



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

VOL 84 SUPLEMENTO 2  
OCTUBRE 2016

## **Actualización del Consenso de Prevención Cardiovascular**

**Sociedad Argentina de Cardiología  
Área de Consensos y Normas**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

HERNÁN C. DOVAL  
Hospital Italiano de Buenos Aires

### Director Adjunto

RAÚL BORRACCI  
Universidad Austral

### Editor Consultor

CARLOS D. TAJER  
Hospital El Cruce

### Directores Asociados

JORGE LOWENSTEIN  
Cardiodiagnóstico Investigaciones  
Médicas de Buenos Aires  
LUCIANO LUCAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE  
IMECC / Clínica Independencia  
JORGE TRAININI  
Hospital Presidente Perón  
JORGE THIERER  
CEMIC

### Delegado por la SAC

GRACIELA GIMENO  
Hospital Argerich

### Editor de Ciencias básicas

MARTÍN DONATO  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

ANÍBAL ARIAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
DARIO DI TORO  
Hospital Gral de Agudos  
Dr. Cosme Argerich  
MÓNICA DÍAZ  
Hospital Pirovano  
ALBERTO FERNÁNDEZ  
Sanatorio Modelo de Quilmes  
RICARDO LEVIN  
Universidad de Vanderbilt / Universidad  
Abierta Interamericana  
JULIO MANUEL LEWKOWICZ  
Sanatorio Güemes  
RICARDO SARMIENTO  
Htal. Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich

### Consultor en Estadística

JAVIER MARIANI

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)  
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)  
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine, Perugia  
ANTZELVITCH, CHARLES (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory  
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)  
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of  
Medicine  
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)  
Queen's University, Kingston  
BAZÁN, MANUEL (CUBA)  
INCOR, La Habana  
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)  
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital  
Clinic, University of Barcelona, Barcelona  
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)  
British Heart Foundation, St. George's University of  
London  
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)  
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,  
Paris  
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)  
UCSD Medical Center, San Diego, California  
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)  
Harvard Medical School, Boston, MA  
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)  
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,  
Wynnewood, PA  
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis  
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)  
University of Alberta, Edmonton, Alberta  
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)  
Wake Forest University School of Medicine, Winston-  
Salem  
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)  
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust  
and Imperial College London  
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)  
The Mount Sinai Medical Center, New York  
HERREROS, JESÚS (ESPAÑA)  
Department of Cardiovascular Surgery, Valdecilla  
University Hospital, Santander  
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)  
Department of Cardiology, A Coruña University  
Hospital, La Coruña  
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)  
St George's University of London, Cardiovascular  
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London  
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)  
Aurora Cardiovascular Services  
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)  
Duke University Medical Center, Durham

LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)  
Hospital Universitario La Paz, Instituto de  
Investigación La Paz, Madrid  
LUSCHER, THOMAS (SUJZA)  
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zurich,  
Switzerland  
MARZILLI, MARIO (ITALIA)  
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,  
University Hospital of Pisa  
MAURER, GERALD (AUSTRIA)  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,  
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg  
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)  
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig  
MOSS, ARTHUR (EE.UU.)  
University of Rochester Medical Center, New York  
NANDA, NAVIN (EE.UU.)  
University of Alabama at Birmingham, Birmingham  
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)  
Department of Cardiology, Stavanger University  
Hospital, Stavanger  
NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU.)  
James A Haley Veterans Hospital and the University  
of South Florida, Tampa, Florida  
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)  
Massachusetts General Hospital  
PANZA, JULIO (EE.UU.)  
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC  
PICANO, EUGENIO (ITALIA)  
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa  
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)  
Cleveland Clinic Florida  
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen  
SICOURI, SERGE (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory, Utica  
STOLF, NOEDIR (BRASIL)  
Discipline of Cardiovascular Surgery at Faculty of  
Medicine of University of São Paulo  
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)  
University of Toronto, Ontario  
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti  
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)  
Ochsner Clinical School-The University of  
Louisiana School of Medicine, New Orleans  
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)  
University of Calgary, Calgary, Alberta  
ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)  
Università di Milano, Milan  
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### COMISIÓN DIRECTIVA

#### Presidente

DR. DANIEL H. BERROCAL

#### Vicepresidente 1°

DR. MIGUEL A. GONZÁLEZ

#### Vicepresidente 2°

DRA. BIBIANA M. DE LA VEGA

#### Secretario

DRA. MARÍA I. SOSA LIPRANDI

#### Tesorero

DR. CLAUDIO R. MAJUL

#### Prosecretario

DR. HÉCTOR A. DESCHLE

#### Protesorero

DR. ERNESTO A. DURONTO

#### Vocales Titulares

DR. ANA M. SCHROH  
DRA. MARÍA A. ELIZARI  
DR. FEDERICO A. LÓPEZ BULLÓ  
DRA. GRACIELA GIMENO

#### Vocal Suplentes

DR. CLAUDIO E. LÓPEZ  
DR. MARIANO L. FALCONI  
DR. JOSÉ GANT LÓPEZ  
DRA. MARÍA PÍA MARTURANO

#### Presidente Anterior

DR. GUILLERMO FÁBREGUES

## Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5214196

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

### VOL 84 SUPLEMENTO 2 OCTUBRE 2016

### Dirección Científica y Administración

Azcúñaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar  
Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Corrección de estilo Leonor M. Lamas



**VOL 84 SUPLEMENTO 2  
OCTUBRE 2016**

---

## **ACTUALIZACIÓN DEL CONSENSO DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR** Sociedad Argentina de Cardiología Área de Consensos y Normas

---

### **DIRECTOR**

Dr. Jorge Lerman<sup>MTSAC</sup>

### **SECRETARIOS CIENTIFICOS**

Dr. Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>

Dr. Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>

### **POR AREA DE CONSENSOS Y NORMAS**

Dr. Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup> (Director)

---

### **COORDINADORES**

#### **Evaluación del riesgo cardiovascular**

Dr. Horacio Zylbersztejn<sup>MTSAC</sup>

#### **Tabaquismo**

Dr. Juan Krauss<sup>MTSAC</sup>

#### **Aspectos psicosociales**

Dr. Carlos Szejfman<sup>MTSAC</sup>

#### **Hipertensión arterial**

Dr. Ramiro Sánchez<sup>MTSAC</sup>

#### **Diabetes**

Dr. Eduardo Mele<sup>MTSAC</sup>

#### **Biomarcadores, imágenes y otros factores en el riesgo cardiovascular**

Dr. Jorge O. Vilarino

#### **Dislipidemias**

Dr. Ricardo H. Rey<sup>MTSAC</sup>

#### **Sedentarismo**

Dr. Roberto M. Peidro<sup>MTSAC</sup>

#### **Agentes farmacológicos para prevención cardiovascular**

Dr. Alberto Cafferata

#### **Obesidad**

Dr. Jorge Tartaglione<sup>MTSAC</sup>

---

### **COMITÉ ASESOR**

Dr. Carlos Barrero<sup>MTSAC</sup>

Dr. César Belziti<sup>MTSAC</sup>

Dr. Ricardo Iglesias<sup>MTSAC</sup>

Dr. Andres Mulassi<sup>MTSAC</sup>

Dra. Palmira Pramparo<sup>MTSAC</sup>

Dr. Herman Schargrodsky<sup>MTSAC</sup>

Dr. Carlos Tajer<sup>MTSAC</sup>

**Este consenso está dedicado a la memoria del Dr. Horacio Zylbersztejn, quien fuera uno de los pioneros en el desarrollo de la epidemiología y un líder en la investigación y prevención cardiovascular en la Argentina**

## INDICE

INTRODUCCIÓN .....	1
EVALUACIÓN DEL DE RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL.....	2
HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....	4
DISLIPIDEMIA .....	6
SEDENTARISMO .....	10
BIOMARCADORES E IMÁGENES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR .....	12
AGENTES FARMACOLÓGICOS PARA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR.....	14

## INTRODUCCIÓN

DR. JORGE LERMAN<sup>MtSAC</sup>

En 2012 publicamos el Consenso de Prevención Cardiovascular, que estuvo compuesto por la segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, diez secciones correspondientes a áreas específicas de la prevención del riesgo cardiovascular y un artículo de opinión a cargo del Dr. Hernán Doval. (1)

Durante los últimos 4 años se produjeron novedades trascendentes en el amplio campo de la prevención cardiovascular. Por ese motivo, los participantes de este Consenso decidimos que era oportuno elaborar una actualización del mismo, en la que se consideren las nuevas evidencias que justifiquen cambios en el grado de recomendación o el nivel de evidencia. En algunos casos se discuten hallazgos novedosos que consideramos necesarios mencionar por su trascendencia presente o futura, pero que a nuestro juicio no corresponde una recomendación explícita, ya sea por motivos académicos o prácticos. Como en el caso de la publicación anterior, este documento está dirigido primordialmente a la *prevención primaria* de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Las novedades más importantes se produjeron en los capítulos de “Evaluación del puntaje de riesgo cardiovascular” y del manejo de las “Dislipidemias”, particularmente luego de que el American College of Cardiology y el American Heart Association publicaron dos innovadores documentos. Uno de ellos contiene la nueva guía norteamericana que recomienda la utilización de una nueva función de riesgo llamada “Pooled Cohort Equation”, reemplazando al tradicional “Score de Framingham” y a su última actualización del 2008. (2) El otro descarta la búsqueda de un objetivo terapéutico o “meta” en el tratamiento de las dislipidemias, con la idea de que el nivel de colesterol LDL debe ser cuanto mas bajo mejor, en relación con la determinación del riesgo individual de cada paciente. Por el contrario, sugiere una política de “dispara y olvida”, o sea: “indicar la dosis recomendada de estatinas y no controlar más el nivel de colesterol LDL”. (3) Esta estrategia generó fuertes polémicas basadas por un lado en las dificultades de aplicar esa nueva función de riesgo en poblaciones diferentes a las analizadas y por otro en la sobre estimación de la magnitud de las poblaciones candidatas a recibir estatinas. (4-6) Con respecto al tratamiento de las Dislipidemias, se consideró razonable expresar alguna opinión con respecto a nuevos agentes farmacológicos de la era “post estatinas”. Ellos son los anticuerpos monoclonales que inhiben la enzima PCSK9, (7) o drogas como Lomitapide o Mipomersen. (8)

En el capítulo de Hipertensión arterial se revisaron las recomendaciones de objetivos terapéuticos en diferentes poblaciones y el papel de la espirolactona y la denervación renal en la hipertensión resistente. En Sedentarismo se analizaron nuevos aportes bibliográficos que se suman al enorme cúmulo de evidencia ya existente respecto de los beneficios preventivos de la actividad física regular y sistemática. Un concepto central es que realizar algún ejercicio es mejor que nada y más ejercicio es mejor que menos, con el correspondiente examen clínico de aptitud física y con recomendaciones flexibles y factibles de cumplir, evitando la existencia de barreras. En el capítulo de Biomarcadores e Imágenes se discuten algunos nuevos trabajos sobre el valor clínico de la pesquisa de la aterosclerosis subclínica mediante ultrasonido o la importancia del “score” de calcio coronario. Finalmente, sobre Agentes farmacológicos para prevención cardiovascular se discuten temas en los que existe actualmente incertidumbre en prevención primaria, como la utilidad de la Aspirina y la vitamina D.

EL grupo de trabajo consideró que no hubo novedades importantes a considerar en relación a *prevención primaria* de enfermedad cardiovascular en los capítulos de Tabaquismo, Diabetes, Obesidad y Aspectos psicosociales. Por lo tanto no hay razones para actualizar estos capítulos. En forma similar a lo que se procedió en ocasión de la publicación del Consenso de 2012, se formularon recomendaciones con los niveles de evidencia correspondientes, tal como se expone a continuación.

**Recomendación de clase I:** Evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.

**Recomendación de clase II:** Evidencia conflictiva y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.

**Clase IIa:** El peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.

**Clase IIb:** La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.

**Recomendación de clase III:** Evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.

**Nivel de evidencia A:** Evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o metanálisis, múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y la magnitud del efecto.

**Nivel de evidencia B:** Evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluadas.

**Nivel de evidencia C:** Consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros.

Al final del texto se publica una tabla que expone un protocolo con las exploraciones mínimas y básicas para la pesquisa y detección de alto riesgo cardiovascular, factible de ser llevado a cabo en cualquier centro de atención primaria de baja complejidad y que pueda abarcar a una extensa proporción de la comunidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Normatizaciones y Consensos. Consenso de prevención cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2012;80 (Supl 2):1-127.
2. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(Suppl 2):S49-73
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(Suppl 2):S1-45.
4. Ray K, Kastelein J, Boekholdt M, Nicholls S, Khaw K, Ballantyne C, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias 2011. Eur Heart J 2014;35:960-8.
5. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. Lancet 2014;382:1762-5.
6. Pencina MP, Navar-Boggan AM, D'Agostino R, Ken Williams K, Neely B, Sniderman AD et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. N Engl J Med 2014;370:1422-31.
7. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? J Am Coll Cardiol 2015;65:2638-51
8. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and Lomitapide: Two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis Suppl 2015: 28-34.

## Evaluación del Score de Riesgo Cardiovascular

COORDINADOR: DR. HORACIO ZYLBERSZTEJN<sup>MTSAC</sup>

COLABORADORES: DRES. ADRIANA ANGEL<sup>MTSAC</sup>, MARIANO GIORGI<sup>MTSAC</sup>, MELINA HUERIN<sup>MTSAC</sup>, MARTÍN LOBO<sup>MTSAC</sup>, WALTER MASSON JUAREZ<sup>MTSAC</sup>

### INTRODUCCIÓN

Con el objetivo de evaluar el riesgo y de optimizar la predicción de eventos, las sociedades científicas o grupos de investigadores han desarrollado una serie de scores (Framingham, SCORE, OMS, PROCAM, ATP III, Reynolds, QRisk, Assign, Regicor, OMS, Pooled Cohort Equation). (1)

En la nueva guía norteamericana (ACC/AHA) se destaca la utilización de una nueva función de riesgo, la cual reemplaza al tradicional Score de Framingham y a su última actualización del 2008. (2-3) Esta nueva función de riesgo se realizó en base a datos de cuatro registros epidemiológicos prospectivos, utilizando las cohortes de los estudios "Framingham Heart Study", "Atherosclerosis Risk in Communities", "Coronary Artery Risk Development in Young Adults", y "Cardiovascular Health Study". (4-7) Es importante resaltar que estas cohortes fueron evaluadas hace aproximadamente 20 años, pudiendo no ser representativas del actual panorama epidemiológico de enfermedades cardiovasculares.

Este puntaje, puede ser utilizado para evaluar el riesgo en pacientes sin enfermedad cardiovascular, con LDL-c menor a 190 entre los 40 y 79 años, considerándose un riesgo alto, al 7,5% o mayor de probabilidad de riesgo de enfermedad cardiovascular o accidente cerebro vascular a los 10 años. Las variables utilizadas son la edad (40-79 años), sexo, raza (blanca, afroamericana, otra), Colesterol total, HDL-c, tensión arterial sistólica, presencia de diabetes, tabaquismo y la utilización de medicación para la hipertensión arterial. El agregado de la evaluación del riesgo de Accidente Cerebro Vascular y la integración de la raza, son los dos puntos más destacables de este puntaje en comparación con los anteriores.

Si bien este puntaje fue diseñado, para la población norteamericana, algunos autores han encontrado una sobrestimación del riesgo entre un 75 y 150%, lo que podría tener impacto en la prescripción de estatinas a pacientes que en realidad no las precisan (8). Hasta la fecha, no hay validación ni calibración de este puntaje de riesgo para poder utilizarse en poblaciones distintas a las que fueron usadas para su diseño.

En lo referente a la utilización de este puntaje de riesgo en nuestra población, podría tener una recomendación Clase I, ya que la evaluación del riesgo vascular de un individuo está indicada por todas las sociedades científicas, pero con nivel de Evidencia C, ya que están basados en poblaciones norteamericanas y no argentinas o sudamericanas, por lo que se requeriría una validación en nuestra población. El único score de riesgo con una Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia B es el de la OMS, ya que evaluó población de América del Sur. (1) Por lo tanto, este documento destaca la importancia de la estratificación de riesgo de los pacientes en prevención primaria, sumando como herramienta la propuesta de las guías AHA/ACC, como una opción más para esta estratificación.

***Se recomienda la utilización del puntaje de riesgo propuesto por las guías AHA/ACC para la valoración de riesgo cardiovascular, siendo una opción más de abordaje para la estratificación de riesgo en pacientes de prevención primaria. Recomendación Clase I; Nivel de evidencia C.***

## **NUEVOS CONCEPTOS: RIESGO CARDIOVASCULAR A LARGO PLAZO, EDAD VASCULAR Y ENVEJECIMIENTO VASCULAR ACELERADO**

### **Riesgo cardiovascular a largo plazo**

La mayoría de las funciones de riesgo estiman los eventos en el corto plazo, aproximadamente 10 años. Sin embargo, la evaluación del riesgo a largo plazo es de particular relevancia en las personas más jóvenes, ya que si observamos únicamente el riesgo a corto plazo desalentaríamos las modificaciones en el estilo de vida y al eventual tratamiento en muchos de los casos. Se está evaluando un nuevo score (basado en los descendientes de la cohorte de Framingham original) que extiende el horizonte temporal de 10 a 30 años. (9) Se diseñaron dos modelos, uno basado en las concentraciones lipídicas en sangre y el otro basado en el índice de masa corporal.

Con el mismo fundamento, aunque desde otra perspectiva, surge el concepto de riesgo a lo largo de la vida o “lifetime risk” (LR). (10) De manera que, conociendo los mismos factores de riesgo utilizados para calcular el riesgo cardiovascular en el corto plazo, podemos estimar el riesgo de una persona de 50 años en desarrollar un evento a lo largo de la vida. El puntaje de riesgo utilizado por las nuevas guías norteamericanas para el manejo del colesterol ha incorporado el cálculo del riesgo a lo largo de la vida.

Aún en poblaciones de bajo riesgo a corto plazo, al menos utilizando el puntaje de Framingham, la presencia de un LR elevado se traduce en una mayor prevalencia y progresión de aterosclerosis. (11-12) Del mismo modo, el puntaje de Framingham a 30 años, mostró una fuerte asociación con la prevalencia de placa carotídea en una población en prevención primaria. (13)

Teniendo en cuenta estas consideraciones, podría suceder que la población categorizada como “bajo riesgo” en el corto plazo tenga un riesgo a largo plazo heterogéneo. En dicho contexto, la utilización de dichas herramientas podría optimizar la estratificación de riesgo de nuestros pacientes.

### **EDAD VASCULAR-ENVEJECIMIENTO VASCULAR ACELERADO (EVA)**

En relación a los sujetos que pueden desarrollar eventos cardiovasculares a edades tempranas, y que estos podrían ser susceptibles de un envejecimiento prematuro, como parte de un proceso más amplio de envejecimiento biológico, se comenzó a elaborar el concepto de edad del corazón o de edad vascular, publicada en la actualización del score de Framingham de 2008. (14) Este concepto nos refleja la edad que presentaría una persona expuesta a factores de riesgo, en relación a otra persona libre de los mismos. Sería el caso, por ejemplo, de un individuo de 40 años con factores de riesgo, que puede tener un riesgo absoluto bajo pero que equivale al que tendría una persona de 65 años en ausencia de esos factores de riesgo. La edad vascular, como concepto, es la edad de las arterias, y de esta manera puede ser entendido más fácilmente por los pacientes en lugar del concepto de porcentaje de riesgo. Los cambios asociados al EVA podrían ser evaluados mediante diversos dispositivos y técnicas de laboratorio: EIM, velocidad de la onda de pulso (VOP), relación tobillo brazo, medición de la longitud de los telómeros, entre otros. (2, 15-16). Sin embargo, aún faltan estudios para tener evidencia cierta y poder aplicarlos en la evaluación del riesgo en forma sistemática.

***Se recomienda la utilización del riesgo cardiovascular a largo plazo y la edad vascular o envejecimiento vascular, en las poblaciones de bajo y moderado riesgo, para mejorar la adherencia a las medidas no farmacológicas y al tratamiento médico. Recomendación Clase IIa; Nivel de evidencia C.***

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Zylbersztejn H, Giorgi M. Evaluación global de los factores de riesgo cardiovascular. Cálculo del riesgo. Consenso de Prevención Cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2012; 80 (Supl.2):10-21.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2889-934.
3. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S49-73.
4. Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. Ann New York Acad Sci 1963;107:539-56.
5. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR, Jr., et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. J Clin Epidemiol 1988;41:1105-16.
6. Investigators A. The atherosclerosis risk in community (ARIC) study: design and objectives. Am J Epidemiol 1989;129:687-702.

7. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991;1:263-76.
8. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013;382:1762-5.
9. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119:3078-84.
10. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, WilsonPW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8.
11. Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;119:382-9.
12. Paixao ARM, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, de Lemos JA, Khera A, et al. Cardiovascular lifetime risk predicts incidence of coronary calcification in individuals with low short-term risk: The Dallas Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014;3.
13. Masson W, Siniawski D, Krauss J, Cagide A. Aplicabilidad clínica de la función de Framingham a 30 años. Utilidad en la estratificación del riesgo cardiovascular y en el diagnóstico de placa aterosclerótica carotídea. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:305-11.
14. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro J, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti AC, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *JHypertens* 2013;31:1281-357.
16. Jarvisalo MJ, Juonala M, Raitkari OT. Assessment of inflammatory markers and endothelial function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:547-52.

## Hipertensión Arterial

COORDINADOR: DR. RAMIRO SÁNCHEZ<sup>MTSAC</sup>

COLABORADOR: DR. ALBERTO VILLAMIL<sup>MTSAC</sup>

### INTRODUCCIÓN

Dos estudios se destacan sobre la información actual epidemiológica de la hipertensión arterial: El estudio RENA-TA (REgistro NAcional de hiperTensión Arterial) del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial (SAC), evaluó la prevalencia de Hipertensión Arterial (HTA) y el grado de conocimiento, tratamiento y control de la misma en Argentina, entre 2008 y 2009 siendo el estudio de mayor cobertura nacional realizado hasta el momento. (1) La prevalencia de HTA en la población general fue del 33,5%, 44,6% en hombres y 25,9% en mujeres ( $p < 0,001$ ). Esta prevalencia varió según el grupo etario y el sexo. En la población global del estudio el 37,2% desconocía su HTA y el 6,6% la conocía pero no se trataba. El 56,2% estaba bajo tratamiento antihipertensivo; pero solo el 26,5% estaba bien controlado. Los hombres tienen un mayor grado de desconocimiento y una menor tasa de control de la HTA. La prevalencia de HTA resultó más baja en Ciudad Autónoma de Buenos Aires (28,1%) y más elevada en la ciudad de Córdoba (37,8%), con diferentes valores intermedios en las otras regiones consideradas. También se observaron diferencias significativas en relación al grado de conocimiento y control de la HTA. Así por ejemplo, en la ciudad de Neuquén se observó el mayor grado de desconocimiento de la hipertensión y el más bajo control de la misma.

Otro estudio que evaluó población latinoamericana, fue el PURE, donde resalta que el grado de conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial fue más importante en las comunidades urbanas que en las rurales y que el bajo nivel educativo o el bajo nivel económico estuvo asociado con un peor objetivo de control de la hipertensión arterial. En la Tabla 1 se dan detalles de los resultados. (2)

Basado en estas informaciones regionales, la OMS y la Sociedad Latino Americana de Hipertensión Arterial han propuesto los proyectos 25-25 y el 20-20 con objetivos de mejorar el control en 25 y 20% respectivamente para un periodo 5 a 10 años. Así mismo, lograr establecer los mecanismos necesarios, tanto asistenciales, como docentes y comunitarios, para mejorar el porcentaje de pacientes controlados con objetivo de presión arterial  $< 140/90$  mmHg.

### RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

Los principales estudios desarrollados en los últimos 10 años señalan que la reducción de la presión sistólica y presión diastólica de 10 mm/Hg y 5 mm/Hg respectivamente disminuye significativamente la incidencia de: accidente cerebrovascular en un 36%, insuficiencia cardíaca en un 38%, eventos coronarios en un 20%, mortalidad cardiovascular en un 16% y la mortalidad por cualquier causa en un 10%.

Las principales recomendaciones para el tratamiento de pacientes hipertensos adultos de 18 a 60 años es lograr un valor de PA  $< 140/90$  mmHg (3). **Recomendación Clase I; Nivel de evidencia A.**

También en pacientes hipertensos mayores de 65 años y menores de 80 años, el valor óptimo de PA se recomienda un valor de  $< 140/90$  mmHg **Recomendación Clase I; Nivel de evidencia A.**

En pacientes hipertensos mayores de 80 años, basados en el estudio Hyvett se recomienda como objetivo de PA un valor  $< 150/80$  mmHg. Además, se debe evaluar el grado de fragilidad de estos pacientes con estudios que

**Tabla 1.** Porcentaje de casos con diagnóstico, tratamiento y control de la presión arterial

Variables	Total	Diagnóstico	Tratamiento	Controlado	Proporción con PA < 140/90 mm/Hg entre aquellos con tratamiento
Países de altos ingresos	6263	49%	46,7%	19%	40,7%
Países de ingresos medianos a altos	18123	52,5%	48,3%	15,6%	32,3%
Países de ingresos medianos a bajos	23269	43,6	36,9%	9,9%	26,9%
Países de ingresos bajos	10185	40,8	31,7%	12,7%	40,2%
Hombres	32649	50,4%	44,4%	15%	33,8%
Mujeres	10185	41,4%	35,8%	10,9%	30,4%
Sur de Asia	9751	40,4%	31,9%	13%	40,6%
China	18915	41,6%	34,4%	8,2%	23,8%
Malasia	5321	48,3%	41,8%	12,8%	30,5%
África	2160	34,4%	31,3%	6,5%	20,7%
Norteamérica	8682	51%	47,9%	18,4%	38,5%
Medio Oriente	2074	52,5%	50,8%	17,1%	33,6%
Sud América	10937	57,1%	52,8%	18,8%	35,5%
Total	57840	46,5%	40,6%	13,2%	32,5%

permitan reducir el riesgo de hipoperfusión (p ej cerebral o coronaria) cuando se desciende la presión arterial a cifras menores a 150/80 mmHg. **Recomendación Clase IIa; Nivel de evidencia B.**

En pacientes con compromiso de órgano blanco en prevención secundaria (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal) el valor óptimo será < 140/90 mmHg, sin discriminar la etiología. **Recomendación Clase I; Nivel de evidencia A.**

Para los pacientes diabéticos se recomienda reducir la presión arterial a 140/85 mmHg, basados en el estudio HOT. **Recomendación Clase I; Nivel de evidencia A.**

Si bien no existe una evidencia directa de un incremento de beneficios a valores de presión arterial más bajos de 130/80 mmHg en pacientes diabéticos, es posible que fijar valores límite de 140/85 mmHg. deje desprotegidos a un grupo de probable alto riesgo. Por eso se valora individualmente el riesgo del paciente y su conducta más agresiva en reducción de la presión arterial **Recomendación Clase IIa; Nivel de evidencia C.**

Recientemente se han publicado los resultados del estudio SPRINT (a randomized trial of intensive versus Standard blood pressure control). Incluyéndose 9361 hipertensos con elevado riesgo cardiovascular con edades iguales o mayores a 50 años pero sin antecedentes de ACV o Diabetes. Los grupos fueron randomizados como meta de tratamiento a menos de 140 mmHG o menos de 120 mmHg. La principal observación fue un menor riesgo relativo para el objetivo primario compuesto para el grupo con tratamiento intensivo (< 120 mmHg de PAS). Sin embargo, es importante describir que en el análisis por grupos no se pudo hallar diferencias significativas en los siguientes subgrupos: insuficiencia renal crónica previa, enfermedad cardiovascular previa, mujeres, afroamericanos, y PAS >145 mmHg (4).

Para el tratamiento de la hipertensión resistente se recomienda utilizar espironolactona asociada a 3 drogas antihipertensivas (5). **Recomendación Clase I; Nivel de evidencia B.**

## DENERVACIÓN RENAL

Luego de la auspiciosa información obtenida en el estudio Simplicity HT1 y HT2, el estudio Simplicity HT3 no logró confirmar mayor efectividad respecto al tratamiento con 3 drogas antihipertensivas incluyendo un diurético en el tratamiento de la hipertensión resistente (6). Se esperan nuevos estudios a fin de revalorizar este tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marin M, Fábregues G, Rodríguez P, Díaz M, Alfie J, Páez O y cols. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial. Estudio RENATA. Rev Argent Cardiol 2012;80:121-9.
2. Teo K, Lear S, Islam S, Mony P, Dehghan M, Li W, et al. Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. JAMA 2013;309:613-21.

3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, 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;31:1281-357.
4. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-16.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, 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;311:507-20.
6. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401.

## Dislipidemia

COORDINADOR: DR. RICARDO REY<sup>MTSAC</sup>

COLABORADORES: DRES. GUSTAVO GIUNTA<sup>MTSAC</sup>, ALBERTO LORENZATTI, DIEGO MANENTE<sup>MTSAC</sup>, WALTER MASSON JUÁREZ<sup>MTSAC</sup>, LAURA SCHEIRER, CECILIA ZEBALLOS<sup>MTSAC</sup>

En los últimos tres años han surgido diferentes estudios relacionados con el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias que ameritan actualizar los datos presentados en el consenso de Prevención publicado en el año 2012 (1). No se realizara una revisión extensa de las diferentes secciones que componen el capítulo y la presente información será complementaria de la publicada en el año 2012.

Con respecto al metabolismo de las dislipidemias es fundamental mencionar que el número y la funcionalidad de los receptores LDL presentan una relación directa con el nivel de colesterol LDL (col-LDL) en circulación. En este punto juega un papel importante la enzima Proprotein convertasa subtilisin/kexin tipo 9, conocida como PCSK9, que se encarga de la degradación de los receptores para cumplir con el proceso de reciclaje. El conocimiento del funcionamiento de esta proteína ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales que actúan inhibiendo la proteasa sérica ya mencionada disminuyendo la degradación de los receptores de LDL. Por este mecanismo se produce un aumento en los receptores de LDL que producen una marcada disminución en los valores de colesterol sérico.

Existen diferentes inhibidores como el Alirocumab, Evolocumab y Bococizumab todos de administración subcutánea. En la actualidad existen numerosos estudios que demuestran la eficacia y la seguridad a corto plazo del empleo de estos fármacos en pacientes de alto riesgo cardiovascular, hipercolesterolemia familiar homo y heterocigota. Diferentes investigaciones de fase 3 en curso están evaluando el efecto en la disminución de los eventos cardiovasculares más allá de la disminución de los lípidos séricos. Los principales estudios son: Fourier (Evolocumab), Odyssey Outcomes (Alirocumab) y Spire-1 y 2 (Bococizumab) (2-7).

### RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COLESTEROL LDL ELEVADO

El punto de mayor discusión en los últimos años ha sido cual es la estrategia terapéutica para disminuir los eventos cardiovasculares empleando tratamientos hipolipemiantes. Existen dos posiciones claramente diferentes, una es «buscar un objetivo terapéutico» en la cual no es prioritario determinar metas terapéuticas de col-LDL y la otra es considerar que “cuanto más bajo el nivel de col-LDL, mejor” considerando que el nivel de col-LDL debe estar relacionado con el riesgo individual de cada paciente.

Acorde a la evidencia surgida recientemente se ha decidido mantener el concepto que es beneficioso alcanzar metas/objetivos de nivel de col-LDL y col no-HDL según el riesgo del paciente, alcanzando niveles más bajos de colesterol en los sujetos con mayor riesgo (Tablas 2 y 3). Para establecer el riesgo global debe emplearse una escala de evaluación como ha sido descrito en la sección de estratificación de riesgo.

Esta decisión está basada, en primer lugar, en que los grandes ensayos que evaluaron altas dosis de estatinas o estatinas con mayor potencia, mostraron que el mayor descenso del col-LDL se acompañó consecuentemente con una mayor reducción de los eventos cardiovasculares, sin observar un “valor crítico” o “efecto J” a partir del cual no hay más beneficio o, inclusive, perjuicio. En segundo lugar, la observación que drogas no estatinicas (agentes intestinales) pueden reducir el riesgo cardiovascular, avalan la hipótesis que el descenso col-LDL es el factor principal en la reducción del riesgo.

El estudio Post CABG analizó los efectos de diferentes grados de reducción del colesterol en 1,351 pacientes con col-LDL basal de 130-175 mg/dL, que habían sido revascularizados con puentes de vena safena. El grupo de tratamiento intensivo recibió 40 a 80 mg/día de lovastatina, agregando de ser necesario, 8 g/día de colestiramina, para lograr un valor de col-LDL de 60 a 80 mg/dL. En el grupo de tratamiento moderado, se indicaron 2.5 ó 5.0 mg/día de lovastatina, con adición, en caso necesario, de 8.0 gramos diarios de colestiramina para alcanzar concentraciones

**Tabla 2.** Objetivo primario: reducción del colesterol-LDL.

Riesgo cardiovascular	(Indicación I nivel de evidencia A)	Valor optimo colesterol-LDL
Bajo		<160 mg/dl. (Indicación I nivel de evidencia A)
Moderado		<100 mg/dl. (Indicación I nivel de evidencia A)
Moderado riesgo con enfermedad aterosclerótica asintomática		<100 mg/dl ó reducción col LDL> 50% de valor basal. (Indicación I nivel de evidencia A) Razonable <70 mg/dl. (Indicación IIa nivel de evidencia C)
Enfermedad aterosclerótica sintomática ó riesgo mayor a 20% según Framingham ó diabetes		<70 mg/dl ó reducción col LDL> 50% de valor basal. (Indicación I nivel de evidencia A)
Enfermedad renal moderada/severa		<100 mg/dl ó reducción col LDL> 50% de valor basal. (Indicación I nivel de evidencia B) Razonable <70 mg/dl ó reducción col LDL> 50% de valor basal. (Indicación IIa nivel de evidencia B)

**Tabla 3.** Objetivo secundario: reducción del colesterol-no HDL.

Riesgo cardiovascular	(Indicación I nivel de evidencia A)	Valor optimo colesterol-no HDL
Bajo		<190 mg/dL (Indicación I nivel de evidencia A)
Moderado		<130 mg/dL (Indicación I nivel de evidencia A)
Moderado con enfermedad aterosclerótica asintomática		<130 mg/dL o reducción col LDL >50% de valor basal (Indicación I nivel de evidencia A) Razonable 100 mg/dL (Indicación IIa nivel de evidencia C)
Enfermedad aterosclerótica sintomática, riesgo mayor a 20% según Framingham ó diabetes		<100 mg/dL ó reducción col LDL >50% de valor basal (Indicación I nivel de evidencia A)

de col-LDL de 130 a 140 mg/dL. Los valores medios de col-LDL obtenidos fueron de 93 mg/dL (reducción de 40%) y de 136 mg/dL (reducción de 13%) con el tratamiento intensivo y moderado, respectivamente. Después de 7.5 años de seguimiento, en comparación con los pacientes en tratamiento moderado, los pacientes asignados a la reducción intensiva mostraron una reducción significativa de 24% en el punto final combinado de eventos vasculares (8).

Recientemente ha sido publicado el estudio IMPROVE-IT, donde se randomizaron 18.144 pacientes de alto riesgo cardiovascular que hayan tenido un evento coronario agudo dentro de los 10 días, a recibir Ezetimibe 10 mg + Simvastatina 40/80 mg vs. Placebo + Simvastatina 40/80 mg. Los pacientes al ingreso tenían un col-LDL entre 50 y 125 mg/dL (sin tratamiento hipolipemiente) o entre 50 y 100 mg/dL (con tratamiento hipolipemiente previo). El seguimiento promedio fue de 6 años. El resultado del estudio mostró que al agregar el ezetimibe al tratamiento estatínico, se alcanzó un nivel más bajo de col-LDL y, consecuentemente, una reducción de los eventos cardiovasculares (9). La diferencia en el nivel de col-LDL entre los grupos de 12,8 mg/dL se correlacionó con un descenso en los eventos vasculares mayores del 7,2%, hallazgos consistentes con la reducción mostrada en los meta-análisis de estatinas (10-11). Finalmente, dar dosis fijas de estatinas sin controles posteriores y en forma mecanizada, no contempla dos problemas reales de la práctica diaria: 1- la posibilidad de hiporrespuesta a las estatinas, 2- la intolerancia a las mismas.

***Se recomienda la utilización conjunta de Ezetimibe con una estatina en aquellos pacientes que no logren llegar al objetivo terapéutico de col-LDL o aquellos con dificultades de tolerancia a altas dosis de estatinas. Recomendación Clase I, nivel de evidencia B.***

#### RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HDL BAJO

A pesar de la extensa publicación en este campo, el panel de expertos considera que las recomendaciones propuestas en 2011 siguen siendo vigentes y apropiadas a la fecha, a excepción de las indicaciones de ácido nicotínico para la prevención cardiovascular de pacientes con colesterol de HDL (col-HDL) bajo (Tabla 4). Esto es debido a la publicación de 2 ensayos clínicos aleatorizados, diseñados para valorar la utilización de niacina en prevención cardiovascular. Consideramos que esta información modifica las recomendaciones realizadas previamente.

**Tabla 4.** Objetivo Secundario: incremento del col-HDL

Los pacientes con col-HDL bajo deben ser instruidos en el abandono del sedentarismo, la cesación tabáquica y normalizar el peso, como estrategias para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y aumentar los niveles de col-HDL.	<i>Indicación I nivel de evidencia A</i>
Los pacientes de prevención primaria que presenten col-HDL bajo y col-LDL elevado deben recibir como parte de su tratamiento una estatina para llegar a un objetivo de col-LDL acorde al riesgo cardiovascular	<i>Indicación I nivel de evidencia A</i>
Los pacientes de prevención secundaria que presenten col-HDL bajo deben recibir como parte de su tratamiento una estatina para llegar al objetivo de LDL-C.	<i>Indicación I nivel de evidencia A</i>
El uso de ácido nicotínico no debe recomendarse a los pacientes con HDL bajo para la prevención de eventos cardiovasculares.	<i>Indicación III nivel de evidencia A</i>
En pacientes con col- HDL bajo que no responden a medidas higiénico dietéticas es posible indicar fibratos.	<i>Indicación IIa nivel de evidencia C</i>

En primer lugar, el estudio IAM-HIGH evaluó la utilización de ácido nicotínico contra placebo en una población de 3414 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, carotídea o cerebro vascular, o enfermedad vascular de miembros inferiores). Para ingresar al estudio, además los pacientes debían presentar niveles bajos de col-HDL (menor a 40 mg/dL para los hombres y 50 mg/dL para las mujeres), hipertrigliceridemia (150 a 400 mg/dL) y col-LDL < 180 mg/dL. Se utilizaron dosis de niacina de liberación extendida entre 1500 y 2000 mg/día en el grupo intervenido, todos los pacientes recibieron tratamiento de base con simvastatina en dosis 40 a 80 mg, asociada o no a ezetimibe 10 mg. La niacina generó un aumento de 20% en los niveles de col-HDL, con una reducción de 25% en la concentración de triglicéridos y un descenso en col-LDL (74 mg/dL vs. 62 mg/dL). A pesar de estos beneficios en el perfil lipídico, este estudio fue suspendido precozmente por falta de eficacia en evitar el punto final primario combinado de muerte de causa coronaria, infarto no fatal, accidente cerebro vascular isquémico, internación por evento coronario agudo o revascularización (12). Por otro lado, el estudio HPS2- THRIVE también evaluó la administración de niacina de liberación extendida contra placebo. En este trabajo, se incorporaron hombres y mujeres entre 50 y 80 años, que tuvieran historia de infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o diabetes con enfermedad coronaria sintomática. No se requería una alteración específica del perfil lipídico para el ingreso al estudio. Se incorporaron 25673 pacientes, los cuales fueron tratados con simvastatina 40mg/día, asociada a no a ezetimibe 10 mg/día. Se aleatorizó la utilización de niacina de liberación extendida en dosis 2000 mg/día contra placebo. Nuevamente, el uso de niacina se asoció a un beneficio en cuanto a los valores de col-HDL con un aumento de 6 mg/dL, una reducción de 10 mg/dL en col-LDL y reducción de 33 mg/dL en la concentración de triglicéridos. Sin embargo, luego de 3.9 años de seguimiento, este esquema de tratamiento no logró reducir en forma significativa el punto final combinado de muerte de causa coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebro vascular o revascularización coronaria o no coronaria. Un análisis de subgrupo pre-especificado evaluó el impacto de la intervención en la población del estudio con col-HDL bajo asociado a hipertrigliceridemia, no encontrando beneficio en este subgrupo. (13)

En conjunto, estos datos sugieren que la indicación de ácido nicotínico para la prevención de eventos cardiovasculares no debería recomendarse rutinariamente, ya que a pesar de los beneficios en el perfil lipídico, no hubo reducción de eventos cardiovasculares y los efectos colaterales de su utilización son frecuentes.

## NUEVOS FÁRMACOS

Además de los ya mencionados inhibidores de la enzima PCSK9 encuentran en fases avanzadas de investigación en la actualidad, se dispone de dos nuevas drogas para el manejo de las formas severas de hipocolesterolemia familiar.

Estas nuevas terapéuticas ya han sido aprobadas por las autoridades regulatorias nacionales.

El lomitapide que actúa inhibiendo la MTP (proteína microsomal de transferencia de triglicéridos). Esta proteína se encuentra en el retículo endoplásmico de hepatocitos y enterocitos. La MTP juega un papel importante en el montaje y la secreción de las lipoproteínas que contienen apoB (14), de este modo al estar inhibida se verá disminuida la producción de VLDL y el consecuente pasaje de VLDL a LDL, disminuyendo así el nivel de col-LDL circulante. Si bien lomitapide genera una disminución significativa en los niveles de col-LDL en pacientes con HFHo, su efecto sobre la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular no fue demostrado aun, se necesitan estudios a largo plazo para confirmar que reducciones en los niveles de col-LDL se mantienen, y para asegurar que la acumulación de grasa hepática, que está intrínsecamente ligado al mecanismo de acción del fármaco, no genera complicación hepáticas más graves. Se aguardan resultados del estudio (NCT00943306 AEGR-733-012); actualmente en curso; diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de lomitapide a largo plazo (15).

La segunda droga es el mipomersen es otra de las nuevas drogas recientemente aprobadas por la FDA en el año 2012; mipomersen es un *oligonucleótido antisense* de segunda generación que interfiere con la producción de apoproteína B en el hígado mediante el bloqueo del ARN mensajero; la reducción de la síntesis de apoB 100 conduce a una menor producción y menor liberación de VLDL, con la consecuente disminución de producción plasmática de LDL, descendiendo los niveles de LDL y de apoB100 circulantes. Además debemos recordar que el principal componente lipídico de VLDL son los triglicéridos, por lo que la disminución de la tasa de liberación de VLDL lleva a caída significativa de los niveles de triglicéridos plasmáticos (16-21). Mipomersen ha demostrado ser efectivo en la reducción del col-LDL en pacientes con HFHo, hipercolesterolemias no familiares y en HFHe. Este fármaco reduce el col-LDC en forma similar en ambas hipercolesterolemias con un promedio de reducción del 25 al 28%, también genera reducciones significativas de apo B y Lp(a), debemos desatacar que existe alta tasa de discontinuación atribuible a los efectos en el sitio de inyección y síntomas tipo gripales. Se aguardan resultados de otro estudio en fase III que evalúa el tratamiento a largo plazo en pacientes HFHo y HeFH (NCT00694109).

Los dos nuevos agentes hipolipemiantes; lomitapide y mipomersen deben ser considerados como tratamientos complementarios a la dieta y a otros hipolipemiantes en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota particularmente si LDL-aféresis no está disponible y en pacientes con enfermedad vascular e hipercolesterolemia familiar heterocigota severa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso de prevención cardiovascular. Dislipidemias. Rey RH, Giunta G, Lorenzatti A, Manente D, Masson Juarez W, Scheirer L, Zeballos C. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80:31-47.
2. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014; 129:234-43.
3. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, 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: 682-9.
4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
5. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370:1809-19.
6. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891-900.
7. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, Alirocumab/alirocumab, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344-53.
8. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, Geller NL, Hunninghake DB, Forman SA, et al. Longterm effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Circulation* 2000;102:157-65
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, 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* 2005; 366:1267-78.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
12. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-67.
13. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.
14. Perry CM. Lomitapide: a review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:285e96.
15. ClinicalTrials.gov. Long term, follow-on study of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia NCT00943306. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00943306>. Accessed 24 Jan 2016.
16. Dixon DL, Sisson EM, Butler M, Higbea A, Muoio B, Turner B. Lomitapide and mipomersen: novel lipid-lowering agents for the management of familial hypercholesterolemia. *J CardiovascNurs* 2013;29:E7-12.
17. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, Su J, Bradley JD, Yu RZ, et al. Potent reduction of Apolipoprotein B and Low-Density Lipoprotein Cholesterol by Short-Term Administration of an Antisense Inhibitor of Apolipoprotein B. *Circulation* 2006; 114:1729-35.
18. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2012; 33:1451-8.
19. Geary RS. Antisense oligonucleotide pharmacokinetics and metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:381-91.
20. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, Chin W, Flaim JD, Davidson M. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2178e84.
21. Santos RD, Duell PB, East C, Guyton JR, Moriarty PM, Chin W, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J* 2013;36:566-75.

## Sedentarismo

COORDINADOR: DR. ROBERTO M. PEIDRO<sup>MTSAC</sup>

COLABORADORES: DRES. GRACIELA BRIÓN<sup>MTSAC</sup>, GUSTAVO CASTIELLO<sup>MTSAC</sup>, JORGE FRANCHHELLA, SERGIO MAURO<sup>MTSAC</sup>, OSCAR MENDOZA

Las recomendaciones de ejercicios físicos para la prevención de enfermedades cardiovasculares así como los efectos del sedentarismo como factor de riesgo han sido presentadas en el consenso de prevención de 2012 y siguen vigentes. En esta “puesta al día” hemos seleccionado algunas publicaciones recientes cuya importancia podría contribuir para mejorar las recomendaciones de ejercicio físico por parte de los médicos. La Tabla 5 expresa las clasificaciones de los ejercicios.

En primer lugar, estas publicaciones no han hecho más que confirmar los beneficios del ejercicio sobre los factores de riesgo y la función endotelial asociados a la disminución del riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad. Se destacan las guías de la American Heart Association, que, más allá de exponer los efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos y antioxidantes del ejercicio físico, señalan los siguientes puntos: 1.- realizar algún ejercicio es mejor que nada; 2.- más ejercicio es mejor que menos; 3.- diferentes tipos de ejercicios (aeróbicos, sobrecarga muscular) producen distintos resultados favorables y 4.- las recomendaciones hacia la población deberían ser flexibles y factibles de cumplir, evitando la creación de barreras (1).

En los últimos tiempos se llama la atención sobre la intensidad de los ejercicios aplicables a la prevención. Una reciente investigación, que abarcó a 204 542 adultos de 45 a 75 años en Nueva Gales del Sur, Australia, demostró en un seguimiento promedio de 6,5 años, que los ejercicios vigorosos realizados en forma más frecuente generaban reducciones de riesgo mayores que los entrenamientos menos intensos y de menor volumen (2). La reducción de riesgo relativo entre los que realizaban ejercicios entre 100 y 149 minutos semanales fue del 34% con respecto a los sedentarios, mientras que al ejercitar más de 300 minutos semanales dicha reducción fue del 54%. Más aún, aquellos en que la actividad vigorosa ocupaba más del 30% de la sesión de ejercicios, tenían una reducción de riesgo 13% mayor con respecto a los hombres y mujeres con porcentajes menores de actividad vigorosa.

Es necesario tener en cuenta que las recomendaciones de ejercicio de alta intensidad, si bien promueven reducciones mayores de riesgo en forma crónica, implican un aumento de riesgo durante la práctica. Por tal razón, se enfatiza que estas personas deberían someterse a evaluaciones previas que incluyan pruebas de ejercicio (1).

Un interesante estudio prospectivo de cohorte sobre 416 175 individuos (216 910 mujeres) participantes de un programa de screening en Taiwan entre 1996 y 2008 y seguidos durante 8,5 años, demostró que aquellos con actividad leve (90 minutos/semana ó 15 minutos/día) tuvieron 14% de reducción de mortalidad total y 3 años más de expectativa de vida que los inactivos (3). Cada 15 minutos adicionales por día reducían su mortalidad en 4% (en forma independiente de sexo, edad y factores de riesgo). Los inactivos tenían 17% de incremento de riesgo de mortalidad. Esto demuestra que la práctica de ejercicios, aún en escasa cantidad, promueve efectos protectores y mejora la expectativa de vida.

En este mismo sentido, se ha demostrado que la carrera como actividad física reduce la mortalidad total y cardiovascular. En una población de 55 137 adultos con edad media de 44 años, 24% participaron en carreras en calle (4). En un seguimiento medio de 15 años pudo observarse que los corredores, comparados con no corredores, tenían 30% de reducción de mortalidad total y 50% de mortalidad cardiovascular con 3 años más de expectativa de vida. En esta misma investigación pudo observarse que realizar 5 a 10 minutos por día de trote de intensidad vigorosa (velocidad entre 9,6 a 10,5 Km/horas) se asociaba con 30 y 45% de reducción de riesgo de mortalidad total y cardiovascular respectivamente.

Con respecto a los efectos del ejercicio sobre los lípidos, se ha querido destacar un estudio observacional y longitudinal sobre la trayectoria de los lípidos a lo largo de la vida y su relación con la aptitud física cardiorrespiratoria medida en ergometría (5). Se ha realizado un seguimiento de 11 418 hombres de 20 a 90 años, sanos y sin dislipemia basal incorporados al Aerobic Center Longitudinal Study desde 1970 a 2006. Pudo demostrarse que la mejoría de la aptitud cardiorrespiratoria puede retrasar el inicio de la dislipidemia ya que las curvas de evolución de los valores de colesterol a lo largo de la vida demuestran que aquellos con menor aptitud tuvieron un riesgo mayor de presentar colesterol elevado a edades más tempranas. Más aún, los hombres con aptitud baja alcanzaron las concentraciones anormales de HDL alrededor de los 20 a 25 años mientras que aquellos con capacidad funcional alta lo hicieron en forma tardía.

El Nurse's Health Study II, que evaluó estilos de vida saludables en la prevención primordial de enfermedad cardiovascular entre mujeres jóvenes, incluyó 88.940 enfermeras entre 27 y 44 años con un seguimiento a 20 años (6). Consideró un estilo de vida saludable a la combinación de los siguientes factores: 1.- No tabaquismo, 2.- Índice de masa corporal normal, 3.- Actividad física 2,5 horas/semana, 4.- mirar televisión menos de 7 horas semanales, 5.- alimentación saludable según índices publicados y 5.- ingesta diaria de alcohol de 0,1 a 14,9 gramos.

**Tabla 5.** Clasificaciones de los ejercicios (8)

<b>Según el tipo de metabolismo energético muscular utilizado</b>	
Aeróbico	Utiliza energía proveniente de hidratos de carbono, lípidos y proteínas a través del metabolismo aeróbico, mitocondrial. Los ejercicios de resistencia aeróbica involucran desplazamientos prolongados y de intensidad moderada (por debajo del umbral anaeróbico) tendientes a mejorar la aptitud cardiovascular.
Anaeróbico	La energía para la contracción muscular se obtiene a partir del metabolismo de los fosfágenos (ATP y fosfo-creatina) y la glucólisis anaeróbica. Incluye esfuerzos de intensidad alta con corta duración y fatiga precoz.
<b>Según el tipo y la forma de las contracciones musculares</b>	
Isotónico o dinámico	Contracciones musculares concéntricas y excéntricas con movimientos articulares (p. ej., caminatas, trotes, ciclismo). Sobre el corazón predomina la sobrecarga de volumen con aumentos de la frecuencia cardíaca y, en menor medida, de la presión arterial.
Isométrico o estático	Implica contracciones musculares sin movimiento articular (mantener un peso en altura). Genera sobrecarga de presión sobre el músculo cardíaco con menor aumento de la frecuencia cardíaca y mayor aumento de la presión arterial.
<b>Según la intensidad</b>	
Leve	Menor del 60% del consumo de oxígeno (VO <sub>2</sub> ) máximo individual (intensidad relativa) o menor de 4 MET (intensidad absoluta).
Moderado	Entre el 60% y el 80% del VO <sub>2</sub> máximo o entre 4 y 6 MET
Vigoroso	Mayor del 80% del VO <sub>2</sub> máximo o superior a 6 MET.

La reducción de riesgo de las mujeres con todos los factores fue cercana al 92% con respecto a aquellas sin factores de vida saludable.

Otro factor a tener en cuenta en el riesgo cardiovascular es el tiempo de sedentarismo, más allá de la actividad física realizada. Un reciente meta análisis sobre el tema seleccionó 47 artículos que evaluaran conducta sedentaria en adultos, ajustada por actividad física y correlacionada con pronóstico. Pudo demostrarse una asociación significativa inversa entre tiempo de sedentarismo y pronóstico (24 y 17% de incremento de riesgo de mortalidad total y cardiovascular, respectivamente). Esta asociación fue más pronunciada en grupos con niveles de actividad física más bajos (7).

En conclusión, a partir de estos estudios publicados, se llama la atención sobre los siguientes puntos: 1.- a mayor intensidad de ejercicio, mayor reducción de riesgo, 2.- aún la práctica de ejercicios de bajas intensidad y volumen promueve reducción de riesgo con respecto a personas sedentarias, 3.- el tiempo de sedentarismo, más allá de la actividad física realizada, está asociado a mayor incidencia de enfermedad y aumento de mortalidad, 4.- la mayor aptitud cardiorrespiratoria está asociada con un perfil lipídico más saludable a lo largo de toda la vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher G, Ades P, Kligfield P, Arena R, Balady G, Bittner V, et al. Exercise Standards for Testing and Training. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873-934.
2. Gebel K, Ding D, Chey T, Stamatakis E, Brown WJ, Bauman AE. Effect of Moderate to Vigorous Physical Activity on All-Cause Mortality in Middle-aged and Older Australians. *JAMA Intern Med* 2015;175:970-7.
3. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1244-53.
4. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472-81.
5. Park Y, Sui X, Liu J, Zhou H, Kokkinos P, Lavie C, et al. The effect of cardiorespiratory fitness on age-related lipids and lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 2015 19;65:2091-100.
6. Chomistek A, Chiuvè S, Eliassen A, Mukamal K, Willett W, Rimm EBL. Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:43-51.
7. Biswas A, Faulkner G, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary Time and Its Association With Risk for Disease Incidence, Mortality, and Hospitalization in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:123-32
8. Peidro R. Prevención de enfermedades cardiovasculares. El ejercicio físico. *PROSAC* 2011; Mód 6. Fasc 1. p. 46-61.

## Biomarcadores e Imágenes en prevención cardiovascular

COORDINADOR: DR. JORGE VILARIÑO

COLABORADORES: DRES. IGNACIO BLURO<sup>MTSAC</sup>, PATRICIA CARRASCOSA<sup>MTSAC</sup> Y CARLOS INGINO<sup>MTSAC</sup>

### TROPONINA

Existe evidencia de que los individuos en prevención primaria con valores elevados de Troponina ultrasensible tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares. (1,2) Incluso parecería que los cambios de Troponina ultrasensible en el tiempo se asocian con un mayor riesgo cardiovascular. (3) Sin embargo no está del todo claro a qué se debe este aumento de los niveles de troponina en pacientes en prevención primaria, pudiendo ser variadas las causas que determinen su elevación y no simplemente la presencia de enfermedad coronaria. Por otro lado no existe evidencia que el instaurar un tratamiento sea capaz de modificar los niveles de troponina y cambiar la evolución del paciente. Es por esto que no se recomienda la medición sistemática de troponina en prevención primaria. **Recomendación Clase III; Nivel de evidencia C.**

### BNP y NT-proBNP

Varios estudios mostraron que individuos con valores elevados de BNP o NT-proBNP tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares independiente de la presencia de factores de riesgo tradicionales. (4,5,6) Otro estudio mostró que el NT-proBNP predecía eventos cardiovasculares en individuos con insuficiencia cardíaca asintomática (estadio A y B) pero no en individuos sanos. (7)

Existe evidencia que guiar el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca en función de los valores de péptidos natriuréticos circulantes en plasma conlleva un beneficio clínico, sin embargo no es posible transpolar esta información a pacientes sin ICC. (8) Un trabajo reciente aleatorizó 300 pacientes diabéticos con valores de NT-proBNP mayores a 125 pg/ml a un tratamiento intensivo con beta bloqueantes, inhibidores del sistema renina angiotensina y aldosterona o tratamiento usual, observando una reducción del punto final primario hospitalización o muerte de causa cardiovascular. (9)

Si bien parece que el aumento de BNP y especialmente el NT-proBNP identifican a un grupo de pacientes de mayor riesgo de eventos aún tenemos interrogantes. El no tener un valor de referencia específico a partir del cual indicar un tratamiento y el no saber si este eventual tratamiento se reflejaría en una reducción de eventos clínicos en individuos en prevención primaria deja en evidencia que aún nos falta información para recomendar un uso liberal de péptidos natriuréticos en pacientes en prevención primaria. **Recomendación Clase III; Nivel de evidencia B.**

### ECOGRAFÍA DOPPLER CAROTÍDEA

El estudio BioImage (A Clinical Study of Burden of Atherosclerotic Disease in an At-Risk Population) (10) enroló 5808 adultos americanos asintomáticos (edad media 69 años, 57% mujeres) para evaluar el rol del score de calcio coronario y el ultrasonido 3D carotídeo y femoral para predecir eventos CV. Analizó la carga de placa de ambas carótidas y comparó los hallazgos con los datos aportados por el Score de Calcio Coronario (SCC). En un seguimiento promedio de 2,7 años ocurrieron 216 eventos. Ajustado para factores de riesgo y comparado con sujetos sin placa carotídea, en HR para MACE fue 0,78, 1,45 y 2,36 por cada tertilo de incremento de la carga de placa carotídea. La carga de aterosclerosis carotídea se correlacionó positivamente con el SCC.

Una confirmación de estos hallazgos fue recientemente presentada en el estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis). (11) Incluyó 4184 sujetos jóvenes (edad media 45,8 años, 67% varones) para evaluar la extensión sistémica de la aterosclerosis subclínica (ASC) en carótidas, aorta abdominal y eje ileofemoral por ultrasonido Doppler y arterias coronarias con Score de Calcio Coronario (SCC). La presencia de Aterosclerosis Subclínica (ASC) se detectó en el 63% de los sujetos: 41% ileofemoral, 31% carótidas, 25% en aorta y 18% en arterias coronarias. El 58% de los individuos con ASC coincidió con riesgo bajo por score de Framingham, mientras que en el riesgo a largo plazo por Framingham (30 años), el 83% de los participantes en riesgo elevado presentó evidencia de ASC.

Todas las nuevas evidencias, no cambia las indicaciones del empleo de la Ecografía Doppler Carotídea.

### TOMOGRAFÍA DE MÚLTIPLES CORTES (TCMC)

El score de calcio en las arterias coronarias (SCC) es uno de los métodos más importantes para predecir riesgo cardiovascular. Este método es más útil en aquellos pacientes en los cuales los métodos tradicionales para clasi-

ficar el riesgo de los pacientes como el de Framingham no funcionan adecuadamente, especialmente los sujetos jóvenes, las mujeres, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura y las diferencias étnicas en el riesgo coronario. La ausencia de SCC también se asocia con un excelente pronóstico, con tasa de eventos a 10 años de 1%.

SCC también tiene un mejor rendimiento en comparación con el espesor íntima-media carotídeo y la proteína C reactiva de alta sensibilidad en la predicción de enfermedad coronaria y eventos de enfermedad cardiovascular (12).

El SCC es un método que no posee variabilidad inter-observador con scores menores a 1000UH, lo que hace que el mismo sea altamente confiable (13).

Nuevas publicaciones confirman que la prevalencia de aterosclerosis subclínica evaluada por SCC aumenta a medida que se incrementa el riesgo de Framingham (14).

Si bien la detección de un SCC > 100 tendría el rol potencial de seleccionar pacientes que se beneficiarían con objetivos de colesterol similares a los de prevención secundaria, cabe destacar que actualmente los valores objetivos se deben seguir basando en el riesgo cardiovascular estimado por los FR tradicionales (15).

La suma del SCC al riesgo de Framingham ofrece mejor discriminación en individuos de riesgo intermedio. Otros marcadores identificados en la tomografía computada como la calcificación de aorta torácica, calcificación de anillo mitral, volumen de tejido adiposo pericárdico no ofrecen utilidad para la predicción de riesgo cardiovascular (16).

Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura se asocia con un mayor desarrollo y progresión de la enfermedad subclínica, independiente de otros factores de riesgo (17).

La combinación de una historia familiar positiva y SCC por encima del percentilo 80 identifica un subgrupo dentro de la población de prevención primaria que recibe un mayor beneficio del tratamiento con estatinas que la población en general (18).

Evidencia reciente demostró que el tratamiento con estatinas produce un aumento del valor absoluto del SCC. Este hecho estaría relacionado con el proceso de estabilización de las lesiones arterioescleróticas. A la fecha el control evolutivo de los pacientes a través de la SCC no está indicada (19).

En poblaciones concretas como en pacientes sometidos a hemodiálisis, el score de calcio podría aportar una información vital para determinar el pronóstico de dichos pacientes y la probabilidad de eventos cardiovasculares. Score de Agaston > 400 podrían predecir un riesgo de mayor mortalidad por causa cardiovascular comparada con valores < de 400. Sin embargo la bibliografía en esta área es aún limitada (20).

Recientemente Valenti y col. publicaron un trabajo realizado en 9715 pacientes a los que se los estratificó según SCC, score de Framingham y la guía Nacional de Colesterol ATP III (NCEP ATP III) y se los siguió durante 14.6 años. (21) Concluyeron que un SCC de 0 predice un período de casi 15 años libres de mortalidad en individuos con riesgo bajo o intermedio. Además, en individuos considerados de alto riesgo por los puntajes clínicos, un SCC de 0 confiere mejor sobrevida que en individuos de riesgo bajo o intermedio pero con cualquier SCC.

Blaha y colaboradores publicaron la comparación del SCC = 0 *versus* otros marcadores como espesor íntima-media < percentilo 25, ausencia de placa carotídea, índice tobillo-braquial > 0,9, proteína C reactiva < 2 mg/L, homocisteína < 10  $\mu$ mol/L, péptido natriurético atrial < 100 pg/mL, ausencia de microalbuminuria, ausencia de enfermedad familiar de enfermedad coronaria o ausencia de síndrome metabólico (22). De 6814 pacientes seleccionados del estudio MESA se evaluó el desarrollo de eventos cardiovasculares a 10 años. De los marcadores evaluados negativos el SCC = 0 fue el más eficaz, seguido por el espesor íntima-media, en la identificación de pacientes que ejercen una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. Esta identificación permitiría detectar a los individuos que menos se beneficiarán en el tratamiento preventivo farmacológico.

La evidencia científica de la utilidad del score de calcio ha continuado aumentando durante los últimos años. Sin embargo no hay nuevas publicaciones que muestren un cambio en cuanto a las indicaciones de la utilidad del mismo de acuerdo al pre-test del paciente. De tal manera el SCC es un método que sigue teniendo las mismas indicaciones:

***Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B si el riesgo clínico del paciente es intermedio.***

***Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia B, si el riesgo clínico del paciente es bajo a intermedio.***

***Recomendación de clase III, nivel de evidencia C, si el riesgo clínico del paciente es bajo***

## **LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA NO INVASIVA**

No es un método que en la actualidad esté indicado para ser utilizado como estudio de prevención en ningún grupo de pacientes. En aquellos pacientes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular a edad temprana podría tener una potencial utilidad, sin embargo no hay evidencia suficiente hasta el momento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, Ridker PM, Blankenberg S. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic Peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. *Circulation* 2015;131:1851-60.
2. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, Woodward M, et al; MORGAM Investigators. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J* 2014;35:271-81.
3. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304: 2494-502.
4. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
5. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* 2006;47:874-80.
6. Choi EY, Bahrami H, Wu CO, Greenland P, Cushman M, Daniels LB, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, left ventricular mass, and incident heart failure: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Heart Fail* 2012;5:727-34.
7. McKie PM, Cataliotti A, Lahr BD, Martin FL, Redfield MM, Bailey KR, et al. The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for death and cardiovascular events in healthy normal and stage A/B heart failure subjects. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2140-7.
8. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:507-14.
9. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1365-72.
10. 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;65:1065-74.
11. Fernández Frieria L, Peñalvo JL, Fernández Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015;131: 2104-13
12. Zen I, Budoff M. Coronary Artery Calcium Screening: Does it Perform Better than Other Cardiovascular Risk Stratification Tools? *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 6606-6620; doi:10.3390/ijms16036606
13. Williams M, Golay S, Hunter A et al. Observer variability in the assessment of CT coronary angiography and coronary artery calcium score: substudy of the Scottish Computed Tomography of the HEART (SCOT-HEART) trial. *Open Heart* 2015;2:e000234.
14. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, 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; 65:1065-74.
15. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, Virani SS, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2014;129: 77-86.
16. Pandey A, Blaha M, Sharma K et al. Family History of Coronary Heart Disease and the Incidence and Progression of Coronary Artery Calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2014;232:369-76.
17. Yeboah J, Carr JJ, Terry JG et al. Computed tomography-derived cardiovascular risk markers, incident cardiovascular events, and all-cause mortality in nondiabetics: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21:1233-41.
18. Mulders, T.A.; Sivapalaratnam, S.; Stroes, E.S et al. Asymptomatic individuals with a positive family history for premature coronary artery disease and elevated coronary calcium scores benefit from statin treatment: A post hoc analysis from the St. Francis Heart Study. *JACC Cardiovasc Imag* 2012;5:252-60.
19. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1273-82.
20. Noce A, Canale MP, Capria A et al. Coronary artery calcifications predict long term cardiovascular events in non diabetic Caucasian hemodialysis patients. *Aging* 2015; 4:269-79.
21. Valenti V, Hartaigh B, Heo R, et al. A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. *JACC Cardiovasc Imag* 2015;8:900-9.
22. Blaha M, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016;133: 849-58.

## Agentes Farmacológicos para Prevención Cardiovascular

COORDINADORES: DRES. ALBERTO CAFFERATA, JORGE LERMAN<sup>MTSAC</sup>

COLABORADOR: DR. ALEJANDRO LAKOWSKY<sup>MTSAC</sup>

### ASPIRINA EN PREVENCIÓN PRIMARIA

La indicación de aspirina en prevención primaria continúa siendo un aspecto controvertido. La mayoría de las recomendaciones vigentes basan la decisión de su indicación en el cálculo de la ecuación entre el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos *versus* el riesgo de sangrado.

En 2009 se conoció el "Anti Thrombotic Trialist (ATT) Collaboration", que incluyó 95.000 pacientes de bajo riesgo de 6 ensayos de prevención primaria. (1) La aspirina produjo una reducción del punto final combinado (IAM, ACV y muerte cardiovascular) del 12% (aspirina 0,51% *versus* placebo 0,57% de eventos anuales,  $p = 0,0001$ ). Esto se debió fundamentalmente a la reducción del 23% de IAM no fatal (aspirina 0.18% *versus* placebo 0,23% por año,  $p = 0,0001$ ). No hubo diferencias significativas en mortalidad cardiovascular o ACV. Los eventos hemo-

rrágicos fueron 30% más frecuentes en la rama aspirina (0-10% *versus* 0-07% por año,  $p = 0.0001$ ). En todos los estudios publicados, los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron largamente los sangrados gastro intestinales.

Un reciente metaanálisis incluyó más de 100.000 pacientes de 9 estudios randomizados controlados con placebo de poblaciones de occidente y Japón, sin enfermedad cardiovascular previa, con dosis variables entre 75 mg/día a 500 mg/día o administrada en días alternos y 6 años de seguimiento promedio. Los resultados mostraron un 10% de reducción de los eventos cardiovasculares totales (OR 0,90, 95% IC: 0,85-0,96) y 20% de IAM no fatal (OR 0,80, 95% IC: 0,67-0,96). No hubo diferencias en ACV, mortalidad cardiovascular o mortalidad total. Por otra parte, se observó un aumento de sangrado total del 70% (OR 1.70, 95% IC: 1,17-2,46) y del 31% en el riesgo total de eventos hemorrágicos “no triviales” (OR 1,31, IC 95%: 1,14-1,50). (2)

Más recientemente se publicó un importante estudio que comparó 100 mg diarios de aspirina *versus* placebo: el “Japanese Primary Prevention Project” (JPPP). Se incluyeron 14.464 pacientes entre 60 y 85 años sin enfermedad cardiovascular pero con hipertensión, dislipidemia o diabetes. No hubo diferencias en el punto final primario combinado (el mismo que en los estudios citados anteriormente), pero el IAM no fatal se redujo 47% (HR 0,53, IC 95%: 0,31-0,91,  $p = .02$ ) y el ataque isquémico cerebral transitorio 43% (HR 0.57, IC 95: 0,32-0,99,  $p = .04$ ). Los eventos hemorrágicos que requirieron transfusión u hospitalización aumentaron 85% (HR 1,85, IC 95%: 1,22-2,81,  $p = .004$ ). Este estudio fue interrumpido a los 5 años por falta de resultados positivos previstos (“futility”). (3)

Un metanálisis analizó el uso de aspirina en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular en más de 10.000 participantes de 6 ensayos aleatorios controlados con placebo. No se comprobó ninguna reducción estadísticamente significativa entre los grupos para eventos cardiovasculares totales, mortalidad cardiovascular o mortalidad por todas las causas. Un interesante hallazgo observado fue una reducción significativa del riesgo de IAM en los varones (RR 0,57, IC 95%: 0,34-0,94) pero no en las mujeres (RR 1,08, IC 95%: 0,71-1,65;  $p$  para interacción = 0,056) en quienes utilizaron aspirina comparados con placebo. (4) Otro importante metanálisis que analizó la utilidad del uso de aspirina en pacientes diabéticos halló resultados similares, aunque sus resultados sugieren que la aspirina puede reducir el riesgo de IAM en los varones y el de ACV en mujeres. (5)

Las recomendaciones de las principales guías internacionales se presentan controversiales con respecto a la indicación de aspirina en prevención primaria.

El “United States Preventive Service Task Force” recomienda el uso de aspirina en bajas dosis (75 a 160 mg) para la prevención de IAM en varones entre 45 y 79 años y para la prevención de ACV en mujeres entre 55 y 79 años, cuando los beneficios superan el riesgo hemorrágico. (6) La Sociedad Europea de Cardiología en cambio se muestra prudente en su última actualización, fundamentalmente debido a sus previsiones con respecto a la seguridad, y no recomienda la utilización. (7) El American Heart Association emite una recomendación IIa con nivel de evidencia B en pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años de por lo menos el 10%, sin riesgo de sangrado. (8)

Este consenso sugiere como primer paso evaluar el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Luego considerar el antecedente de sangrado o situaciones capaces de producirlo, como por ejemplo diátesis hemorrágicas, úlceras gastro duodenales o gastritis activas, y descartar interacciones con otros fármacos. Considerar el antecedente personal o familiar de cáncer de colon, y finalmente considerar las preferencias del paciente. La Tabla 6 expresa las recomendaciones de la prescripción de aspirina en bajas dosis de acuerdo al balance entre el riesgo de eventos atero trombóticos y hemorrágicos. La recomendación IIa B existe sólo para los pacientes de alto riesgo cardiovascular y bajo riesgo de sangrado (Tabla 6).

**Tabla 6.** Recomendaciones para el uso de la aspirina

Riesgo CV	Riesgo de sangrado	
	Bajo	Alto
> 20%	IIa B	IIb B
10 al 20%	IIb B	IIb B
< 10%	III B	III B

## VITAMINA D EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR PRIMARIA

Desde hace décadas se sabe que la vitamina D tiene un rol fundamental en el mantenimiento de la densidad ósea, a través de su papel en el metabolismo fosfo cálcico. Pero en los últimos años ha recibido considerable atención como una potencial estrategia cardioprotectora. Existen estudios fisiopatológicos que relacionan el déficit de vitamina D con alteraciones cardiovasculares. Se han demostrado receptores de vitamina D en endotelio, (9) en músculo liso vascular (10) y en cardiomiocitos. (11) La vitamina D modula la expresión del gen de la renina, (12) e inhibe la secreción de citoquinas por los linfocitos. (13) Existen evidencias que asocian el déficit de vitamina D con un medio inflamatorio sistémico. (14). Estudios epidemiológicos sugieren que existe una relación directa entre la prevalencia de enfermedad coronaria, hipertensión e hiperlipidemia con la distancia al ecuador y la menor exposición a la luz solar, con participación de la síntesis de vitamina D en la piel. (15,16) Se acepta que la concentración plasmática mínima de 25 OH vitamina D (el metabolito capaz de cuantificarse en la clínica) está entre 20 y 30 ng/mL.

Diversos estudios clínicos han relacionado el déficit de vitamina D con enfermedad cardiovascular. Una publicación del "Framingham Offspring Study" que incluyó 1.739 individuos demostró un significativo aumento de eventos cardiovasculares relacionados con bajas concentraciones de 25 OH vitamina D plasmática, mediante análisis multi variado y un seguimiento de 5,4 años. El riesgo ajustado para un primer evento cardiovascular fue de 1.6 (IC 95% 1.11-2,36.  $p < 0,01$ ). (17). Resultados similares hallaron investigadores del "Health Professional Follow Up Study" siguiendo durante 10 años a 18.225 sujetos (RR 2.42, IC 95%: 1.53-3.84.  $p < 0.001$ ). (18) Investigaciones llevadas a cabo en Alemania hallaron asociaciones independientes entre bajas concentraciones plasmáticas de 25 OH vitamina D con mortalidad total y cardiovascular, (19) y con insuficiencia cardíaca y muerte súbita. (20) Otros estudios demostraron que la hipovitaminosis D predice de una manera independiente enfermedad arterial periférica (21) y ACV (22). En un metanálisis publicado por Wang y col que analizó 65.994 casos de 19 estudios observacionales se hallaron relaciones lineales inversas entre la concentración de 25 OH vitamina D y la mortalidad cardiovascular (RR 1.52, IC 95%: 1.30-1.77), enfermedad coronaria (RR 1.38, IC 95%: 1.21-1.57) y ACV (RR 1.64, IC 95%: 1.27-2.10). (23) Dado que no existen hasta la fecha trabajos clínicos bien diseñados, prospectivos y controlados, no es posible sostener con firmeza que las observaciones descriptas sean causales o simples asociaciones. Por lo tanto, no se dispone de argumentos sólidos como para recomendar la prescripción de vitamina D para prevención cardiovascular. Está en marcha el estudio VITAL ("VITamin D and Omega-3 Trial"), que explora la utilidad administrar Vitamina D (2.000 UI diarias) y ácidos grasos marinos Omega-3 (1 gramo diario) en la prevención primaria de eventos cardiovasculares y cáncer. Es un importante ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo patrocinado por el "National Cancer Institute" y el "National Heart, Lung and Blood Institute" de los EEUU que incluirá alrededor de 20.000 varones mayores de 50 años y mujeres mayores de 55 años. Tiene un diseño factorial  $2 \times 2$  con puntos finales cardiovasculares y oncológicos y un seguimiento planeado a 5 años. Este estudio proporcionará conclusiones sólidas acerca del verdadero papel preventivo de la Vitamina D. (24) Por el momento este consenso adjudica a la Vitamina D una **recomendación IIb con nivel de evidencia B**.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
2. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:209-16.
3. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa O. 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;312:2510-20.
4. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:4531-40.
5. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211-18
6. Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, Gordis L, Gregory KD, Harris R, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396-404.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
8. Fox CS, Co-Chair; Golden SH, Co-Chair; Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence. Scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;132:691-718
9. Merke J, Milde P, Lewicka S, Hugel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3: studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* 1989;83:1903-15.

10. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, et al. 25-Hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005;111:1666-71.
11. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol* 1997;272:H1751-8.
12. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
13. Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest*. 1987; 79:1659-64.
14. Reid D, Toole BJ, Knox S, Talwar D, Harten J, O'Reilly DJS, et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1006-11
15. Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *QJM* 1996;89:579-89
16. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.
17. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
18. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. A prospective study of 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med* 2008; 168:1174-80.
19. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-9.
20. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-35.
21. Melamed ML, Munter P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1179-85.
22. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008;39:2611-3.
23. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:819-29.
24. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook MR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and Omega-3 TriaL (VITAL): Rationale and design of a large 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;33:159-71.

## EXPLORACIONES BÁSICAS PARA LA PESQUISA Y DETECCIÓN DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

### Interrogatorio

Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión arterial, diabetes tipo II o muerte prematura.

Tabaquismo.

Frecuencia e intensidad de actividad física.

Anamnesis alimentaria.

### Examen físico

Peso, talla, índice de masa corporal, perímetro de cintura, presión arterial, pulsos periféricos, soplos arteriales, pulso arterial.

### Laboratorio

Glucemia en ayunas y luego de 120 minutos de carga de glucosa oral, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

### Cálculo puntaje de riesgo cardiovascular global