 0,7) en el contexto de heridas no curadas o gangrena, el ITB con formas de onda, $TcPO_2$ o PPC pueden ser útiles para evaluar perfusión local	B-NR
	5. La angiografía invasiva es razonable para pacientes con claudicación que limite el estilo de vida con respuesta inadecuada a TMDD en los cuales se considera revascularización	C-EO
	6. Una ecografía dúplex como cribado de AAA es razonable en pacientes con EAP sintomática	B-NR
III	1. En pacientes que sin riesgo incrementado de EAP y sin antecedentes o hallazgos en el examen físico que sugieran EAP, el ITB no está recomendado	B-NR
	2. No debe realizarse angiografía invasiva y no invasiva (ATC, ARM) para la valoración anatómica de pacientes con EAP asintomática	B-R

AAA, aneurisma de aorta abdominal; *ARM*, angiografía por resonancia magnética; *ATC*, angiografía por tomografía computarizada; *CDR*, clase de recomendación; *ICE*, isquemia crítica de extremidades; *NDE*, nivel de evidencia; *PPC*, presión de perfusión capilar; *$TcPO_2$*, presión transcutánea de oxígeno; *TMDD*, tratamiento médico dirigido por directrices.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Abordaje médico de pacientes con enfermedad arterial periférica

El tratamiento médico de pacientes con EAP está dirigido a la reducción de episodios adversos cardiovasculares y la mejoría de síntomas de claudicación intermitente. Los fármacos, las medidas para modificar otros factores de riesgo y los antiagregantes pueden disminuir el riesgo de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular (**tabla 22-4**). Ambos, ejercicio y cilostazol, mejoran la distancia de marcha en pacientes con claudicación (**tabla 22-5**). Los tratamientos médicos no han demostrado preservar la viabilidad de la extremidad en pacientes una vez desarrollada la isquemia crítica de la extremidad, y estos pacientes deberían someterse a evaluación urgente para revascularización (**tablas 22-6 a 22-8**).

Tabla 22-4

Directrices de la ACCF/AHA para el tratamiento médico de pacientes con enfermedad arterial periférica

CDR	INDICACIÓN	NDE
I	1. El tratamiento antiagregante solo con AAS (rango, 75-325 mg/día) o clopidogrel solo (75 mg/día) está recomendado para la reducción del IM, del ACV y de la muerte vascular en pacientes con EAP sintomática	A
	2. El tratamiento con estatina está indicado en todos los pacientes con EAP	A
	3. El tratamiento antihipertensivo debería administrarse a pacientes con hipertensión y EAP para la reducción del riesgo de IM, ACV, insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular	A
	4. Los pacientes con EAP que fumen cigarrillos u otras formas de tabaco deben ser aconsejados respecto al abandono en cada consulta	A
	5. Los pacientes con EAP que fumen cigarrillos deberían ser asistidos en el desarrollo de un plan para abandonar que comprenda farmacoterapia (vareniclina, bupropión y/o terapia de reemplazo de nicotina) y/o derivación a un programa de cese de tabaquismo	A
	6. Los pacientes con EAP deberían evitar la exposición al humo de tabaco ambiental en el trabajo, en el hogar y en espacios públicos	B-NR
	7. El abordaje de la diabetes mellitus en el paciente con EAP debería ser coordinado entre miembros del equipo de salud	C-EO
	8. El cilostazol es un tratamiento efectivo para la mejoría de síntomas e incremento de la distancia caminada en pacientes con claudicación	A
	9. Los pacientes con EAP deberían realizarse vacunación anual para la gripe	C-EO
IIa	1. En pacientes asintomáticos con EAP (ITB ≤ 0,9), el tratamiento antiagregante es razonable para la reducción de IM, ACV o muerte vascular	C-EO
	2. El uso de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina puede ser efectivo en la reducción del riesgo de episodios isquémicos cardiovasculares en pacientes con EAP	A
	3. El control de la glucemia puede ser beneficioso en pacientes con ICE en la reducción de episodios relacionados con la extremidad	B-NR
IIb	1. En pacientes asintomáticos con ITB *borderline* (0,91-0,99), la utilidad del tratamiento antiagregante en la reducción de IM, ACV o muerte vascular es incierta	B-R
	2. La efectividad del tratamiento antiagregante doble (AAS y clopidogrel) para reducción del riesgo de episodios isquémicos cardiovasculares en pacientes con EAP sintomática no está bien establecida	B-R
	3. El tratamiento antiagregante doble (AAS y clopidogrel) puede ser razonable para	C-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	sintomática después de revascularización de extremidad inferior	
	4. El beneficio clínico general del vorapaxar añadido al tratamiento antiagregante existente en pacientes con EAP sintomática es incierto	B-R
	5. La utilidad de la anticoagulación para mejorar la permeabilidad después de derivación de extremidad inferior con vena autógena o protésica es incierta	B-R
III	1. La anticoagulación no debería utilizarse para reducción de riesgo de episodios isquémicos cardiovasculares en pacientes con EAP	A
	2. La pentoxifilina no es efectiva para el tratamiento de claudicación	B-R
	3. El tratamiento quelante (p. ej., ácido etilendiaminotetraacético) no es beneficioso para abordar la claudicación	B-R
	4. Los suplementos del complejo vitamínico B para la disminución de los niveles de homocisteína como prevención de episodios cardiovasculares en pacientes con EAP no están recomendados	B-R

AAS, ácido acetilsalicílico; *ACV,* accidente cerebrovascular; *CDR,* clase de recomendación; *ICE,* isquemia crítica de extremidades; *IM,* infarto miocárdico; *ITB,* índice tobillo-brazo; *NDE,* nivel de evidencia.

Tabla 22-5

Directrices de la ACCF/AHA para la terapia con ejercicio en pacientes con enfermedad arterial periférica

CDR	INDICACIÓN	NDE
I	1. En pacientes con claudicación, un programa de ejercicio supervisado está recomendado para mejorar el estatus funcional y la calidad de vida y para reducir síntomas en las piernas	A
	2. Un programa de ejercicio supervisado debería ser discutido como opción terapéutica para la claudicación antes de una posible revascularización	B-R
IIa	1. En pacientes con EAP, un programa de ejercicio doméstico o comunitario estructurado con técnicas de cambio en el comportamiento puede ser beneficioso para mejorar la capacidad de marcha y el estatus funcional	A
	2. En pacientes con claudicación, las estrategias alternativas de terapias con ejercicio, que abarcan ergometría de miembros superiores, ciclismo y marcha de baja intensidad o libre de dolor que evita claudicación moderada a máxima durante la marcha, puede ser beneficiosa para mejorar la capacidad de marcha y el estatus funcional	A

CDR, clase de recomendación; *NDE,* nivel de evidencia.

Tabla 22-6

Directrices de la ACCF/AHA para minimizar la pérdida tisular en pacientes con enfermedad arterial periférica

CDR	INDICACIÓN	NDE
I	1. Los pacientes con EAP y diabetes mellitus deberían ser aconsejados respecto al autoexamen y las conductas saludables en cuanto a los pies	C-LD
	2. En pacientes con EAP, el diagnóstico y tratamiento inmediato de infecciones en pies está recomendado para evitar la amputación	C-LD
IIa	1. En pacientes con EAP y signos de infección de pies, la derivación inmediata a un equipo de cuidado multidisciplinar puede ser beneficioso	C-LD
	2. Es razonable aconsejar a pacientes con EAP sin diabetes mellitus respecto al autoexamen y las conductas saludables en cuanto a los pies	C-EO
	3. El examen bianual de pies por un clínico es razonable para pacientes con EAP y diabetes mellitus	C-EO

CDR, clase de recomendación; *NDE,* nivel de evidencia.

Tabla 22-7

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices de la ACCF/AHA para la revascularización de pacientes con enfermedad arterial periférica

CDR	INDICACIÓN	NDE
I	1. En pacientes con ICE, la revascularización debería realizarse cuando sea posible para minimizar la pérdida tisular	B-NR
	2. Una evaluación para opciones de revascularización debería realizarse por un equipo de cuidados multidisciplinar antes de la amputación en pacientes con ICE	C-EO
	3. Los procedimientos intravasculares están recomendados para establecer flujo sanguíneo lineal del pie en pacientes con heridas no curadas o gangrena	B-R
	4. Los procedimientos quirúrgicos están recomendados para establecer el flujo sanguíneo lineal del pie en pacientes con heridas no curadas o gangrena	C-LD
	5. Cuando se realiza cirugía para ICE, la derivación a las arterias poplítea o infrapoplítea (p. ej., tibial, pedia) debe construirse con vena autógena adecuada	A
	6. Los procedimientos intravasculares son efectivos como opción de revascularización en pacientes con claudicación que afecta el estilo de vida y enfermedad oclusiva aortoilíaca hemodinámicamente significativa	A
	7. Cuando se realiza revascularización quirúrgica, se recomienda preferentemente la derivación a la arteria poplítea con vena autógena en vez de con material de injerto protésico	A
IIa	1. La revascularización es una opción terapéutica razonable para pacientes con claudicación que afecta el estilo de vida con inadecuada respuesta al TMDD	A
	2. Los procedimientos intravasculares son razonables como opción de revascularización para pacientes con claudicación que limita el estilo de vida y enfermedad femoropoplítea hemodinámicamente significativa	B-R
	3. Los procedimientos quirúrgicos son razonables como opción de revascularización para pacientes con claudicación que limita el estilo de vida y respuesta inadecuada al TMDD, riesgo perioperatorio aceptable y factores técnicos que sugieran ventajas sobre los procedimientos intravasculares	B-NR
	4. Un abordaje por etapas de los procedimientos intravasculares es razonable en pacientes con dolor isquémico de reposo	C-LD
	5. La evaluación de lesiones características puede ser útil en la selección del abordaje intravascular para ICE	B-R
	6. En pacientes con ICE en los cuales la revascularización intravascular fracasó y no se dispone de una adecuada vena autógena, el material protésico puede ser efectivo para una derivación de las arterias poplítea y tibial por debajo de la rodilla	B-NR
	7. Un abordaje por etapas de los procedimientos quirúrgicos es razonable en pacientes con dolor isquémico de reposo	C-LD
IIb	1. La utilidad de los procedimientos intravasculares como opción de revascularización en pacientes con claudicación debida a enfermedad de arteria infrapoplítea aislada es desconocida	C-LD
	2. El uso de terapia intravascular dirigida por angiosoma puede ser razonable para pacientes con ICE y heridas no curadas o gangrena	B-NR
III	1. Los procedimientos intravasculares *no* deberían realizarse en pacientes con EAP solo para prevenir la progresión a ICE	B-NR
	2. Los procedimientos quirúrgicos *no* deberían realizarse en pacientes con EAP solo para prevenir la progresión a ICE	B-NR
	3. Las derivaciones de arteria femorotibial con injerto de material protésico no deberían ser utilizados para el tratamiento de la claudicación	B-R

CDR, clase de recomendación; *ICE,* isquemia crítica de extremidades; *NDE,* nivel de evidencia; *TMDD,* tratamiento médico dirigido por directrices.

Tabla 22-8

Directrices de la ACCF/AHA para tratamientos de curación de heridas en pacientes con isquemia crítica de extremidades (ICE)

CDR	INDICACIÓN	NDE
I	1. Un equipo de cuidados multidisciplinar debería evaluar y aportar cuidado exhaustivo en	B-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

	pacientes con ICE y pérdida tisular para alcanzar la curación completa de heridas y un pie funcional	NR
	2. En pacientes con ICE, el cuidado de la herida después de revascularización debería realizarse con el objetivo de curación completa de la herida	C-LD
IIb	1. En pacientes con ICE, los dispositivos de compresión neumática intermitente (bomba arterial) pueden considerarse para aumentar la curación de la herida y/o atenuar el dolor isquémico intenso en reposo	B-NR
	2. En pacientes con ICE, la efectividad de la terapia con oxígeno hiperbárico para la curación de heridas es desconocida	C-LD
III	Los prostanoides no están indicados en pacientes con ICE	B-R

CDR, clase de recomendación; *NDE*, nivel de evidencia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Estrategias de revascularización en pacientes con enfermedad arterial periférica

Los procedimientos de revascularización pueden mejorar los síntomas y preservar la viabilidad de la extremidad. Estos procedimientos están clasificados en general en intervenciones intravasculares y reconstrucción quirúrgica, aunque los procedimientos híbridos que consisten de revascularización tanto intravascular como quirúrgica también son realizados. Para determinar el tipo de procedimiento de revascularización, una consideración importante es la localización de la obstrucción, la cual es generalmente categorizada como *inflow,* si abarca la aorta y las arterias ilíacas; *outflow,* si comprende las arterias femorales y poplíteas, o *run-off,* si afecta a las arterias tibiales y peroneas. La decisión de realizar procedimientos intravasculares o quirúrgicos también depende del contexto clínico, las características morfológicas y la distribución de las lesiones estenóticas y oclusivas. Las intervenciones intravasculares pueden ser angioplastia transluminal percutánea (ATP) con dilatación con balón, endoprótesis, aterectomía y trombólisis. Entre los procedimientos quirúrgicos figuran derivación aortobifemoral; endoarterectomía ilíaca; derivación extraanatómica, como la derivación femorofemoral y axilobifemoral, y procedimientos de derivación infrainguinal, como la derivación femoropoplítea y femorotibial. Los procedimientos de derivación infrainguinal generalmente utilizan venas safenas para el injerto de derivación, pero también pueden utilizarse otras venas o material sintético, como el politetrafluoroetileno (PTFE) (**v. tabla 22-7**).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Abordaje de la isquemia aguda de extremidades

Las directrices de la ACCF/AHA expresan que los pacientes con síntomas y signos de isquemia aguda de extremidades deben someterse a evaluación y tratamiento de emergencia para preservar la viabilidad en una extremidad rescatable. Entre las estrategias de revascularización está la trombólisis/trombectomía basada en catéter o en la revascularización quirúrgica. Las consideraciones para determinar el tipo de procedimiento de revascularización indicado para el tratamiento de la isquemia aguda de extremidades abarcan las causas de la oclusión arterial aguda, la duración de tiempo desde la aparición de los síntomas y la gravedad de la isquemia de extremidad (**tabla 22-9**).

Tabla 22-9

Directrices de la ACCF/AHA para el abordaje de pacientes con isquemia aguda de extremidades (IAE)

CDR	INDICACIÓN	NDE
I	1. Los pacientes con IAE deberían ser evaluados de urgencia por un clínico con suficiente experiencia para valorar la viabilidad de la extremidad e implementar el tratamiento apropiado	C-EO
	2. En pacientes con sospecha de IAE, la evaluación clínica inicial debe valorar rápidamente la viabilidad de la extremidad y el potencial rescate y no requiere pruebas de imagen	C-LD
	3. En pacientes con IAE, la anticoagulación sistémica con heparina debería administrarse a menos que existan contraindicaciones	C-EO
	4. En pacientes con IAE, la estrategia de revascularización debería determinarse de acuerdo con los recursos locales y los factores del paciente (p. ej., etiología, grado de isquemia)	C-LD
	5. La trombólisis dirigida por catéter es efectiva en pacientes con IAE y extremidad rescatable	A
	6. La amputación debería realizarse como primer procedimiento en pacientes con extremidad no rescatable	C-LD
	7. Los pacientes con IAE deberían ser monitorizados y tratados (p. ej., fasciotomía) por síndrome compartimental después de una revascularización	C-LD
	8. En pacientes con IAE, debería obtenerse una exhaustiva anamnesis para determinar la causa de trombosis y/o embolia	C-EO
IIa	1. En pacientes con IAE con extremidad rescatable, la trombectomía mecánica percutánea puede ser útil como tratamiento adyuvante de la trombólisis	B-NR
	2. En pacientes con IAE debido a embolia y con extremidad rescatable, la tromboembolectomía quirúrgica puede ser efectiva	C-LD
	3. En pacientes con antecedente de IAE, las pruebas en busca de causas cardiovasculares de tromboembolia pueden ser útiles	C-EO
IIb	La utilidad de la trombólisis con catéter de ultrasonido acelerado en pacientes con IAE con extremidad rescatable es desconocida	C-LD

CDR, clase de recomendación; *NDE*, nivel de evidencia.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Peter Libby, coautor de este capítulo en las ediciones sexta a décima de esta obra, sus contribuciones y tutoría.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

23

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Directrices sobre embarazo y cardiopatía

Candice K. Silversides

Carole A. Warnes

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Principios de tratamiento general

Las directrices de la European Society of Cardiology (ESC) en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo son un conjunto de recomendaciones propias del cuidado de la mujer embarazada con enfermedad cardiovascular.[1] Las recomendaciones generales para consejo preconceptivo, cuidado prenatal y parto en mujeres embarazas con cardiopatías se muestran en la **tabla 23-1**.

Tabla 23-1

Directrices de la European Society of Cardiology en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo: recomendaciones generales para el cuidado de las mujeres embarazadas con cardiopatías

CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA	RECOMENDACIÓN
Consejo preconceptivo		
I	C	La valoración del riesgo y consejo preconceptivo está indicada en todas las mujeres con enfermedad cardiovascular o aórtica congénita o adquirida conocida o sospechada
I	C	El consejo genético debería ser ofrecido a las mujeres con cardiopatía congénita o arritmia congénita, miocardiopatías, enfermedades aórticas o malformación genética asociada a enfermedad cardiovascular
Cuidados durante el embarazo		
I	C	Las pacientes de alto riesgo deberían ser tratadas en centros especializados por un equipo multidisciplinar
I	C	Se debería realizar una ecocardiografía en cualquier paciente embarazada con signos o síntomas cardiovasculares inexplicados o nuevos
IIa	C	Se debería considerar una resonancia magnética (sin gadolinio) si la ecocardiografía es insuficiente para el diagnóstico
IIb	C	Una radiografía de tórax con protección fetal puede considerarse si otros métodos no son exitosos en clarificar la causa de la disnea
IIb	C	El cateterismo cardíaco puede ser considerado con indicaciones muy estrictas, planificación y protección del feto
Parto y alumbramiento		
I	C	Para la prevención de endocarditis infecciosa en el embarazo, deben utilizarse las mismas medidas que en pacientes no embarazadas
I	C	Se recomienda el parto vaginal como primera opción en la mayoría de las pacientes
IIa	C	En pacientes con hipertensión grave, debería considerarse el parto vaginal con analgesia epidural e instrumental de parto electivo
IIa	C	El parto por cesárea debería considerarse por indicaciones obstétricas o en pacientes con dilatación de la aorta ascendente mayor de 45 mm, estenosis aórtica grave, parto prematuro bajo tratamiento anticoagulante oral, síndrome de Eisenmenger o insuficiencia cardíaca grave.
IIb	C	El parto por cesárea puede considerarse en pacientes con síndrome de Marfan y un diámetro aórtico de 40 a 45 mm
III	C	No se recomienda el tratamiento antibiótico profiláctico durante el parto

Modificado de Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:3147-97.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Afecciones cardiovasculares específicas

Cardiopatía congénita en el adulto

Las recomendaciones para el cuidado de la mujer embarazada con cardiopatía congénita están disponible en las directrices del American College of Cardiologists/American Heart Association (ACC/AHA) para el manejo de adultos con cardiopatía congénita,[2] una declaración científica de AHA en el manejo del embarazo con cardiopatía congénita compleja,[3] directrices de ESC en el manejo de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo[1] y la conferencia de consenso de la Canadian Cardiovascular Society en el manejo de adultos con cardiopatías congénitas.[4-6] Estas directrices aportan recomendaciones de embarazo para mujeres con lesiones de cortocircuito simple, valvulopatías congénitas y otras afecciones cardíacas congénitas complejas, incluido el síndrome de Eisenmenger.

Síndrome de Marfan

Las directrices del ACC/AHA/American Association for Thoracic Surgery (AATS) para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad torácica y las directrices de ESC en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo[1] aportan recomendaciones para el cuidado de la mujer embarazada con síndrome de Marfan. Con el propósito de determinar el riesgo del embarazo, se debería realizar un estudio por imagen de toda la aorta (TC/RM) antes del embarazo en pacientes con síndrome de Marfan o cualquier otra patología aórtica conocida. Las mujeres con síndrome de Marfan y dilatación aórtica deberían parir en un centro con disponibilidad de cirugía cardiotorácica.

Se han sugerido diferentes umbrales para el reemplazo aórtico profiláctico en mujeres con síndrome de Marfan. La ESC sugiere que se realice cirugía profiláctica en mujeres con un diámetro aórtico de 4,5 cm o más.[1] Las directrices del ACC/AHA/AATS para el diagnóstico y manejo de pacientes con enfermedad de aorta torácica sugieren que es razonable el reemplazo profiláctico de la raíz aórtica y aorta ascendente si el diámetro es superior a 4 cm.

Valvulopatías

Las directrices del ACC/AHA para el tratamiento de pacientes con valvulopatías aportan recomendaciones para el cuidado de la mujer embarazada con patología de válvulas nativas.[7] Las recomendaciones para mujeres embarazadas con lesiones valvulares estenóticas se muestran en la **tabla 23-2**, y las indicaciones de intervención valvular durante el embarazo se

booksmedicos.org

booksmedicos.org

muestran en la **tabla 23-3**. Están disponibles directrices similares por parte de la ESC.[1]

Tabla 23-2

Directrices del ACC/AHA para el tratamiento de pacientes con valvulopatías: embarazo en mujeres con estenosis de válvulas nativas

CLASE DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	RECOMENDACIONES
I	C	Todas las pacientes con sospecha de estenosis valvular deberían someterse a evaluación clínica y ecocardiografía transtorácica antes del embarazo
I	C	Todas las pacientes con estenosis valvular grave (estadio C y D) deberían someterse a consejo preconceptivo por un cardiólogo experto en el tratamiento de pacientes con valvulopatías durante el embarazo
I	C	Todas las pacientes referidas para una operación de válvula antes del embarazo deberían recibir consejo preconceptivo por un cardiólogo experto en el tratamiento de pacientes con valvulopatías durante el embarazo acerca de los riesgos y beneficios de todas las opciones de intervenciones operatorias, incluidas prótesis mecánica, bioprótesis y reparación valvular
I	C	Las pacientes embarazadas con estenosis valvular grave (estadios C y D) deberían ser monitorizadas en un centro de cuidados terciarios por un equipo valvular *(heart valve team)* de cardiólogos, cirujanos, anestesistas y obstetras con experiencia en el tratamiento de pacientes cardíacos de alto riesgo durante el embarazo
IIa	C	Las pruebas de esfuerzo son razonables en pacientes asintomáticas con estenosis aórtica grave (velocidad aórtica ≥ 4 m/s o gradiente medio de presión ≥ 40 mmHg, estadio C) antes del embarazo
I	C	Debe administrarse anticoagulación a pacientes embarazadas con estenosis mitral y fibrilación auricular a menos que esté contraindicado
IIa	C	El uso de β-bloqueantes requerido para control de frecuencia cardíaca es razonable en pacientes embarazadas con estenosis mitral en ausencia de contraindicación si son tolerados
IIb	C	El uso de diuréticos puede ser razonable en pacientes embarazadas con estenosis mitral y síntomas de insuficiencia cardíaca (estadio D)
III	B	Los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina no deberían administrarse a pacientes embarazadas con estenosis valvular

Tomado de Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:2440-92.

Tabla 23-3

Directrices del ACC/AHA para el manejo de pacientes con valvulopatías: intervenciones valvulares en mujeres embarazadas

CLASE DE	NIVEL DE	RECOMENDACIONES

booksmedicos.org

booksmedicos.org

RECOMENDACIÓN	EVIDENCIA	
I	C	La intervención valvular está recomendada antes del embarazo en pacientes sintomáticas con estenosis aórtica grave (velocidad aórtica ≥ 4 m/s o gradiente medio de presión ≥ 40 mmHg, estadio D)
I	C	La intervención valvular está recomendada antes del embarazo en pacientes sintomáticas con estenosis mitral grave (área valvular mitral ≤ 1,5 cm^2, estadio D)
I	C	La comisurotomía mitral percutánea con balón está recomendada antes del embarazo en pacientes asintomáticas con estenosis mitral grave (área valvular mitral ≤ 1,5 cm^2, estadio C) que presenten morfología valvular favorable para comisurotomía mitral percutánea con balón
IIa	C	La intervención valvular es razonable antes del embarazo en pacientes asintomáticas con estenosis aórtica grave (velocidad aórtica ≥ 4/s o gradiente medio de presión ≥ 40 mmHg, estadio C)
IIa	B	La comisurotomía mitral percutánea con balón es razonable en pacientes embarazadas con estenosis mitral grave (área valvular mitral ≤ 1,5 cm^2, estadio D) con morfología valvular favorable para comisurotomía mitral percutánea con balón que persisten sintomáticas con síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA a pesar del tratamiento médico
IIa	C	La intervención valvular es razonable en pacientes embarazadas con estenosis mitral grave (área valvular mitral ≤ 1,5 cm^2, estadio D) y morfología valvular no favorable para comisurotomía mitral percutánea con balón solo en presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca de clase IV de la NYHA resistentes
IIa	B	La intervención valvular es razonable en pacientes embarazadas con estenosis aórtica grave (gradiente medio de presión ≥ 40 mmHg, estadio D) solo si hay deterioro hemodinámico o síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA
III	C	La operación valvular no debería realizarse en pacientes embarazadas con estenosis valvular en ausencia de síntomas de insuficiencia cardíaca grave

Tomado de Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:2440-92.

Las mujeres con válvulas cardíacas mecánicas se encuentran en alto riesgo de complicaciones durante el embarazo. Un aspecto importante del cuidado de mujeres embarazadas con válvulas mecánicas concierne al tratamiento anticoagulante. No hay consenso universal en el manejo de la anticoagulación para estas mujeres; todas están asociadas a un alto riesgo potencial. Las opciones de anticoagulación comprenden los antagonistas de la vitamina K, la heparina de bajo peso molecular, la heparina no fraccionada o una combinación de antagonistas de vitamina K y heparina. En general, el riesgo materno es menor con los antagonistas de vitamina K y el riesgo fetal es menor con la heparina. Las directrices del ACC/AHA para el tratamiento de pacientes con valvulopatías,[7] las directrices de la ESC para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo[1] y las directrices del American College of Chest Physicians en tratamiento antitrombótico y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

prevención de trombosis[8] proveen recomendaciones para el tratamiento de la anticoagulación en mujeres con válvulas mecánicas durante el embarazo. Las recomendaciones específicas del ACC/AHA se muestran en la **tabla 23-4**. Todas las mujeres con prótesis valvulares cardíacas mecánicas deberían ser atendidas en centros de atención terciaria por un equipo multidisciplinar con experiencia en embarazo y cardiopatías.

Tabla 23-4

Directrices del ACC/AHA para el tratamiento de pacientes con valvulopatías: anticoagulación en mujeres embarazadas con válvulas mecánicas

CLASE DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	RECOMENDACIONES
I	B	La anticoagulación terapéutica con monitorización frecuente está recomendada para todas las pacientes embarazadas con una prótesis mecánica
I	B	La warfarina está recomendada en pacientes embarazadas con prótesis mecánicas para alcanzar un cociente normalizado internacional (INR) terapéutico en el segundo y tercer trimestres
I	C	La discontinuación de la warfarina con iniciación de heparina no fraccionada intravenosa (con tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa] > 2 veces el control) está recomendada antes del parto vaginal planeado en pacientes embarazadas con prótesis mecánicas
I	C	El ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75-100 mg) una vez al día está recomendado en pacientes embarazadas en el segundo y tercer trimestres con prótesis tanto mecánicas como biológicas
IIa	B	La continuación de warfarina durante el primer trimestre es razonable en pacientes embarazadas con una prótesis mecánica si la dosis de warfarina para alcanzar el INR terapéutico es 5 mg/día o inferior después de discutir con la paciente acerca de los riesgos y beneficios
IIa	B	La heparina de bajo peso molecular ajustada a dosis al menos dos veces al día (con un nivel objetivo de anti-Xa de 0,8 a 1,2 U/ml, 4-6 h posdosis) durante el primer trimestre es razonable en pacientes embarazadas con una prótesis mecánica si la dosis de warfarina es superior a 5 mg/día para alcanzar un INR terapéutico
IIa	B	La infusión intravenosa continua de heparina no fraccionada ajustada a dosis (con un TTPa al menos 2 veces el control) durante el primer trimestre es razonable en pacientes embarazadas con una prótesis mecánica si la dosis de warfarina es superior a 5 mg/día para alcanzar un INR terapéutico
IIb	B	La heparina de bajo peso molecular ajustada a dosis al menos dos veces al día (con un nivel objetivo de anti-Xa de 0,8 U/ml, 4-6 h posdosis) durante el primer trimestre puede ser razonable en pacientes embarazadas con una prótesis mecánica si la dosis de warfarina es 5 mg/día o menos para alcanzar un INR terapéutico
IIb	B	La infusión intravenosa continua de heparina no fraccionada (con un TTPa al menos dos veces el control) durante el primer trimestre puede ser razonable en pacientes embarazadas con una prótesis mecánica si la dosis de warfarina es 5 mg/día o menos para alcanzar un INR terapéutico
III	B	La heparina de bajo peso molecular no debería ser administrada a pacientes embarazadas con prótesis mecánicas a menos que los niveles anti-Xa sean monitorizados 4-6 h después de la administración

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tomado de Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:2440-92.

Miocardiopatías

Las directrices para el tratamiento de mujeres embarazadas con miocardiopatías, incluida la miocardiopatía periparto, están disponible en las directrices de la ESC para el manejo de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo.[1] Una cuidadosa valoración preconceptiva es requerida en todas las mujeres con miocardiopatías. Las mujeres con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo se encuentran en alto riesgo de complicaciones durante el embarazo y deberían ser aconsejadas para evitar un embarazo. Las mujeres con insuficiencia cardíaca clínica deberían ser tratadas de manera similar a los estándares para pacientes no embarazadas, con la advertencia de que algunos fármacos para la insuficiencia cardíaca están contraindicados durante el embarazo. La miocardiopatía periparto representa una afección única con potencial de recuperación completa de la función ventricular después de su presentación. El riesgo de complicaciones en embarazos subsiguientes está basado en el grado en el que la función sistólica del ventrículo izquierdo se recupera. El embarazo no está recomendado si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no se normaliza.[1]

Hipertensión

Las directrices para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos hipertensivos en el embarazo han sido publicadas por múltiples sociedades profesionales, incluidos la American Society of Obstetrics and Gynecology,[9] la Society of Obstetrics and Gynecology of Canada,[10] la Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand,[11] el International Committee of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy[12] y la ESC.[1]

Arritmias

En las mujeres embarazadas con inestabilidad debido a una taquiarritmia, la cardioversión o desfibrilación eléctrica está recomendada. El tratamiento antiarrítmico está reservado típicamente para pacientes sintomáticas o aquellas en las que la taquicardia causa compromiso hemodinámico. Las directrices del ACC/AHA/Heart Rhythm Society (HRS) para el tratamiento de pacientes adultos con taquicardia supraventricular[13] y las directrices de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ESC para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo[1] aportan recomendaciones para el manejo de taquicardias supraventriculares en mujeres embarazadas. Las recomendaciones para el manejo de taquicardias supraventriculares en el embarazo se muestran en la **tabla 23-5**. Las directrices de 2006 de la AHA/ACC/ESC incluyen fibrilación auricular en la paciente embarazada.[14] Para mujeres que se encuentran estables, la quinidina o la procainamida pueden ser utilizadas para una cardioversión farmacológica. Se recomienda protección para tromboembolia a lo largo del embarazo y debe ser elegida en relación con la etapa del embarazo.

Tabla 23-5

Directrices del ACC/AHA para el tratamiento de pacientes adultos con taquicardia supraventricular: recomendaciones para el tratamiento en pacientes embarazadas

CLASE DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	RECOMENDACIONES
Recomendaciones para el tratamiento agudo de taquicardia supraventricular (TSV) en pacientes embarazadas		
I	C-LD	Las maniobras vagales están recomendadas para el tratamiento agudo en pacientes embarazadas con TSV
I	C-LD	La adenosina está recomendada para el tratamiento agudo en pacientes embarazadas con TSV
I	C-LD	La cardioversión sincronizada está recomendada para el tratamiento agudo en pacientes embarazadas con TSV hemodinámicamente inestable cuando el tratamiento farmacológico no es efectivo o está contraindicado
IIa	C-LD	El metoprolol o propranolol intravenoso es razonable para el tratamiento agudo en pacientes con TSV cuando la adenosina no es efectiva o está contraindicada
IIb	C-LD	El verapamilo intravenoso puede ser razonable para el tratamiento agudo en pacientes embarazadas con TSV cuando la adenosina y los β-bloqueantes no son efectivos o están contraindicados
IIb	C-LD	La procainamida intravenosa puede ser razonable para el tratamiento agudo en pacientes embarazadas con TSV
IIb	C-LD	La amiodarona intravenosa puede ser considerada para el tratamiento agudo en pacientes embarazadas con TSV potencialmente letal cuando otros tratamientos no son efectivos o están contraindicados
Recomendaciones para el tratamiento continuo de TSV en pacientes embarazadas		
IIa	C-LD	Los siguientes fármacos solos o en combinación pueden ser efectivos para el manejo continuo en pacientes embarazadas con TSV altamente sintomática: Digoxina Flecainida Metoprolol Propafenona Propranolol Sotalol Verapamilo
IIb	C-LD	La ablación con catéter puede ser razonable en pacientes embarazadas con TSV altamente sintomática, recurrente y resistente al tratamiento farmacológico, con esfuerzos para minimizar la exposición a radiación
IIb	C-LD	La amiodarona oral puede ser considerada para el manejo continuo en pacientes embarazadas cuando el tratamiento de TSV altamente sintomáticas y recurrentes es requerido y otros tratamientos no son efectivos o están contraindicados

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Modificado de Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients with Supraventricular Tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2016;67:e27-e115.

Las directrices de la AHA/ACC/ESC para el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de muerte súbita[15] y las directrices de la ESC para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo[1] aportan recomendaciones para el tratamiento de la taquicardia ventricular durante el embarazo. Las mujeres embarazadas con taquicardia ventricular o fibrilación ventricular deberían someterse a cardioversión o desfibrilación eléctrica. En las directrices de la AHA para la reanimación cardiopulmonar y el cuidado cardiovascular de emergencia en situaciones especiales[16] se incluye la parada cardíaca en el embarazo. Hay modificaciones tanto maternas como obstétricas que considerar; sin embargo, en general, las mujeres deberían ser tratadas de acuerdo con los algoritmos estándares de soporte vital básico y soporte vital avanzado. La desfibrilación no debería demorarse, y deberían utilizarse los fármacos y dosis típicas de soporte vital avanzado. Los equipos obstétricos y neonatales deberían prepararse inmediatamente para un posible parto por cesárea de emergencia. Si no hay retorno de la circulación espontánea después de 4 min de esfuerzo de reanimación, los equipos de reanimación deben considerar la realización de un parto por cesárea de emergencia inmediato para mejorar los resultados neonatales.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bibliografía

Cambios hemodinámicos en el embarazo

1. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:3147–3197.

2 Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*. 2008;118:e714–e833.

3. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care Outcomes Research Management of pregnancy in patients with complex Congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(8):e50–e87.
4. Silversides CK, Dore A, Poirier N, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: shunt lesions. *Can J Cardiol*. 2010;26:e70–e79.
5. Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol*. 2010;26:e80–e97.
6. Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: complex congenital cardiac lesions. *Can J Cardiol*. 2010;26:e98–e117.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:2440–2492.
8. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e691S–736S.
9. American College of Obstetrics, Gynecologists and Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122:1122-1131.
10. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences Scholars. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30:S1–S48.
11. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49:242–246.
12. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4:97–104.
13. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:e27–e115.
14. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e257–e354.

15. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e385–e484.
16. Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, et al. Cardiac Arrest in Pregnancy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1747–1773.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Índice de declaraciones

Los siguientes colaboradores han indicado que han tenido una relación que, en el contexto de su participación en la redacción de un capítulo de la undécima edición de *Braunwald. Cardiología en atención primaria,* podría representar para algunas personas un potencial conflicto de intereses, si bien ellos no consideran que haya influido en la redacción de su capítulo. A continuación y tras codificar los tipos de relación, y las instituciones y empresas, se exponen dichas relaciones.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Códigos de relación

A—Opciones sobre acciones o tenencia de bonos en una corporación con fines lucrativos o un plan de pensiones autodirigido
B—Becas de investigación
C—Empleo (a tiempo total o parcial)
D—Propiedad o sociedad
E— Honorarios de consultoría u otra remuneración recibida por el colaborador o su familia directa
F— Puestos no remunerados, como miembros de un consejo, administrador o portavoz público
G—Cobro de derechos de autor
H—«Panel de conferenciantes», incluidas las conferencias de educación médica continuada

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Códigos de instituciones y empresas

001—ABBIVE
002—Abbott Laboratories
003—Abbott Vascular
004—ACC & ABIM
005—Accumetrics
006—Acorda
007—ACRWH
008—Actelion Pharmaceuticals
009—Aegerion
010—Aetna
011—Agile
012—Aire Pharmaceuticals Inc.
013—AliveCor
014—Allegheny General Hospital
015—Allergan
016—Alliance santé Québec (Université Laval)
017—Alnylam
018—Amarin
019—American Academy of Neurology
020—American Board of Internal Medicine
021—American Board of Vascular Medicine
022—American College of Cardiology
023—American College of Cardiology Foundation
024—American Diabetes Association
025—American Genomics
026—American Heart Association
027—American Medical Association
028—American Society of Echocardiography
029—Amgen
030—Anexon
031—Angelmed
032—Annenberg Center for Health Science
033—Aralez Pharmaceuticals
034—Arbor Pharmaceuticals
035—Arena
036—Arineta
037—Astellas
038—AstraZeneca, Inc.
039—AstraZeneca/Bristol Myers Squibb Alliance
040—AtheroGenics, Inc.
041—Audentes

booksmedicos.org

booksmedicos.org

042—Bayer Healthcare
043—Beckman-Coulter
044—Belvoir Publications
045—BG Medicine
046—Bio Control Medical
047—BiO2 Medical
048—Biocardia
049—Biogen Inc.
050—Bioscience Webster
051—Biosite, Inc.
052—Biotronik
053—Biscayne Pharmaceuticals
054—Blue Ox Health Corp.
055—BMRC of Singapore (ATTRact)
056—Boehringer Ingelheim
057—Boston Children's Hospital
058—Boston Clinical Research Institute
059—Boston Heart Diagnostics
060—Boston Scientific Corporation
061—Boston Scientific Inc.
062—Boston VA Research Institute
063—Brahms
064—Bristol Meyers Squibb, Co.
065—Bristol Meyers Squibb, Co. & BMS-Sanofi
066—Bryn Mawr Hospital
067—BTG EKOS
068—Buhlmann Laboratories
069—Bunge
070—Canadian Cardiovascular Society
071—Canadian Institutes of Health Research (CIHR)
072—Canadian Society For Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CanSCMR)
073—Capricor
074—Cardiac Dimensions
075—Cardio DX
076—Cardiokinetics
077—CardioMems Inc.
078—CASIS
079—Catabasis
080—Catherine and Patrick Wldon Donaghue Medical Research Foundation
081—Catheter Robotics
082—Celera
083—Celladon
084—Centers for Medicare and Medicaid Services

booksmedicos.org

booksmedicos.org

085—Centre for Chronic Disease Control (New Delhi India)
086—Centrix
087—Chinese National Center for Cardiovascular Disease
088—Circ HF
089—Circulite
090—Cleerly
091—Columbia University School of Medicine
092—Cook Medical
093—Corassist
094—Cordis Corporation
095—Cornovus
096—Corthera
097—Corvia
098—Corvidia Therapeutics
099—Covance Dr Reddy Laboratory
100—Critical Diagnostics
101—CSL Behring
102—CV Therapeutics, Inc.
103—CVRX
104—CVS Caremark
105—Cytokinetics, Inc.
106—Daiichi Sankyo
107—DalCor Pharmaceuticals
108—Dartmouth
109—DCCT/EDIC
110—DC-Devices
111—Dementi Publishing Co.
112—Department of Defense
113—Deutsche Forschungsgemeinschaft
114—Diabetes Canada
115—Diadexus
116—Drugs for the Heart
117—Dsentara Healthcare (Norfolk VA)
118—DSMB
119—Duke University
120—Eastern Virginia Medical School
121—Edwards Lifesciences
122—Eisai
123—Element Science
124—Eli Lilly and Company
125—Else Kröner/Fresenius Stiftung
126—Elsevier
127—Elysium Health
128—Embla/Natus LLC
129—Emory

booksmedicos.org

booksmedicos.org

130—Encare Biotech
131—Encysive
132—Endologix
133—Esperion
134—Essentialis
135—Ethicon
136—European Union
137—Expert Exchange
138—FAMRI
139—Ferring Pharmaceutical
140—Fondation de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
141—Fonds de la recherche du Québec – Santé (FRQS)
142—Food and Drug Administration
143—Foodminds
144—Forest Labs
145—Garden State AHA
146—Gates Foundation
147—GE Healthcare
148—Gene Dx
149—Genentech
150—General Electric
151—Genfit
152—Genomics PLC
153—Genzyme
154—Gilead Sciences
155—GILEAD Trial
156—Global Organization for EPA and DHA Omega
157—Griffin & Schwartz Scientific Services
158—GSK
159—Haas Avocado Board
160—Harvard Clinical Research Institute
161—HDL
162—Health Science Media
163—Heart Genomics
164—Heart Ware
165—Henry Stewart Talks
166—HMP Communications
167—Hugo (incluido cónyuge)
168—IBM Watson
169—Icon Clinical
170—Idenix
171—ImageCor, LLC
172—Impulse Dynamics
173—Index Venture Management LLP

booksmedicos.org

booksmedicos.org

174—Indiana University School of Medicine
175—Inotek
176—Inspire
177—Instrumentation Laboratory
178—Intarcia
179—Integrated Therapeutics
180—Interleukin Genetics
181—Invitae
182—Ionis Pharmaceuticals
183—Ironwood
184—Janssen
185—Japanese Circ Society
186—Jazz Pharmaceuticals
187—John A Hartford Foundation
188—Johnson & Johnson
189—Kaiser Permanente
190—Konica Minolta
191—Kowa Research Institute
192—Lantheus Medical Imaging
193—Leducq Foundation Scientific Advisory Board
194—Leerink Partners
195—Lexicon
196—LioTriDev LLC
197—Lipimedix
198—Lippincott
199—London School of Hygiene and Tropical Medicine
200—Massachusetts Medical Society, Mayo Press
201—Mayo Clinic
202—Mayo Health Solutions and Industry Partners
203—McGraw Hill
204—Medical University of South Carolina
205—Medicines Company
206—MedImmune
207—Medscape
208—Medtronic Vascular
209—Medtronic, Inc.
210—Menarini International
211—Menarini Trial
212—Merck & Co., Inc.
213—Merck-Schering Plough Corp.
214—Microintervential Devices Inc.
215—Microvascular
216—Millennium Pharmaceuticals
217—miRagen
218—Mitsubishi Tanabe

booksmedicos.org

booksmedicos.org

219—Montreal Heart Institute
220—Myokardia
221—NACCME
222—Nanosphere
223—National Board of Echocardiography
224—National Cancer Institute
225—National Center for Advancing Translational Sciences
226—National Heart, Lung and Blood Institute
227—Nestle
228—Neu Pro
229—New York State
230—New York University
231—NFP
232—NIH
233—NIH/Agency for Healthcare Research and Quality
234—Noble Insights
235—Normal Control
236—Northwestern
237—Northwind
238—NovaCardia
239—Novartis, Inc.
240—Novo Nordisk
241—NuPulseCV
242—Nutrition Impact
243—Nuvelo
244—Oklahoma Foundation for Medical Quality
245—Olatec
246—Omada Health
247—Omicia
248—Orexigen
249—Ortho-Clinical Diagnostics
250—Otsuka Pharmaceuticals
251—Pacific Medical Center
252—Pappas Ventures
253—Path to Improved Risk Stratification
254—Patient Centered Outcomes Research Institute (PCORI)
255—PCNA
256—Peloton
257—Pfizer, Inc.
258—Philips Medical
259—PneumRx/BTG
260—Pollock Institute
261—Population Health Research Institute
262—Portola Pharmaceuticals
263—Poxel

booksmedicos.org

booksmedicos.org

264—Practice Point Communications
265—PriMed
266—Compañías privadas
267—Proctor and Gamble
268—Procyrion
269—Provencio
270—Public Health Foundation of India
271—Pulmonx
272—Quaker Oats
273—Québec Heart and Lung Institute Foundation
274—Quest Diagnostics
275—Radiometer
276—Randox
277—ReCor
278—Regado
279—Regeneron
280—Research Triangle Institute International
281—Resmed Foundation
282—Respicardia
283—Respironics
284—Robert Wood Johnson Foundation
285—Roche Diagnostics
286—RWISE
287—SAB
288—San Bernardino Cardiology Symposium
289—San Therapeutics
290—Sanofi
291—Sanofi-Aventis
292—Sanofi-Regeneron
293—Schering Plough Corp.
294—Scios, Inc.
295—Servier France
296—Shin Poon Pharmaceuticals
297—Shire
298—Siemens
299—Singulex
300—Slack Publications
301—Society for Women's Health Research
302—Society of Chest Pain Centers
303—Sorin Medical
304—Springer
305—St. Jude Medical
306—Stealth Bio Therapeutics
307—Stealth Peptides
308—StemoniX

booksmedicos.org

booksmedicos.org

309—Stratus Consulting
310—Synexus
311—Takeda
312—Teva Pharmaceuticals
313—The Commonwealth Fund
314—The SAFARI
315—Thoratec
316—Topera, Inc.
317—Torrent Pharmaceuticals, India
318—Transgenomic
319—Trevena
320—Unilever North America Scientific Advisory Board
321—United Health
322—United Therapeutics, Inc.
323—Université Laval
324—University Colorado Denver
325—University of Arizona
326—University of California
327—University of Colorado
328—University of Memphis
329—University of Miami
330—University of New Mexico
331—University of Tennessee
332—University of Utah
333—University of Witwatersrand/PRICELESS South Africa
334—UpToDate (Wolters-Kluwer)
335—US Diagnostics Standards
336—VA
337—Valeant
338—Vascular Biogenics
339—Verseon
340—Vertex
341—Vestion, Inc.
342—Veterans Health Administration
343—VHA, Inc.
344—Victor Chang Cardiac Research Institute
345—VivaLink
346—Vox Media
347—WebMD
348—WeillCornell Medicine/NYP
349—Wiley-Blackwell
350—Winston and Strawn LLP
351—WISE CD
352—Wolters/Kluwer
353—WomenHeart

booksmedicos.org

booksmedicos.org

354—Women's Health Congress
355—World Heart Federation
356—Xbiotech Inc.
357—Xoma
358—Yungjin
359—Zafgen
360—Zensun
361—ZOLL

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Colaboradores

Bairey Merz, C. Noel: H-007, H-024, H-033, E-110, H-138, B-139, H-186, H-190, H-202, B-216, E-227, H-231, E-233, B-236, H-237, H-252, H-265, H-266, B-287, H-289, E-292, E-281, H-328, H-327, H-333, B-352, H-354, H-355
Bhatnagar, Aruni: B-232
Bonaca, Marc P.: E-033, B-038, E-038, E-042, B-206, B-212, E-212
Buring, Julie: B-224, B-226
Creager, Mark A.: F-026, C-108, G-126
de Lemos, James A.: E-002, B-002, B-026, E-029, E-249, E-279, B-285, E-285
Després, Jean-Pierre: C-016, F-026, B-071, C-273, C-323
Fleg, Jerome L: C-226, C-232
Genest, Jacques: H-001, B-029, E-029, H-029, H-070, B-124, E-124, B-212, E-212, B-239, E-239, B-257, B-291, E-291, H-291
Gulati, Martha: C-325
Inzucchi, Silvio E.: E-038, E-056, E-106, E-122, E-178, E-184, E-240, E-291
Januzzi, James L., Jr.: B-001, B-029, B-056, B-184, B-239, B-285, B-269, B-299
Larose, Eric: F-026, B-071, F-072, F-114, F-118, B-140, B-141, F-314
Libby, Peter: F-029, F-038, F-040, F-098, F-107, F-133, F-182, F-191, F-206, F-212, B-239, F-239, F-245, F-257, F-292, F-311, F-356
Mann, Douglas L.: E-064, F-217, B-232, E-239
Marx, Nikolaus: E-029, H-029, E-038, H-038, E-042, H-042, B-056, E-056, H-056, E-064, H-106, B-113, B-125, G-126, B-136, E-151, B-209, G-212, G-218, B-219, E-240, G-240, E-255, B-257, B-291, E-291, G-291, G-304, G-310
McGuire, Darren K.: E-038, E-056, E-122, E-124, E-133, E-158, E-184, E-195, E-212, E-213, E-240, E-257, E-291
Morrow, David A.: B-002, E-002, B-029, E-033, B-038, E-042, B-106, B-122, B-158, E-158, B-212, E-212, B-239, E-256, B-257, B-285, E-285, B-311, E-339
Mozaffarian, Dariush: E-038, E-059, E-069, F-127, B-146, E-156, E-159, B-232, E-242, F-246, E-260, G-334
Poirier, Paul: E-002, H-002, F-022, F-026, E-029, H-029, E-038, H-038, E-042, H-042, E-056, H-056, E-064, H-064, F-070, E-124, H-124, E-158, H-158, E-212, H-212, E-240, H-240, E-257, H-257, E-291, H-291, E-295, H-295, E-311, H-311, E-320, H-320, E-337, H-337
Ridker, Paul M.: A-038, E-184, A-191, A-239, A-257, E-292, G-298
Silversides, Candice: E-334
Thompson, Paul D.: A-001, E-018, E-029, E-126, E-133, A-150, A-188, E-191, A-209, E-232, A-267, E-279, E-292

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Victor, Ronald G.: G-126, B-174, B-226, B-232, B-326, G-352
Wenger, Nanette K.: B-017, F-023, F-026, E-029, E-038, B-154, E-154, E-184, E-212, B-226, B-257, B-301
Zipes, Douglas P.: G-126, E-126, C-174, E-266

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Índice alfabético

Los números de página seguidos por *f* indican figuras, y por *t*, tablas

A

Accidente cerebrovascular
  envejecimiento, 188-189
    prevención primaria y secundaria, 189
    problemas relacionados, 189
  hemorrágico, efectos de alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
  hipertensión, 35
  isquémico, efectos de alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), estudio, 8
Ácido(s)
  acetilsalicílico
    intervención, para aumentar el uso idóneo, 14-15
    para prevención primaria, 12-15, 13*f*, 15*t*
  grasos
    monoinsaturados, 105*f*, 108
    poliinsaturados (AGPI), 105*f*, 108-109
      ω-3, 108-109
      ω-3 (aceite de pescado), 105*f*
        en cardiopatía isquémica, 161
        marino eicosapentaenoico (EPA), 27
      ω-6, 108
      saturados, 105*f*, 108
      trans, 105*f*, 109
Acondicionamiento físico en mujeres, enfermedad cardiovascular, 200, 200*f*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Acromegalia e hipertensión, 51
Actividad física, 234
en dislipidemia, 162
en exposiciones ambientales e intervenciones asociadas, 22-24
medidas para su aumento, 24
en mujeres, enfermedad cardiovascular, 200, 200*f*
en obesidad, 122
Acupuntura, 159
en hipertensión, 162
en insuficiencia cardíaca congestiva, 163
Aerosoles
primarios, 147
secundarios, 147
Affordable Care Act (ACA), 30
Afroamericanos
hipertensión, 227, 228*t*
injerto de derivación arterial coronaria, 230
intervenciones coronarias percutáneas, 230
revascularización coronaria con injerto, 230
Alcohol, 107, 111*t*
consumo moderado, 28
Aldosteronismo primario, hipertensión, 48-50
Alimentos, 102-107
lácteos, 104*f*, 106-107, 111*t*
Almidones, 103, 106*f*
Alteración(es)
hormonales, hipertensión, 51
de la reserva de vasodilatación coronaria, 45-46
Ambiente y cardiopatía isquémica, 160
Amenorrea hipotalámica funcional, 201
Americanos de ascendencia asiática
diabetes de tipo 2, 227

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hipertensión, 227
Análogos de la amilina, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Aneurisma de aorta, en el anciano, 188
Angina
microvascular, 206, 206*f*
en mujeres, 204-205, 205*t*
rehabilitación cardíaca, 154-155, 154*f*-155*f*
Angiografía
coronaria en cardiopatía isquémica estable, 271*t*-272*t*
por tomografía computarizada (ATC) en cardiopatía isquémica estable, 267*f*
Angioplastia con balón coronaria transluminal percutánea, rehabilitación cardíaca, 155
Anomalías del ritmo cardíaco, envejecimiento, 183
Antagonistas de la aldosterona, en ICFEr crónica, 180
Anticonceptivos orales
enfermedad cardiovascular, 202
tabaquismo, infarto de miocardio, 200
Antioxidantes, 110
en cardiopatía isquémica, 161
Apnea
obstructiva del sueño (AOS), hipertensión, 39
del sueño, obesidad, 122
Arritmia(s)
estrategias integradoras, 164
en la gestación, 286, 286*t*
en mujeres, 209
supraventriculares, en el anciano, 184
ventriculares, en el anciano, 184-185
desfibriladores automáticos implantables, 185
Arritmogenia, contaminación ambiental, 150
Arroz de levadura roja, en dislipidemia, 163

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Aspart, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Ateroesclerosis acelerada, en deportistas, 240
Aves de corral, 106

B

Bajo peso al nacer, hipertensión, 39
Bases conceptuales de «polipíldora», marcadores de riesgo convencionales e intervenciones asociadas, 15, 16*f*
Bebidas, 107
  edulcoradas con azúcar, 104*f*, 107, 111*t*
Biguanidas, para diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Biomarcadores en insuficiencia cardíaca, indicaciones, 244*t*, 245, 245*f*, 246*t*
Biorretroalimentación, para hipertensión, 162
Bisfenol A, para hipertensión, 162
Bloqueantes de los canales del calcio
  dihidropiridinas, para hipertensión sistémica, 58*t*
  no dihidropiridínicos, para hipertensión sistémica, 58*t*
Bradicardia(s), envejecimiento, 183-185
  arritmias
    supraventriculares, 184
      fibrilación auricular, 184
      taquicardia supraventricular, 184
    ventriculares, 184-185
      desfibriladores automáticos implantables, 185
Bromocriptina, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*

C

Café, 104*f*, 107
Cafeína, hipertensión, 36
Calcificación(es)
  anillo mitral, en el anciano, 182
  de la arteria coronaria (CAC), 20

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Calcio (Ca), 110
Capacidad
de esfuerzo
enfermedad cardiovascular, 200, 200*f*
máximo, 234
de resistencia, 234-235
Captación miocárdica de oxígeno, 154
Cardiología
del deporte, 234-241
capacidad de esfuerzo disminuida, 237-238
cribado, 238
elegibilidad atlética, 239-240
enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, 239
«enzimas cardíacas» elevadas, 240, 240*f*
fibrosis miocárdica, 240
perspectiva histórica, 234
problemas clínicos, enfoque, 237-239
respuesta cardiovascular, 234-235, 235*f*-237*f*
valvulopatía, 239-240
integradora, 159
acupuntura, 159
complementos, 159, 160*t*
elementos, 160*f*
nutrición, 159
terapia mente/cuerpo, 159
Cardiopatía(s)
congénita(s), 226
enfoques integradores del tratamiento de pacientes, 159-164
hipertensiva, patogenia, 45-46, 46*t*
isquémica (CI)
efectos de los alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
envejecimiento, 175

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estratificación del riesgo, 176
presentación, 176
tratamiento, 176-177
específica de cada franja etaria, 28
estable, 278
diagnóstico, 267*f*, 268*f*
angiografía coronaria, 267*f*, 272*t*
electrocardiografía con ejercicio, 267*f*
electrocardiografía en reposo, 267*f*
estudios no invasivos, 267*f*, 271*t*
tomografía computarizada, angiografía coronaria, 267*f*
estratificación del riesgo, 267*f*
evaluación y tratamiento, directrices, 266-278, 269*f*-270*f*
farmacoterapia, 270-272, 274*t*
modificación de factores de riesgo, 269-270, 273*t*
pruebas no invasivas, 267*f*, 271*t*
revascularización, 272, 275*f*, 276*t*-277*t*
seguimiento del paciente, 272, 277*t*
tratamiento, 269-272, 272*t*
antiagregante doble, 272
estrategias integradoras, 159-161
ácidos grasos ω-3, 161
ambiente, 160
antioxidantes, 161
conexión mente/corazón, 160
meditación, 160
multivitaminas, 161
nutrición, 160
taichí, 160
toque sanador, 160
en mujeres, 203-207
diagnóstico, 203-204, 203*f*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

no obstructiva, 206, 206*f*
paradoja, 204
tratamiento, 204-206
en poblaciones heterogéneas, 230-231
Cardioprotección, intervenciones de tratamiento hormonal, 29-30
Cardioversión, indicaciones, 247-250, 249*t*-250*t*
Carga glucémica, 105*f*
Carnes rojas, 104*f*, 106
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estadounidenses, 5
Cereales, 103, 104*f*, 106*f*, 111*t*
Cholesterol Treatment Trialists (CTT), 9
Cintura, como indicador de obesidad, 118
Cirugía
bariátrica, obesidad, 122-124, 123*t*, 124*f*
valvular, en mujeres, 206-207
Coartación de aorta, hipertensión, 50-51
Coenzima Q10
para dislipidemia, 163
para insuficiencia cardíaca congestiva, 163-164
Colesevelam, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Colesterol
de la dieta, 109
de lipoproteínas
de alta densidad
marcadores de riesgo convencionales e intervenciones asociadas, 10-11
medidas para su aumento, 10-11
de baja densidad (C-LDL)
alto, efectos de alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
marcadores de riesgo convencionales e intervenciones asociadas, 8-10, 9*f*
medidas para su reducción, 9-10, 10*f*
Complementos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en cardiopatía isquémica, 161
dietéticos, en exposiciones ambientales e intervenciones asociadas, 27-28
en dislipidemia, 162-163
en hipertensión, 162
en insuficiencia cardíaca congestiva, 163
Comportamiento, relacionado con la dieta, 111-113
estrategias
clínicas (de base individual), 111-113
políticas, 113
nuevas tecnologías, 113
sistemas sanitarios, 113
Compuestos fenólicos, 110
Conexión mente/corazón, para cardiopatía isquémica, 160
Consumo de alcohol
habitual e intenso, 28
moderado, 28
Contaminación ambiental, enfermedad cardiovascular, 147-152
composición, 147-148
contaminación ambiental en el interior y el exterior, 148
contaminantes gaseosos, 147-148
partículas, 147, 148*t*
efectos cardiovasculares, 149-151, 149*f*
arritmogenia, 150
hipertensión, 150-151
infarto de miocardio, 150
insuficiencia cardíaca, 150
exposición laboral, 152
en el exterior, 148
fisiopatología, 151
gestión e intervención, 152
en el interior, 148
mortalidad cardiovascular, 148-149

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Contaminantes gaseosos, 147-148
Control ambulatorio de la presión arterial (CAPA), 42
  indicaciones, 44
Corazón «de deportista», 235, 235*f*
Cribado familiar en cascada, 21
Cuidados
  a largo plazo, para personas de edad avanzada, enfermedad cardiovascular, 195
  paliativos, en el anciano, enfermedad cardiovascular, 195
Cushing, síndrome, hipertensión, 50

D

DASH, dieta, para hipertensión, 161
Decisiones al final de la vida, para personas de edad avanzada, enfermedad cardiovascular, 195
Degludec, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Delirio, en el anciano, 175
Demencia, hipertensión, 46
Department of Health and Human Services (DHHS) de EE. UU., 5-6
Deportistas
  ateroesclerosis acelerada, 240
  cribado previo a la participación, 238
  cuidados cardíacos, problemas que surgen, 240-241
  dolor torácico, 239
  enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, 239
  fibrilación auricular, 240
  fibrosis miocárdica, 240
  hipertrofia ventricular izquierda excéntrica, 235, 237*f*
  idoneidad, 239-240
  miocardiopatía
    no compactada, 240-241
  síncope vasovagal, 239
  troponina cardíaca, 240, 240*f*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

válvula aórtica bicúspide, 239-240
valvulopatía, 239-240
Depresión, ejercicio, 238
Desacondicionamiento, 235, 237*f*
Desfibrilador, en enfermedad cardiovascular en mujeres, 209
Desnervación renal (DNR) basada en catéter, en hipertensión, 37, 38*f*
Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD), ensayo clínico, 20-21
Detemir, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Diabetes mellitus
en el anciano, 191
marcadores convencionales de riesgo e intervenciones asociadas, 12, 12*f*
medidas para reducir el riesgo cardiovascular, 12
en mujeres, enfermedad cardiovascular, 200
número calculado de adultos, 127*f*
tipo, 2
efectos de alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
en poblaciones heterogéneas, 227
Dieta
alcohol, 107, 111*t*
alimentos lácteos, 104*f*, 106-107, 111*t*
almidones, 103, 106*f*
en el anciano, 192
aves de corral, 106
bebidas edulcoradas con azúcar, 104*f*, 107, 111*t*
café, 104*f*, 107
cambios de comportamiento, 111-113
carnes rojas, 104*f*, 106
cereales, 103, 104*f*, 106*f*, 111*t*
en exposiciones ambientales e intervenciones asociadas, 26-27
frutas, 102-103, 104*f*, 111*t*
frutos secos, 102-103, 104*f*, 111*t*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

golosinas, 103, 111*t*
grasas, 108-109
hidratos de carbono, 105*f*, 107-108
hipertensión, 36
huevos, 104*f*, 106
legumbres, 103, 104*f*
patrones, 111, 112*t*-113*t*
pescado, 104*f*, 105-106, 111*t*
reducción de sal y lípidos, 17
té, 104*f*, 107
verduras, 102-103, 104*f*, 111*t*
Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), 8
Digoxina, en ICFEr crónica, 180
Dióxido de carbono espirado, 154
Discapacidad, en el anciano, 174-175, 175*f*
Disección de la aorta
en el anciano, 188
hipertensión, 46
Disfunción
de célula endotelial, hipertensión, 40, 40*f*-41*f*
eréctil, hipertensión, 45
Dislipidemia
en el anciano, 190-191, 190*t*
aterógena, efectos de los alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
estrategias integradoras, 162-163
actividad física, 162
arroz de levadura roja, 163
coenzima Q10, 163
estanoles, 162
esteroles, 162
fibra de la dieta, 162
intolerancia a estatinas, 162

booksmedicos.org

booksmedicos.org

nutrición, 162
probióticos, 163
en mujeres, enfermedad cardiovascular, 200
Diuréticos
en ICFEr crónica, 180
tiacídicos, en hipertensión sistémica, 58*t*
Dolor torácico, en deportistas, 239
Dominios geriátricos pertinentes, en cuidados cardiovasculares, 171-175, 172*t*
delirio, 175
discapacidad, 174-175, 175*f*
fragilidad, 173-174
morbilidad, 171-172, 171*f*
polimedicación, 172-173, 174*t*
relevancia, 175, 176*f*

E

Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research (EISNER), ensayo clínico, 20-21
Eclampsia, enfermedad cardiovascular en mujeres, 201
Edad/envejecimiento
afección cardiovascular específica, 175-189
accidente cerebrovascular, 188-189
aneurisma de aorta abdominal, 188
anomalías del ritmo cardíaco, 183
bradicardias, 183-185
cardiopatía isquémica, 175
disección aórtica, 188
enfermedad
arterial periférica de las extremidades inferiores, 186-188
cerebrovascular, 188-189
tromboembólica venosa, 185
insuficiencia cardíaca, 178-181

booksmedicos.org

booksmedicos.org

síncope, 186
síndromes coronarios agudos, 177-178
valvulopatías, 181-183
definición, 167
estructura y función cardiovascular, cambios relacionados, 168-171, 168*f*
con el ejercicio, 170-171, 171*f*
función cardíaca en reposo, 169-170, 170*t*
vascularización, 168-169, 169*f*
ventricular izquierda, 169
obesidad visceral, 121
Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, obesidad visceral, 121
Ejercicio(s)/esfuerzo, 234-241
aerobio
capacidad, cambios relacionados con la edad, 170-171, 171*f*
en hipertensión, 161
capacidad disminuida, 237-238
cribado, 238
directrices, 14
efectos, 235, 238*f*
de las cardiopatías, 154
fisiología, 153-154
en miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho, 241
en obesidad, 122
respiratorios, para hipertensión, 161
respuesta cardiovascular, cambios asociados a la edad, 170-171, 171*f*
riesgos cardiovasculares, 235-237
Electrocardiografía (ECG), en cardiopatía isquémica estable
ejercicio, 267*f*
reposo, 267*f*
Embolia, en el anciano, 189
Endocarditis, en el anciano, 183
Enfermedad(es)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

arterial
coronaria, rehabilitación cardíaca, 155
periférica (EAP), 282
antecedentes vasculares, 278, 279*t*
directrices, 278-282
estrategias de revascularización, 280-282, 281t
exploración física, 278, 279*t*
en mujeres, 207
seguimiento longitudinal, 279*t*
tratamiento, farmacoterapia, 279-280, 280*t*-281*t*
autoinmune, enfermedad cardiovascular en mujeres, 201
cardiometabólica, obesidad, 117-118, 118f
cardiovascular (ECV)
en el anciano, 167-198
ateroesclerótica (ECVA), deportistas, 239
contaminación ambiental, 147-152
composición, 147-148
contaminantes gaseosos, 147-148
en el interior y el exterior, 148
partículas, 147, 148*t*
efectos, 149-151, 149*f*
arritmogenia, 150
hipertensión, 150-151
infarto de miocardio, 150
insuficiencia cardíaca, 150
exposición laboral, 152
fisiopatología, 151
mortalidad, 148-149
tratamiento e intervención, 152
diferencias sexuales, de género y genéticas, 199
disparidades de grupo, investigación científica emergente, 232
estrés, en mujeres y diabetes gestacional, 201

booksmedicos.org

booksmedicos.org

nutrición, 102-116, 103f
en otros grupos de población, 228
en poblaciones heterogéneas, 227-233
epidemiología, 227-228
tratamiento, 228-232
prevención primaria, marcadores de riesgo, 1-34
ácido acetilsalicílico, 12-15, 13*f*, 15*t*
alternativa basada en pruebas, 2, 3*f*
epidemiología emergente y pruebas de ensayos clínicos con asignación aleatoria, 2-3, 3*f*
exposiciones ambientales e intervenciones asociadas, 22-30
marcadores de riesgo
convencionales e intervenciones asociadas, 3-15
no convencionales e intervenciones asociadas, 15-22
repensar los abordajes centrales, 1-2
en varios grupos étnicos y raciales, 227, 228*f*
cerebrovascular
envejecimiento, 188-189
hipertensión, 46
de los grandes vasos, hipertensión, 46
pulmonares, fibrilación auricular, 251*t*-252*t*, 253
renal
aguda, hipertensión, 46-47
ajustes farmacológicos, hipertensión, 47
crónica, hipertensión, 46
parenquimatosa, hipertensión, 46
suprarrenal, hipertensión, 48-50
Enfoque exhaustivo del estilo de vida, para arritmias, 164
Equilibrio energético, 110-111
Esperanza de vida del anciano, enfermedad cardiovascular, 194
Espesor de la íntima y la media de la carótida primitiva (EIMCP), 20
«Espiral diagnóstica», 238

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Estanoles, en dislipidemia, 162
Estatinas, en dislipidemia, 162
Estenosis
  aórtica (AS), en el anciano, 181-182
  mitral (EM), en el anciano, 182
Esteroles, en dislipidemia, 162
Estimulación del barorreceptor, en hipertensión, 38*f*
Estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular, 44-46, 45*t*
  métodos de mejora, 45
Estrés, obesidad, 122
Estudio directo de la placa por imagen, marcadores de riesgo no convencionales e intervenciones asociadas, 20-21, 21*f*
European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), 1
Exposición
  ambiental, intervenciones asociadas, 22-30
    actividad física, 22-24
    complementos dietéticos, 27-28
    consumo moderado de alcohol, 28
    dieta, 26-27
    factores de riesgo múltiples y comunitarios, 30, 31*f*
    obesidad y pérdida de peso, 24-26
    tratamiento hormonal posmenopáusico, 28-30
  laboral, a la contaminación ambiental, 152
Extremidades inferiores, en el anciano, 186-188

F

Farmacogenética, 22
  bloqueantes del receptor β-adrenérgico (β-bloqueantes), en ICFEr crónica, 180
Farmacoterapia, obesidad, 122, 123*t*
Feocromocitoma, hipertensión, 50, 50*t*
Fibra
  de la dieta, 105*f*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en dislipidemia, 162
Fibrilación auricular (FA), en el anciano, 184
complicaciones tromboembólicas, 247, 248t-249t
en deportistas, 240
efectos de la alimentación y nutrición, 112*t*-113*t*
en enfermedades pulmonares, 251*t*-252*t*, 253
en la gestación, 251t-252t, 253
en hipertiroidismo, 251*t*-252*t*, 253
en infarto de miocardio, 251*t*-252*t*
en miocardiopatía hipertrófica, 251*t*-252*t*, 253
postoperatoria, 251-253, 251*t*-252*t*
en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, 251*t*-252*t*, 253
tratamiento, 247-253
cardioversión, 247-250, 249*t*-250*t*
control farmacológico de la frecuencia, 247, 248*t*
Fick, ecuación, 153-154
Filipinos, hipertensión, 227
Fragilidad, en el anciano, 173-174
Frutas, 102-103, 104*f*, 111*t*
Frutos secos, 103, 104*f*, 111*t*
Función cardíaca, cambios asociados con la edad
durante el ejercicio, 171
en reposo, 169-170, 170*t*

G

Gasto cardíaco, ejercicio, 234
Genética, obesidad visceral, 121
Gerontología, 189-192
Gestación
anticoagulación, 285*t*
arritmias, 286, 286*t*
cardiopatía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

congénita, 225
directrices, 226-286
principios generales de tratamiento, 226, 284*t*
fibrilación auricular, 251*t*-252*t*, 253
hipertensión, 226
pulmonar, 218
infarto de miocardio asociado, 222-223, 223*f*
insuficiencia mitral y aórtica, 219
intervenciones y cirugía, 215
lesiones con derivación, 216-217
miocardiopatía, 226
prótesis mecánicas, 285*t*
valvulopatía, 226, 284*t*-285*t*
Glulisina, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Golosinas, 103, 111*t*
Grasas, 108-109
totales, 105*f*, 108

H

The Health Consequences of Smoking, 3
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-3), 8, 8*f*
Hemorragia, en el anciano, 189
Hidratos de carbono, 105*f*, 107-108
Hiperaldosteronismo, hipertensión, 49
Hiperparatiroidismo, hipertensión, 51
Hipertensión
acromegalia, 51
en el anciano
pulmonar, 181
tratamiento, 190
aneurismas de aorta abdominal, 46
apnea obstructiva del sueño como causa, 39

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de bata blanca, 42-43
cafeína, 36
cardiopatía, patogenia, 45-46, 46*t*
causas suprarrenales y otras causas, 48-50
cirugía no cardíaca, 103
contaminación ambiental, 150-151
contribuciones genéticas, 39
definición, 35, 36*f*
demencia, 46
determinantes del comportamiento, 36
diastólica, en mediana edad, 37
disección aórtica, 46
disfunción eréctil, 45
efectos de alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
enfermedad
  cardiovascular en mujeres, 200
  de órganos diana, evaluación, 45
  renal aguda, 46-47
enmascarada, 43-44, 44*f*
estadios de la presión arterial, 43*t*
estrategias integradoras, 162
  acupuntura, 162
  bisfenol A, 162
  dieta DASH, 161
  ejercicio
    aerobio, 161
    respiratorio, 161
  magnesio, 162
  meditación, 162
  nitratos, 161
  potasio, 161
  probióticos, 162

booksmedicos.org

booksmedicos.org

retroalimentación, 162
estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular, 44-46
evaluación inicial, 42-48
evaluación del daño de órganos diana, 45
para formas identificables, 46-48, 47*t*
mediciones de presión arterial, 42-44
formas
mendelianas, 49-50, 49*f*
secundarias, 46-48, 47*t*
gestacional, 226
enfermedad cardiovascular en mujeres, 201
hiperparatiroidismo, 51
hipotiroidismo, 51
inducida por mineralocorticoides, 48-50, 49*f*, 49*t*
ingesta de sodio, 36
marcadores de riesgo convencionales e intervenciones asociadas, 6-8, 6*f*-7*f*
mecanismos
de la hipertensión primaria (esencial), 37-41
hormonales, 40-41, 42*f*
nerviosos, 37-39, 38*f*-39*f*
renales, 39
vasculares, 39-40
natriuresis por presión, reinicio, 39
pacientes de hemodiálisis, 47
perspectiva, 35-37
peso bajo al nacer, 39
en poblaciones heterogéneas, 227, 228*t*, 229*f*-230*f*
tratamiento, 228-231, 231*t*
presión diferencial, 7
prevalencia, 35
pulmonar (HP), en el anciano, 181
relacionada con la obesidad, 39

booksmedicos.org

booksmedicos.org

renovascular, 47-48, 48*f*, 48*t*
riesgo de enfermedad arterial coronaria, 35, 36*f*
sistema renina-angiotensina-aldosterona, 40-41, 41*f*-42*f*
sistólica, en adolescentes y adultos jóvenes, 37
subtipos hemodinámicos, 37
trasplante renal, 47
trastorno inmunológico, 41, 43*f*
tratamiento, estimulación del barorreceptor carotídeo, 38*f*
tumores secretores de renina, 48
variación geográfica, 36*f*
Hipertiroidismo, fibrilación auricular, 251*t*-252*t*, 253
Hipertrofia con sobrecarga de presión, 45, 46*f*
Hipótesis de ácidos grasos libres portales, obesidad visceral, 119-120
Hipotiroidismo, hipertensión, 51
Homocisteína, marcadores de riesgo no convencionales e intervenciones asociadas, 20
Huevos, 104*f*, 106

I

Inactividad física, en el anciano, 191-192
Índice glucémico, 105*f*
Infarto de miocardio (IM)
agudo, 251, 251*t*-252*t*
contaminación ambiental, 150
elevación del segmento ST (IMEST), revascularización, 177
Inflamación
biomarcadores, marcadores de riesgo no convencionales e intervenciones asociadas, 18-19
medidas para reducir marcadores alternativos, 19
sistémica, efectos de alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
Inhibidor(es)
de la enzima conversora de la angiotensiona, en ICFEr crónica, 180
de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, 1

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Injerto de derivación arterial coronaria (IDAC)
en mujeres, 206-207
para poblaciones heterogéneas, 230
Inmunidad en hipertensión, 43*f*
Instituciones asistidas, para personas de edad avanzada, enfermedad cardiovascular, 195
Insuficiencia
en el anciano, 182
aórtica, 182
mitral, 182-183
cardíaca (IC), 45-46
congestiva, estrategias integradoras, 163
acupuntura, 163
coenzima Q10, 163-164
nutrición y estilo de vida, 163
optimismo, 163
taichí, 163
crónica con fracción de eyección reducida (ICFEr), 170
farmacoterapia, 179-180
opciones no médicas, 180
efectos de alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
envejecimiento, 178-181
diagnóstico, 178-179
epidemiología, 178, 178t
farmacoterapia de la ICFEp crónica, 181
fisiopatología, 178
hipertensión pulmonar, 181
insuficiencia cardíaca crónica con ICFEr
farmacoterapia, 179-180
opciones no médicas, 180
manejo del estilo de vida, 179
evaluación inicial del paciente, 243-246

booksmedicos.org

booksmedicos.org

directrices de ACC/AHA, 243-245, 244*t*
con fracción de eyección preservada (ICFEp)
crónica, 169-170
farmacoterapia, 181
en mujeres, 207-209, 207*f*
diagnóstico, 208
tratamiento, 208
poblaciones heterogéneas, tratamiento, 231-232, 232*f*
rehabilitación cardíaca, 155-156, 155*f*-156*f*
mitral (IMi), en el anciano, 182-183
Intervención(es)
estudios de pérdida de peso, 26
exposiciones ambientales, 22-30
marcadores de riesgo
convencionales, 3-15
no convencionales, 15-22
para poblaciones heterogéneas, 230
tratamiento hormonal para cardioprotección, 29-30
Isquemia
aguda de una extremidad (IAE), tratamiento, 282, 282*t*
miocárdica, en mujeres, 203-207

K

Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), 29

L

Latinoamericanos
diabetes de tipo, 2, 227
hipertensión, 227
intervenciones coronarias percutáneas, 230
revascularización coronaria con injerto, 230
Latinos, hipertensión, 227

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Legumbres, 103, 104*f*

Lesión cerebral isquémica, en el anciano, 189

Linagliptina, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*

Lípidos

alta densidad, en mujeres, 200

alternativos, marcadores de riesgo convencionales e intervenciones asociadas, 11

Lipoproteína(a), marcadores de riesgo no convencionales e intervenciones asociadas, 19-20

Lispro, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*

M

Macronutrientes, 107-109

Magnesio, 110

en hipertensión, 162

Marcadores genéticos, de riesgo cardiovascular, 21-22, 22*f*-23*f*

convencionales, e intervenciones asociadas, 3-15

ácido acetilsalicílico para prevención primaria, 12-15, 13*f*, 15*t*

bases conceptuales, de «polipíldora», 15, 16*f*

colesterol de lipoproteínas

de alta densidad, 10-11

de baja densidad, 8-10, 9*f*, 16*f*-17*f*

diabetes, 12, 12*f*

hipertensión, 6-8, 6*f*-7*f*

resistencia a la insulina, 12, 12*f*

síndrome metabólico, 12, 12*f*

tabaquismo, 3-6, 4*f*

triglicéridos, 11

no convencionales, e intervenciones asociadas, 15-22

estudio directo de la placa por imagen, 20-21, 21*f*

lipoproteína(a), 19-20

marcadores genéticos del riesgo cardiovascular, 21-22, 22*f*-23*f*

proteína C reactiva de alta sensibilidad, 15-19

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Marcapasos del barorreceptor carotídeo, 38*f*
Marfan, síndrome, gestación, 226
Medicina basada en pruebas, para la prevención de la enfermedad cardiovascular, 2, 3*f*
Medida(s)
  para aumentar
    la actividad física, 24
    el colesterol HDL, 10-11
    el uso idóneo de ácido acetilsalicílico, 14-15
  basadas en el estudio de imágenes vasculares, 20-21
  polivalentes para dejar el tabaco, 5
  de prevención basada en el genotipo, 22, 24*f*
  para reducir
    el colesterol LDL, 9-10, 10*f*
    la concentración de triglicéridos, 11
    la homocisteína, 20
    la lipoproteína(a), 19-20
    marcadores alternativos de inflamación, 19
    la presión arterial, 7-8
Meditación
  en cardiopatía isquémica, 160
  en hipertensión, 162
Meglitinidas, en manejo de la glucosa, 132*t*-133*t*
Metileno tetrahidrofolato reductasa *(MTHFR)*, gen, 20
Micronutrientes, 109-110
Miglitol, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Miocardiopatía
  arritmógena ventricular derecha, ejercicio, 241
  gestación, 226
  hipertrófica, fibrilación auricular, 251*t*-252*t*, 253
  no compactada, en deportistas, 240-241
  periparto, 208

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en mujeres, 208
de *takotsubo*, en mujeres, 206
Modificación del estilo de vida
en insuficiencia cardíaca congestiva, 163
en obesidad visceral, 121
Monitorización de la presión arterial en el domicilio (AMPA), 42
Morbilidad, en el anciano, 171-172, 171*f*
Mortalidad relacionada con enfermedad cardiovascular, contaminación ambiental, 148-149
Muerte
en mujeres, 209
relacionada con el esfuerzo, 235-236
Mujeres
angina, 204-205, 205*t*
arritmias, 209
cardiopatía isquémica, 203-207
diagnóstico, 203-204, 203*f*
no obstructiva, 206, 206*f*
paradoja, 204
tratamiento, 204-206
cirugía valvular, 206-207
enfermedad
arterial periférica, 207
cardiovascular, 199-211
actividad y acondicionamiento físico, 200, 200*f*
amenorrea hipotalámica funcional, 201
antecedentes familiares, 199
diabetes, 200
gestacional, 201
dislipidemia, 200
eclampsia, preeclampsia, e hipertensión asociada a la gestación, 201
edad, 199

booksmedicos.org

booksmedicos.org

enfermedad autoinmune, 201
factores de riesgo, 199-202
hipertensión, 200
obesidad, 201
prevención, 209
proteína C reactiva de alta sensibilidad, 201
síndrome
metabólico, 201
de ovario poliquístico, 201
tabaquismo, 200
tratamiento del cáncer de mama, 202
valoración de los riesgos, 202, 202*f*
insuficiencia cardíaca, 207-209, 207*f*
diagnóstico, 208
tratamiento, 208
miocardiopatía de *takotsubo*, 206
muerte súbita cardíaca, 209
revascularización coronaria con injerto, 206-207
síndrome
coronario agudo, 204-205, 205*t*
X cardíaco, 206, 206*f*
trasplante cardíaco, 208-209
Multivitaminas, para cardiopatía isquémica, 161

N

Nateglinida, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Natriuresis por presión, reajuste, 39
Nitratos, en hipertensión, 161
NPH humana, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Nucleación, 147
Nutrición
en cardiología integradora, 159

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en cardiopatía isquémica, 160
en dislipidemia, 162
en enfermedades
cardiovasculares, 102-116, 103*f*
metabólicas, 102-116, 103*f*
en insuficiencia cardíaca congestiva, 163
en obesidad, 122, 123*t*

O

Obesidad, 117-125
en el anciano, 192
cirugía bariátrica, 122-124, 123*t*, 124*f*
definición tradicional, 117, 118*f*
efectos de alimentos y nutrientes, 112*t*-113*t*
enfermedad cardiometabólica, 117, 118*f*
en exposiciones ambientales e intervenciones asociadas, 24-26
hipertensión, 39
manejo clínico, 122
actividad física y ejercicio, 122
factores nutricionales, 122, 123*t*
farmacoterapia, 122, 123*t*
sueño y gestión del estrés, 122
en mujeres, enfermedad cardiovascular, 201
valoración del riesgo, 118, 119*f*, 119*t*
visceral, 119-122
factores clave asociados, 121
edad y sexo, 121
eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y sistema opiáceo endógeno, 121
estilo de vida, 121
etnia, 121
fármacos, 121, 121*t*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

genética, 121
hormonas sexuales, 121
herramientas clínicas para la identificación de los pacientes, 121-122
marcador de depósitos ectópicos de grasas, 119-122
hipótesis de portal de ácidos grasos libres, 119-120
tejido adiposo visceral como órgano endocrino, 120, 120*f*
Optimismo, para insuficiencia cardíaca congestiva, 163
Órgano endocrino, tejido adiposo visceral, 120, 120*f*
Oxígeno
captación miocárdica, 154
consumo máximo, 153-154
esfuerzo, 234

P

Pacientes de edad avanzada
enfermedad cardiovascular, 167-198
accidente cerebrovascular, 188-189
aneurisma de aorta abdominal, 188
anomalías del ritmo cardíaco, 183
bradicardias, 183-185
cardiopatía isquémica, 175
cirugía no cardíaca y consideraciones de tratamiento perioperatorio, 192-193, 193*t*
disección aórtica, 188
enfermedad
arterial periférica de las extremidades inferiores, 186-188
cerebrovascular, 188-189
tromboembólica venosa, 185
gerontología, 189-192
insuficiencia cardíaca, 178-181
preceptos diferenciales de los cuidados centrados en el paciente, 193-195
cumplimiento, 194-195

booksmedicos.org

booksmedicos.org

diagnóstico, 194
tratamiento y coordinación de los cuidados, 194
valoración del riesgo, 194
de hemodiálisis, hipertensión, 47
hipertensión sistólica aislada, 37, 38*f*
prevención, 189-192
síncope, 186
síndromes coronarios agudos, 177-178
valvulopatía, 18
Paraganglioma, hipertensión, 50
Partículas, 147, 148*t*
efectos cardiovasculares, 149*f*
finas, 147
primarias, 147
secundarias, 147
ultrafinas (PUF), 147
Péptido natriurético cerebral (BNP) de tipo B, en enfermedad cardiovascular de mujeres, 208
Pérdida de peso
estudios intervencionistas, 26
en exposiciones ambientales e intervenciones asociadas, 24-26
Pescado, 104*f*, 105-106, 111*t*
Población LGBT, enfermedad cardiovascular, 228
Polimedicación, en el anciano, 172-173, 174*t*
«Polipíldora», bases conceptuales, marcadores de riesgo convencionales e intervenciones asociadas, 15, 16*f*
Potasio
de la dieta, 105*f*, 110
en hipertensión, 161
Pramlintida, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Preeclampsia, enfermedad cardiovascular en mujeres, 201
Prehipertensión, 6, 35, 43*t*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Premezclada, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Prescripción de actividad física, en el anciano, 192
Presión
aórtica central, tonometría del pulso, 45
arterial
auscultatoria convencional en consulta, 42
automatizada en la consulta, 42
en consulta automática (PACA), 42
control ambulatorio, 42
determinantes
de comportamiento, 36
genéticos, 36-37, 37*f*
diastólica, 43*t*
medición, 42-44, 43*f*, 43*t*
hipertensión
de bata blanca, 44*f*
enmascarada, 43-44
reducción, medidas, 7-8
sistólica, 43*t*
variación geográfica, 36*f*
visita a visita, 45
Probióticos
para dislipidemia, 163
para hipertensión, 162
Programas de intervención
comunitaria, en exposiciones ambientales e intervenciones asociadas, 30, 31*f*
sobre múltiples factores de riesgo e intervenciones asociadas, 30, 31*f*
Prorrenina, en hipertensión, 41
Proteína(s), 109
Proteína C reactiva de alta sensibilidad (CRPas), 81-82, 15-19, 16*f*-17*f*
enfermedad cardiovascular en mujeres, 201

booksmedicos.org

booksmedicos.org

marcadores de riesgo no convencionales e intervenciones asociadas, 15-19, 16*f*-17*f*
intervenciones para la prevención primaria en pacientes con elevación, 17-18, 18*f*
Prótesis mecánica, gestación, 285*t*
Prueba(s)
de ensayos clínicos con asignación aleatoria
de enfermedad cardiovascular, 2-3
epidemiología emergente, 2-3, 3*f*
de esfuerzo
electrocardiograma, en cardiopatía isquémica estable, 267*f*
en mujeres, cardiopatía isquémica, 204

R

Raza/etnia, obesidad visceral, 121
Rehabilitación cardíaca
en el anciano, 192
para síndromes coronarios agudos, 178
basada en ejercicios, 153-158
para angina de pecho, 154-155, 154*f*-155*f*
tras angioplastia coronaria transluminal percutánea, 155
captación
máxima de oxígeno, 153-154
miocárdica de oxígeno, 154
cobertura
de personal, 157
del seguro, 157
componentes, 157
diseño e implementación, 157
para enfermedad arterial coronaria, 155
entrenamiento sin supervisión, 157
estructura del programa, 156-157
para insuficiencia cardíaca, 155-156, 155*f*-156*f*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

perspectiva(s)
futuras, 158
histórica, 153
principios, 153-154
programas, 156-157
rendimiento del ejercicio, 154
retos actuales, 158
umbral ventilatorio, 154
Reiki, 159
Repaglinida, en diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Revascularización, en cardiopatía isquémica estable, 272, 275*f*, 276*t*-277*t*
Riesgo cardiovascular, marcadores genéticos, 21-22, 22*f*-23*f*
Ritmo sinusal, mantenimiento, 250-251, 251*t*

S

Sacubitrilo-valsartán, combinación, para ICFEr crónica, 180
Secuestradores de ácidos biliares, para diabetes mellitus, 132*t*-133*t*
Semillas, 104*f*
Sensación de curación
en cardiología integradora, 159
para cardiopatía isquémica, 160
Sexo, obesidad visceral, 121
Simpaticolíticos centrales, en hipertensión sistémica, 62
Síncope
en el anciano, 186
de mecanismo, en deportistas, 239
vasovagal, en deportistas, 239
Síndrome(s)
cardíaco X, 206, 206*f*
coronario(s)
agudo(s) (SCA)
en ancianos, 177-178

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en mujeres, 204-205, 205*t*
sin elevación del ST (SCA-SEST), revascularización, 177
metabólico, 12
marcadores de riesgo convencionales e intervenciones asociadas, 12, 12*f*
en mujeres, enfermedad cardiovascular, 201
del ovario poliquístico, enfermedad cardiovascular en mujeres, 201
Sistema
opiáceo endógeno, obesidad visceral, 121
renina-angiotensina-aldosterona, 40-41, 41*f*-42*f*
Sobreentrenamiento, 238
Sodio de la dieta, 105*f*, 109-110
Soplos pulmonares, 238
Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), 8

T

Tabaco, consumo, *Véase también* Tabaquismo
en el anciano, 191
Tabaquismo
abstinencia, intervenciones, 4-6, 5*f*
marcadores de riesgo convencionales e intervenciones asociadas, 3-8, 4*f*
en mujeres, enfermedad cardiovascular, 200
Taichí
para cardiopatía isquémica, 160
para insuficiencia cardíaca congestiva, 163
Takotsubo, miocardiopatía, en mujeres, 206
Taquicardia supraventricular (TSV), en el anciano, 184
Tasa de trabajo
externa, 234
interna, 234
Té, 104*f*, 107
Tejido adiposo
obesidad, 119

booksmedicos.org

booksmedicos.org

visceral, como órgano endocrino, 120, 120*f*
Telesalud, para personas de edad avanzada, enfermedad cardiovascular, 195
Terapia(s)
de disminución de lípidos, 94*t*
mente/cuerpo, 159
de resincronización cardíaca (TRC), 208
Tomografía, estudio directo de la placa por imagen, 20-20
Tonometría del pulso, para presión aórtica central, 45
Trasplante
cardíaco, en mujeres, 208-209
renal, 47
hipertensión, 47
Trastornos metabólicos, nutrición, 102-116, 103*f*
Tratamiento
anticoagulante, en la gestación, 285*t*
farmacológico, en obesidad visceral, 121, 121*t*
hormonal
posmenopáusico
enfermedad cardiovascular, 202
en exposiciones ambientales e intervenciones asociadas, 28-30
sexual, obesidad visceral, 121
Triglicéridos, marcadores de riesgo convencionales e intervenciones asociadas, 11
Tromboembolia, asociada a fibrilación auricular, 247, 248*t*-249*t*
Trombosis, en el anciano, 189
Trombosis/tromboembolia venosa, en el anciano, 185
Troponina I, en deportistas, 240, 240*f*
Troponina T, en deportistas, 240, 240*f*
Tumor(es)
de mama, tratamiento, enfermedad cardiovascular en mujeres, 202
secretores de renina, hipertensión, 48

booksmedicos.org

booksmedicos.org

U

Umbral ventilatorio, 154

V

Válvula aórtica bicúspide (VAB), deportistas, 239-240

Valvulopatía(s)

en deportistas, 239-240

envejecimiento, 181-183

calcificación del anillo mitral, 182

endocarditis, 183

estenosis

aórtica, 181-182

mitral, 182

insuficiencia

aórtica, 182

mitral, 182-183

en la gestación, 226, 284*t*-285*t*

Variabilidad de la presión arterial entre consultas, 45

Vasos, cambios relacionados con la edad, 168-169, 169*f*

Ventrículo izquierdo, cambios asociados con la edad

en composición y masa, 169

en espesor, tamaño de la cavidad, y forma, 169

Verduras, 102-103, 104*f*, 111*t*

VIRGO, sistema de clasificación, en pacientes con infarto de miocardio, 205*t*

Vitamina D, 110

Vitaminas antioxidantes, 110

W

Wolff-Parkinson-White (WPW), síndrome, fibrilación auricular, 251*t*-252*t*, 253

Y

Yoga, 164

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Index

Portada 2
Índice de capítulos 4
Página de créditos 12
Dedicatoria 14
Presentación a la undécima edición en lengua española 15
Agradecimientos 16
Colaboradores 17
Parte I: Cardiología Preventiva 23
1: Marcadores de riesgo y prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares 24
Medidas básicas para revisar la prevención primaria 26
¿Qué funciona y en quién? Una alternativa simple basada en la evidencia para prevenir las enfermedades cardiovasculares 29
Fusión de la evidencia epidemiológica y de los estudios aleatorizados: ¿por qué se miden los factores de riesgo? 32
Marcadores convencionales de riesgo e intervenciones asociadas 35
Marcadores no convencionales del riesgo e intervenciones asociadas 71
Exposiciones ambientales e intervenciones asociadas 90
2: Hipertensión sistémica: mecanismos y diagnóstico 143
Generalidades sobre hipertensión 144
Mecanismos de hipertensión primaria (idiopática) 150
Evaluación inicial del paciente hipertenso 164
Causas suprarrenales y otras causas de hipertensión 183
Otras causas de hipertensión 191
Perspectivas futuras 192
3: Hipertensión sistémica: tratamiento 200
Modificación del estilo de vida 203
Fármacos antihipertensivos 212
Intervenciones percutáneas para el tratamiento de la presión arterial 228
Abordaje basado en la evidencia del tratamiento de la hipertensión 229
Consideraciones especiales del tratamiento 254
Tratamiento de las crisis hipertensivas 261
Abordaje clínico práctico de la evaluación y el tratamiento de los pacientes hipertensos de forma ambulatoria 267
Perspectivas futuras 275

booksmedicos.org

booksmedicos.org

4: Trastornos de las lipoproteínas y enfermedad cardiovascular 291
Trastornos de las lipoproteínas 311
Tratamiento farmacológico del riesgo lipídico (tabla 4-9; v. también tabla 4-8)46,47 328
Abordaje clínico del tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas 344
Perspectivas futuras 347
5: Nutrición y enfermedades cardiovasculares y metabólicas 357
Alimentos 360
Bebidas 369
Macronutrientes 372
Micronutrientes 378
Equilibrio energético 382
Patrones dietéticos 384
Cambios de comportamiento 389
6: Obesidad y enfermedad cardiometabólica 412
Epidemiología 414
Obesidad visceral 420
Tratamiento clínico 427
Obesidad mórbida y cirugía bariátrica 431
Resumen y perspectivas 435
7: Diabetes y sistema cardiovascular 445
Dimensión del problema 446
Cardiopatía isquémica en el paciente diabético 453
Insuficiencia cardíaca en el paciente diabético 492
Resumen y perspectivas futuras 500
8: Contaminación ambiental y enfermedad cardiovascular 512
Composición de la contaminación ambiental 514
Contaminación ambiental y mortalidad cardiovascular 519
Efectos cardiovasculares de la contaminación ambiental 521
Fisiopatología 527
Exposiciones laborales 530
Manejo e intervenciones 532
9: Rehabilitación cardíaca integral basada en el ejercicio 536
Perspectiva histórica 538
Principios básicos de la fisiología del ejercicio y del entrenamiento 540
Efectos de la rehabilitación cardíaca y el ejercicio físico sobre la morbilidad y la mortalidad 543
Pacientes después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea 547

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Aspectos prácticos de los programas de rehabilitación cardíaca 551
Otros componentes de la rehabilitación cardíaca integral 555
Cobertura del seguro 556
Retos actuales 557
Perspectivas futuras 558
10: Abordajes integradores del tratamiento de pacientes con cardiopatía 563
Cardiología integradora 564
Estrategias integradoras para condiciones cardíacas específicas 567
Conclusión 581
Parte II: Enfermedad Cardiovascular en Poblaciones Especiales 588
11: Enfermedad cardiovascular en las personas mayores 590
¿Qué es el envejecimiento? 593
Cambios en la estructura y función cardiovasculares asociadas al envejecimiento 594
Dominios geriátricos relacionados con la atención cardiovascular 603
Envejecimiento y trastornos cardiovasculares específicos 617
Prevención de la enfermedad cardiovascular de las personas mayores 661
Cirugía extracardíaca y consideraciones sobre tratamiento perioperatorio en la tercera edad 671
Preceptos característicos de la tercera edad de la asistencia centrada en el paciente 675
Gerociencia: cómo detener el reloj del envejecimiento 681
12: Enfermedad cardiovascular en mujeres 704
Diferencias sexuales, de género y genéticas en la enfermedad cardiovascular 706
Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en las mujeres (v. también capítulo 1) 707
Evaluación de los riesgos de enfermedad cardiovascular en mujeres (v. también capítulo 1) 716
Enfermedades cardiovasculares específicas en mujeres 718
Prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres (v. también parte I) 736
13: Embarazo y cardiopatía 753
Cambios hemodinámicos del embarazo 756
Consejo preconceptivo 758
Evaluación y pruebas durante el embarazo 761
Principios de manejo general durante el embarazo 763
Afecciones cardíacas específicas en el embarazo 767
Anticoncepción 792

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Perspectivas de futuro 794
14: Enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas 802
Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en poblaciones heterogéneas 803
Tratamiento de la enfermedad cardiovascular 810
Potencial de la investigación científica emergente para corregir las disparidades en la enfermedad cardiovascular 816
15: Ejercicio y cardiología deportiva 823
Perspectiva histórica 825
Respuesta cardiovascular ante el ejercicio y el entrenamiento mediante ejercicio 826
Efectos de la actividad física habitual sobre el riesgo cardiovascular 833
Riesgos cardiovasculares del ejercicio 835
Abordaje de los problemas clínicos frecuentes en la cardiología deportiva 837
Determinación de la elegibilidad deportiva 842
Aspectos emergentes en el cuidado cardiológico de los deportistas 846
Conclusión 849
Parte III: Directrices 855
16: Directrices sobre evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca 857
Evaluación inicial del paciente 859
Indicaciones para usar biomarcadores 862
17: Directrices sobre fibrilación auricular 866
Clasificación de la fibrilación auricular 867
Tratamiento de la fibrilación auricular 868
18: Directrices sobre tratamiento de la hipertensión 883
Diagnóstico de hipertensión 884
Tratamiento de la hipertensión 885
19: Directrices sobre tratamiento de los lípidos 896
20: Directrices sobre diabetes y enfermedad cardíaca 906
Prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular 908
Prevención secundaria 914
21: Directrices sobre cardiopatía isquémica estable 924
Perspectiva general 925
Diagnóstico 929
Estratificación del riesgo 933
Tratamiento 937
Seguimiento de los pacientes 947

booksmedicos.org

booksmedicos.org

22: Directrices sobre enfermedad arterial periférica 953
Anamnesis vascular y exploración física 954
Pruebas diagnósticas 956
Abordaje médico de pacientes con enfermedad arterial periférica 957
Estrategias de revascularización en pacientes con enfermedad arterial periférica 961
Abordaje de la isquemia aguda de extremidades 962
23: Directrices sobre embarazo y cardiopatía 964
Principios de tratamiento general 965
Afecciones cardiovasculares específicas 967
Índice de declaraciones 977
Índice alfabético 990

booksmedicos.org