



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

JULIO 2023 | Vol. 91 SUPL. 3

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

Consenso de Prevención Cardiovascular

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA

Directores Asociados

ERNESTO DURONTO
Fundación Favalaro, CABA
DARÍO C. DI TORO
Hospital Argerich, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano,
CABA
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Instituto Médico ENER, Clínica La
Sagrada Familia (CABA)
LUCRECIA BURGOS
ICBA, CABA

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Instituto Universitario Hospital Italiano

Delegado por la SAC

CHRISTIAN SMITH
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda,
Formosa

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

MARIANO FALCONI (Instituto
Universitario Hospital Italiano, CABA)

SANDRA SWIESZKOWSKI (Hospital de
Clínicas José de San Martín, CABA)

JOSÉ LUIS BARISANI (Hospital Presidente
Perón, Avellaneda, Buenos Aires)

JORGE CARLOS TRAININI (Hospital
Presidente Perón, Avellaneda,
Buenos Aires)

GUILLERMO ERNESTO LINIADO
(Hospital Argerich, CABA)

PABLO LAMELAS (ICBA, CABA)

MARIANO TREVISÁN (Sanatorio San
Carlos, Bariloche, Río Negro)

BIBIANA MARÍA DE LA VEGA
(Hospital Zenón Santillán, Universidad
Nacional de Tucumán)

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

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

ANTZELEVITCH, 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

BLANKSTEIN, RON

Harvard Medical School (EEUU)

BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)

Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital

Clinic, University of Barcelona, Barcelona

CABO SALVADOR, JAVIER

Departamento de Ciencias de la Salud de la

Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)

CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)

British Heart Foundation, St. George's University of
London

CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat

Autònoma de Barcelona

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

EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)

Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona

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

GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de
Medicina

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 (SUIZA)

European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,
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

NANDA, NAVIN (EE.UU)

University of Alabama at Birmingham, Birmingham

NEUBAUER, STEFAN

University of Oxford and John Radcliffe Hospital
(GRAN BRETAÑA)

NILSEN, DENNIS (NORUEGA)

Department of Cardiology, Stavanger University
Hospital, Stavanger

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

SERRUYS, PATRICK W.

Imperial College (GRAN BRETAÑA)

SICOURI, SERGE (EE.UU)

Masonic Medical Research Laboratory, Utica

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

ZIPES, DOUGLAS (EE.UU)

Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

CLAUDIO R. MAJUL

Presidente Electo

VÍCTOR M. MAURO

Vicepresidente 1°

PABLO STUTZBACH

Vicepresidente 2°

BELÉN TINARI

Secretario

GABRIEL PEREA

Tesorero

HUGO SILVA

Prosecretario

SILVIA MAKHOUL

Protesorero

DIEGO PÉREZ DE ARENAZA

Vocales Titulares

MARCOS AMUCHÁSTEGUI

CAROLINA SALVATORI

OSCAR A. VOGELMANN

AGUSTINA AMENABAR

Vocal Suplentes

JORGELINA MEDUS

SEBASTIÁN GALDEANO

CHRISTIAN A. SMITH

GRACIELA I. BRUNA

Presidente Anterior

HÉCTOR A. DESCHLE

Revista Argentina de Cardiología

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

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

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 91 SUPLEMENTO 3 JULIO 2023

Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 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

Consenso de Prevención Cardiovascular

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

Director

Sebastián Peralta^{MTSAC}

Sub-Director

Mario César Spennato^{MTSAC}

Secretaria

Milagros Seijó

Vocales

Laura Antonietti^{MTSAC}

Ariel Kraselnik

Santiago Lynch

Paola Rojas

Comité Asesor

Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Gustavo Giunta^{MTSAC}

Ignacio Bluro^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

CONSENSO DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Directores

Gustavo Giunta^{MTSAC}
Augusto Lavalle Cobo^{MTSAC}

Coordinadores generales

Laura Brandani^{MTSAC}
Martín Lobo^{MTSAC}

Secretarios científicos

Ezequiel Forte^{MTSAC}
Gerardo Masson^{MTSAC}

Por Área de Normas y Consensos

Ariel Kraselnik

Revisores

Jorge Lerman^{MTSAC},
Ricardo Iglesias^{MTSAC},
Alberto Cafferata^{MTSAC},
Verónica Volberg^{MTSAC}

Coordinación editorial

Patricia López Dowling

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, y cols. Consenso de Prevención Cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2023;91 (Suplemento 3): 1-190. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3>



Índice

INTRODUCCIÓN	1
1. PREVENCIÓN PRIMORDIAL	2
2. ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR	10
3. ALIMENTACIÓN SALUDABLE	20
4. ACTIVIDAD FÍSICA Y SEDENTARISMO	33
5. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL	36
6. DISLIPIDEMIA	41
7. DIABETES	63
8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	83
9. OBESIDAD	99
10. FACTORES DE RIESGO PSICOSOCIALES	110
11. TABAQUISMO	128
12. INFLAMACIÓN COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR	148
13. ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA Y ANTICOAGULACIÓN EN PREVENCIÓN PRIMARIA	163
14. INMUNIZACIONES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR	166
15. ADHERENCIA TERAPÉUTICA	174
16. PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19	182

Consenso de Prevención Cardiovascular

INTRODUCCIÓN

La prevención cardiovascular y el manejo de los factores de riesgo desempeñan un papel central en la cardiología actual. Este Consenso de Prevención Cardiovascular tiene por objetivo brindar recomendaciones actualizadas para el mejor manejo de nuestros pacientes en este ámbito. La Sociedad Argentina de Cardiología ha redactado tres versiones (2001, 2012 y 2016) de este documento, de enorme utilidad en las últimas dos décadas. La afluencia de nueva información científica y la necesidad de transformar las publicaciones más relevantes en recomendaciones prácticas se hacen indispensables. Por este motivo, nuestra sociedad ha decidido actualizar nuevamente el Consenso de Prevención Cardiovascular. Las autoridades de este consenso fueron seleccionadas por la Comisión Directiva y por el Área de Consensos y Normas. Se invitó a participar como coordinadores de cada capítulo a referentes nacionales en cada uno de los temas, los cuales a su vez tuvieron libertad de generar sus respectivos grupos de trabajo. En consecuencia, hemos contado con el invaluable aporte de 16 grupos de trabajo, compuestos por profesionales de diferentes ámbitos, cuyo compromiso ha permitido llevar adelante esta tarea.

Las recomendaciones del presente documento están acordes con lo establecido por el reglamento del Área de Consensos y Normas de la Sociedad Argentina de Cardiología. (1) Se han establecido categorías:

- CLASE I: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.
- CLASE II: condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
 - CLASE II a: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.
 - CLASE II b: la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- CLASE III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general acerca de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y, en algunos casos, puede llegar a ser perjudicial.

Nivel de evidencia sobre la cual se basa la recomendación consensuada:

- 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 magnitud del efecto.
 - Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o 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.
- El resultado de este trabajo es un documento que abarca recomendaciones desde la prevención primordial (aquellas conductas tendientes a prevenir la aparición del factor de riesgo) hasta el manejo avanzado de estas patologías.

El presente documento agrega capítulos que han cobrado relevancia en los últimos años, como son el manejo de la obesidad, la inflamación, las inmunizaciones. Temas como la contaminación ambiental y la prevención primordial también fueron incluidos, ya que los consideramos de importancia en la contextualización del riesgo cardiovascular. Si bien este documento describe una gran cantidad de situaciones clínicas y sus recomendaciones pertinentes, de nada sirve si no se logra la apropiada adherencia. En ese sentido nos pareció ineludible incluir un capítulo con ese tema fundamental en prevención cardiovascular. Por último, la Comisión Nacional de Residentes de Cardiología colaboró con la redacción de un capítulo dedicado a la pandemia por COVID-19 y las repercusiones que ha tenido en la salud cardiovascular.

Esperamos que nuestros colegas encuentren en este Consenso en Prevención Cardiovascular una herramienta práctica para el manejo de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Cardiología. Reglamento para la elaboración de guías de práctica clínica. 2014. [Acceso: 17 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wpcontent/uploads/2015/08/reglamento-para-el-desarrollode-guias-clinicas.pdf>

1. PREVENCIÓN PRIMORDIAL

Coordinador: Alejandro Di Cío Gimena

Grupo de redacción: Diana Millan, Lorena Helman, María Isabel Rodríguez Acuña

Introducción

Se denomina prevención cardiovascular a un conjunto de acciones coordinadas –tanto a nivel individual como comunitario– que apuntan a erradicar, eliminar o minimizar el impacto de las enfermedades cardiovasculares y la discapacidad resultante. (1)

Existen tres vías críticas para prevenir el desarrollo y la progresión de la enfermedad:

- a) Prevención primordial, cuyo objetivo es prevenir el desarrollo de factores de riesgo (FR) cardiovasculares. (2)
- b) Prevención primaria, cuyo objetivo es prevenir el comienzo de la enfermedad cardiovascular en personas con factores de riesgo, pero sin enfermedad conocida.
- c) Prevención secundaria, cuyo objetivo es prevenir la recurrencia de eventos o complicaciones en personas ya diagnosticadas con enfermedad cardiovascular.

Existen otros dos procesos preventivos frecuentemente olvidados:

- d) Prevención terciaria, que consiste en prevenir, retardar o reducir las complicaciones y secuelas de una enfermedad que ya tiene la persona. El objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente. Un ejemplo de prevención terciaria es la rehabilitación pos-IAM o ACV. (2)
- e) Prevención cuaternaria, que tiene como objetivo evitar, reducir y paliar el perjuicio provocado por la intervención médica, también conocido como “primum non nocere” (primero no dañar). (3)

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de mortalidad en el mundo, y responsable de aproximadamente 18 millones de fallecimientos por año. (4) En las últimas cuatro décadas, las tasas de mortalidad por ECV se han reducido en regiones desarrolladas. (5) Esta caída en la letalidad puede explicarse en un 47% por medidas de prevención secundaria (creación de unidades coronarias, tratamiento del infarto agudo de miocardio [IAM]), mientras que un 44% de esta reducción se genera por el mejor control a nivel poblacional del colesterol, la presión arterial y el tabaquismo. (6, 7)

En la Argentina, entre los años 1970 y 2000 se observó una caída del 45% de la letalidad por enfermedad cardiovascular. (8) Sin embargo, los resultados del estudio GBDS (The Global Burden of Disease Study) han puesto de manifiesto que esta disminución progresiva en mortalidad cardiovascular se ha detenido por primera vez en décadas. (9) Las principales causas de este estancamiento son el incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes, junto al envejecimiento poblacional en general y al de los individuos con más alto riesgo en particular. (10)

Aproximadamente el 80% de las enfermedades cardiovasculares se pueden explicar por factores de riesgo mediados por el alto consumo de sodio, grasas saturadas y azúcares refinados, sumados al sedentarismo. (11)

La Encuesta Nacional sobre Nutrición y Salud 2019 aporta información sobre la calidad de los productos y alimentos consumidos en la Argentina. (12) Menos del 40% consume una vez al día frutas y verduras, y solo uno de cada cuatro consume pescado una vez por semana. Sin embargo, casi el 37% consume bebidas artificiales azucaradas una vez al día, y el 15% consume productos de copetín dos o más veces por semana (papas fritas, palitos de maíz, etc.).

Los datos en la población menor de 18 años son desalentadores. En los niños de 0 a 5 años, el sobrepeso alcanza el 14% y la obesidad el 4%, mientras que en la franja etaria de 5 a 17 años el 41% de los niños y adolescentes tiene exceso de peso (sobrepeso el 21% y obesidad el 20%).

Con respecto a la calidad de lo consumido puede observarse que, en niños de entre 2 y 12 años, la ingesta de productos de copetín casi triplicó la de los adultos, mientras que uno de cada tres refirió haber consumido golosinas dos o más veces por semana (caramelos, alfajores, chupetines, chicles, barras de cereal, etc.).

Según las proyecciones de Unicef, la Argentina es uno de los 20 países en el mundo que podría superar los 2 millones de niños y adolescentes con índices de masa corporal (IMC) elevados para el año 2030. (13)

La evidencia sugiere que comenzar las intervenciones muy temprano, desde la infancia y tal vez antes, puede ser un enfoque especialmente eficaz para prevenir la enfermedad cardiovascular. (14) Los “primeros 1000 días” desde la concepción hasta la edad preescolar son un período de máxima plasticidad del desarrollo, y las intervenciones de prevención durante su transcurso son fundamentales. (15)

En el año 2019, la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) publicaron un Consenso en el cual se unifican los criterios de manejo para la detección y tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares en población pediátrica y adolescente. (16)

El objetivo del presente capítulo es fomentar la prevención primordial, enfocando a aquellos pacientes jóvenes en los cuales los factores de riesgo aún no se manifiestan y un estilo de vida saludable ayudará a preservar la salud cardiovascular.

Desarrollo de la enfermedad aterosclerótica

Los estadios subclínicos de enfermedad cardiovascular aparecen en edades muy tempranas de la vida en forma de estrías grasas y ateromatosis. En el estudio The Bogalusa Heart Autopsy, el 50% de los niños entre 2 y 15 años presentaban estrías grasas en las arterias coronarias. (17) La evaluación microscópica coronaria y aórtica de niños fallecidos en accidentes demostró una alta carga de lípidos y macrófagos en la íntima, con más del 50% de los niños de 10 a 14 años con alguna evidencia de aterosclerosis. (18)

La prevalencia de placas en el territorio coronario aumenta del 8%, entre los 2 y 15 años, al 69%, entre los 26 y 39 años, y se ven reguladas por la exposición a lo largo de la vida a los diferentes factores de riesgo, conductas insalubres y determinantes ambientales. (19) En niños y adolescentes de 6 a 19 años con obesidad y exposición a factores de riesgo, puede observarse una edad vascular comparable a un adulto de 45 años. (20)

Incluso en poblaciones de 40 a 55 años de edad y bajo riesgo cardiovascular (medido por diferentes puntajes [scores] de riesgo) se observa que aproximadamente el 60% padece de ateromatosis subclínica, identificada por Doppler arterial o score de calcio coronario. (21)

Son muchos los factores que se encuentran causalmente involucrados en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica; algunos son fáciles de reconocer por su proximidad con el evento cardiovascular (hipertensión arterial [HTA], diabetes [DBT], tabaquismo [TBQ], dislipidemia [DLP], obesidad, sedentarismo). Sin embargo, existen otros factores más complejos de discernir que actúan como promotores de la enfermedad y se encuentran a mayor distancia temporal del evento (alimentación, ambiente, factores socioeconómicos). Estos últimos ejercen su influencia de manera indirecta, a través de los factores de riesgo más próximos (y reconocidos), aunque también pueden hacerlo directamente. (22)

Prevención primordial

El término prevención primordial fue utilizado por primera vez por T Strasser en 1978, con el fin de implementar estrategias de prevención cardiovascular a nivel poblacional que eviten la aparición de factores de riesgo. (22) Su equivalente a nivel individual es la prevención del desarrollo de los factores de riesgo en un individuo dado. Esencialmente se trata de promocionar un estilo de vida saludable desde la concepción y a través de etapas tempranas de la niñez, adolescencia y juventud, buscando mantener individuos de bajo riesgo a lo largo de toda su vida. (23)

El objetivo de la prevención cardiovascular desde etapas tempranas es simple: ganar salud y envejecer saludablemente.

- Ganar salud: muchos de los factores de riesgo cardiovasculares son también promotores de otras enfermedades no transmisibles, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la diabetes mellitus (DM) y el cáncer. Aproximadamente el 60% de los DALY (años de vida perdidos por discapacidad) pueden ser evitados con el control de siete determinantes dependientes del estilo de vida: HTA (13%), tabaquismo (12%), consumo excesivo de alcohol (10%), colesterol elevado (9%), sobrepeso (8%), bajo consumo de frutas y verduras (4%), sedentarismo (3,5%). (23) Existe evidencia también de que 8 de cada 10 eventos cardiovasculares pueden evitarse con conductas saludables, lo que evidencia un efecto protector de estas. (11, 24, 25)
- El concepto de envejecimiento saludable alude a un proceso a lo largo de toda la vida que optimiza las oportunidades para preservar y mejorar la salud y el bienestar físico, social y mental, la autonomía y la calidad de vida. (26-28) No solamente existe evidencia de que no fumar, realizar actividad física y mantener el peso corporal, junto con un consumo moderado de alcohol favorecen el envejecimiento saludable, sino que actualmente contamos con evidencia a nivel molecular. El envejecimiento o senescencia celular está determinado por el acortamiento telomérico. En presencia de factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus y el tabaquismo, puede observarse un mayor acortamiento telomérico con respecto a los sujetos control. A su vez, puede observarse un menor acortamiento telomérico en sujetos que realizan actividad física y llevan un estilo de vida saludable. (29- 33)

Si bien la prevención primaria y secundaria son herramientas indispensables, es necesaria una guía adicional para clínicos y cardiólogos para mejorar las medidas de prevención primordial y primaria, basadas en niveles de intervención. (33)

Niveles de intervención de prevención primordial

Existen dos niveles de intervención en promoción de salud: un nivel individual y otro poblacional.

Estrategia a nivel individual de prevención primordial

El nivel de intervención individual es aplicable a un paciente determinado y consiste en detectar tempranamente población de riesgo, estimar el nivel de salud cardiovascular e implementar conductas saludables que la promuevan.

Antecedentes heredofamiliares

El antecedente de enfermedad coronaria (infarto, ángor, angioplastia o cirugía de *bypass* coronario o muerte súbita cardíaca) o enfermedad cerebrovascular (ECV), o de ambas, en un familiar de primer grado masculino antes de la edad de 55 años o femenino antes de los 65 años, es un predictor independiente para el desarrollo de ECV. (35, 36) Identificarlo resulta indispensable, dado que –por ser una condición no modificable– permite trabajar sobre la educación y concientización acerca de medidas higiénico-dietéticas que conduzcan a un mejor manejo de los factores de riesgo modificables. El estudio CARDIA (Coronary Atery Risk Development in Young Adults) evaluó, en un grupo de 5115 pacientes entre 18 y 30 años, los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de enfermedad cardiovascular clínica y subclínica, y mostró que los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular son un marcador de riesgo aterogénico prioritario. (37)

Dislipidemia

Las dislipidemias primarias son de origen genético y se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular. La hipercolesterolemia familiar (HF) se destaca entre las dislipidemias primarias por su alta frecuencia y su vínculo con los eventos cardiovasculares en edades tempranas. Para la detección de dislipidemias se recomienda el tamizaje universal entre los 6 y 11 años. (16) Su pesquisa es fundamental para poder intervenir con medidas tempranas de control y eventual tratamiento en niños, adultos jóvenes y su entorno familiar. (38)

Obesidad

Existe un papel preponderante de la genética en el desarrollo de la obesidad. (39) Algunos mecanismos epigenéticos (interacciones de factores genéticos y ambientales que influyen en la expresión de genes) se relacionan con su desarrollo. La influencia del ambiente familiar es fundamental en este sentido, ya que impone desde la infancia modelos y conductas alimentarias. La obesidad tiene relación directa con otros factores de riesgo tales como diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia. Por este motivo, es imprescindible fomentar en el grupo familiar, desde la edad pediátrica, elecciones saludables en cuanto a hábitos dietarios, ejercicio físico y estilo de vida. (40)

Hipertensión arterial

El factor hereditario representa el 30-40% de las variaciones de la presión arterial en la población general. La influencia del genoma en la regulación de la presión arterial es generalmente poligénica y dichos genes codifican para distintos determinantes de la presión arterial (contractilidad, volemia, resistencia vascular). Además del componente genético, los hábitos y conductas no saludables en el grupo familiar favorecen su aparición. Existe una fuerte relación entre malos hábitos alimentarios, sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial. A mayor índice de masa corporal y perímetro de cintura, mayor prevalencia de hipertensión arterial en niños, adolescentes y adultos jóvenes. El sobrepeso duplica la probabilidad de presentar hipertensión y la obesidad la cuadruplica. Por este motivo, es de suma importancia poner énfasis en prevenir la obesidad en todo el grupo familiar, en especial, en aquellos que presenten antecedentes de hipertensión arterial. (41)

Diabetes mellitus

Las formas más frecuentes de diabetes mellitus son el tipo 1 y el 2, de herencia poligénica, donde también intervienen factores epigenéticos y ambientales. En la diabetes tipo 1, la mayoría de los genes que involucra afectan la regulación de la tolerancia inmunológica, y su fisiopatología es autoinmunitaria de origen genético y ambiental (contaminación, dieta, viral). La diabetes tipo 2 es también de herencia poligénica, pero con menos evidencia de los genes que intervienen. En general, regulan la masa de células beta, la secreción de insulina y una pequeña parte, la obesidad e insulinoresistencia. Se estima que, si un padre tiene diabetes tipo 2, el hijo tiene un 40% de probabilidades de presentarla. Si ambos padres son diabéticos tipo 2, las probabilidades se incrementan a un 70%. Los factores ambientales influyen decisivamente en el desarrollo de diabetes tipo 2, sumándose a la heredabilidad. (42, 43)

Estimación de la salud cardiovascular

La salud cardiovascular de un individuo puede medirse a través de las siete reglas de la vida (AHA 7 o Life's Simple Seven), que animan a una población a cumplir siete métricas cardiovasculares para una salud cardiovascular ideal. Estas son cuatro factores de riesgo modificables (no fumar, peso saludable, comida sana y actividad física) y tres medidas biométricas (presión arterial, glucemia y colesterol), en ausencia de enfermedad cardiovascular establecida. (44) Se trata de medidas fáciles de cuantificar en la consulta diaria y que se correlacionan directamente con mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cardiopatía isquémica, junto con una reducción considerable de eventos no cardiovasculares, tales como cáncer, depresión, deterioro cognitivo y diabetes, (45-47) y son especialmente útiles en población de prevención primordial sin factores de riesgo establecidos. (Tabla 1)

Tabla 1. Las 7 reglas de la vida (AHA 7)

Métrica	Ideal
Tabaco	Nunca o suspendido hace >1 año
Índice de masa corporal	<25 kg/m ²
Actividad física	≥150 minutos/semana de intensidad moderada o ≥ de 75 minutos/semana de intensidad vigorosa
Alimentación saludable	4 componentes saludables
Presión arterial	< de 120/80 sin tratamiento
Glucemia en ayunas	<de 100 mg/dL
Colesterol total	<200 mg/dL

Componentes saludables de la alimentación: 5 grupos

1. Ingesta diaria de frutas, verduras y productos de origen vegetal, como arroz, porotos, arvejas y otras legumbres.
2. Escasa ingesta de productos ricos en azúcares (p. ej., menos de 450 kcal/semana de bebidas azucaradas).
3. Aceite como principal fuente de grasa.
4. Consumo de pescado (≥200 g/semana).
5. Bajo consumo de sal (menos de 1500 mg/día de sodio).

Torres Cárdenas R y cols. Concordancia entre el índice de salud cardiovascular ideal y el índice Fuster-BEWAT. (48)

Globalmente existe una baja prevalencia de individuos con 6 o más factores ideales de salud cardiovascular. En una revisión sistemática de 50 estudios tanto prospectivos como de corte transversal, la prevalencia de salud cardiovascular ideal, definida como alcanzar 6 a 7 medidas de la AHA 7, fue del 0,3 al 10%, mientras que una salud cardiovascular intermedia (definida como 5 o 6 factores de salud) solamente la cumplían el 15% y 4%, respectivamente. (44)

Entre todos los componentes del ideal de salud propuestos por AHA 7, la medida de salud cardiovascular mejor alcanzada fue el cese de tabaquismo (la lograron >50%), mientras que la dieta fue la menos alcanzada (solo la lograron entre el 1 y 10%), seguida por el ejercicio físico (lograda entre el 30 y 40%). (44)

Dentro de la estrategia individual es importante la detección temprana de pacientes pertenecientes a grupos familiares que presentan factores de riesgo o estilos de vida insalubres para una intervención temprana, instruyendo y concientizando sobre cambios en el estilo de vida. Algunos ejemplos de intervención a nivel individual-familiar son el tabaquismo pasivo, la alimentación insalubre (ingesta de productos procesados, alto consumo de sodio, bajo consumo de frutas, verduras, pescado y legumbres) y el sedentarismo, entre otros. Existen datos que muestran un aumento alarmante en el tiempo que los niños pasan sentados frente al televisor, las computadoras o videojuegos no relacionados con actividad escolar. Según un informe del Observatorio de la Deuda Social Argentina de la Universidad Católica Argentina (UCA) del año 2014, en la Argentina el 45% de los niños y adolescentes de lugares urbanos registra niveles insuficientes de actividad física. Se estima que aproximadamente el 62% de esta población presenta un comportamiento sedentario en el dominio de la exposición de las pantallas. Es decir, pasan en promedio más de 2 horas diarias frente a pantallas como las de la televisión, la computadora o las tabletas, entre otras. (49)

Estrategia a nivel poblacional de prevención primordial

A nivel poblacional, la prevención primordial busca reducir la aparición de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en una sociedad, a través de cambios en el estilo de vida y en el medioambiente. Ejemplos de esto son las medidas que prohíben fumar en espacios públicos, la reducción del consumo de sal (p. ej., quitando el salero de las mesas), la disminución del contenido de grasas saturadas en los alimentos y la promoción de la actividad física. Este enfoque logrará grandes beneficios a nivel de una sociedad, pero escasos beneficios a nivel individual, lo que se conoce como paradoja de la prevención. Esto es: la mayoría de los eventos cardiovasculares provienen de la población de bajo riesgo, debido al alto número de personas que lo componen. Si bien son las personas de mayor riesgo cardiovascular las que más frecuentemente presentan eventos, estos últimos solo representan una proporción pequeña de la población total. (15,50) Una reducción en el riesgo cardiovascular de toda una población es más beneficioso que solamente modificarlo en aquellos individuos con alto riesgo cardiovascular. (51, 52) Además, los beneficios de estos cambios se verán también reflejados en otras enfermedades no transmisibles que comparten los mismos factores de riesgo, como el cáncer y la diabetes.

Existe evidencia acerca de la necesidad de la prevención primordial y primaria en una sociedad desde etapas tempranas de la vida. El Estudio de Jóvenes Finlandeses muestra cómo la exposición a factores de riesgo (C-LDL, IMC elevado, tabaquismo e HTA) en jóvenes de 12 a 18 años predice un aumento del grosor de la íntima media en la adultez, independientemente de los factores de riesgo presentes en la edad adulta. (53) En el estudio Muscatine, una comunidad de Iowa, Estados Unidos, se observaron hallazgos similares: aquellos niños que estuvieron expuestos a más factores de riesgo presentaron un mayor espesor de la íntima media en su adultez. (54)

Tal vez, el programa más paradigmático de una estrategia poblacional-comunitaria en prevención primaria sea el Proyecto de Karelia del Norte, Finlandia, que comenzó en 1972. En esta comunidad, las tasas de mortalidad cardiovascular y de cáncer de pulmón eran las más altas de toda Finlandia antes de iniciarse el proyecto. Se implementó una estrategia de salud pública para reducir los niveles de factores de riesgo cardiovascular (colesterol, hipertensión y tabaquismo), con un gran énfasis en los cambios alimentarios. Se involucraron organizaciones sociales voluntarias, servicios de salud, medios locales y se implementaron políticas públicas para llevarlo a cabo. Hacia 1977, las tasas de mortalidad cardiovascular y cáncer de pulmón habían disminuido a los valores del resto del país, extendiendo el proyecto al resto de Finlandia y marcando una tendencia de disminución de la letalidad por enfermedad cardiovascular en los años subsiguientes. (55, 6)

A nivel poblacional, dividiremos los cambios en un nivel nacional y otro local o comunitario.

Nivel nacional

Los cambios políticos que generan amplios beneficios en prevención cardiovascular son aquellos que facilitan la alimentación saludable, el incremento de la actividad física, la eliminación del tabaquismo y la reducción del consumo de alcohol. (56) Esto es válido para disminuir no solo la prevalencia de enfermedad cardiovascular sino también la de otras enfermedades no transmisibles, especialmente diabetes tipo 2, enfermedades respiratorias y algunos tipos de cáncer.

La alimentación saludable puede favorecerse a través de políticas agrícolas, aumento de impuestos a bebidas azucaradas y a alimentos ricos en grasas saturadas, subsidios a frutas y verduras, reducción de sal y de ácidos grasos saturados en consumibles procesados, etiquetado nutricional de productos comestibles y restricción en la publicidad de comida de escaso valor nutricional, también llamada “comida chatarra”. La integración de la actividad física a las actividades diarias a través de subsidios al transporte público y el reemplazo de calles transitables por ciclovías y peatonales es una estrategia útil para promocionar la actividad física entre la población. La aplicación de impuestos al tabaco y alcohol, los espacios libres de humo y la tolerancia social nula al consumo de alcohol al volante son algunas medidas que pueden reducir estas conductas insalubres.

Se estima que la aplicación de medidas políticas saludables que produzcan un cambio social estructural podría reducir a la mitad las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular. (56)

En nuestra compleja sociedad moderna existe una interacción de las elecciones personales, el *marketing* y la producción. Para que un individuo pueda realizar una verdadera elección libre, las autoridades de salud deben asegurar el acceso a alimentos saludables, balanceando los intereses creados por las diferentes corporaciones que no son las responsables de la salud pública.

Nivel local

A nivel comunitario, los espacios libres para actividad física, senderos para bicicleta y caminatas, jardines comunitarios, parques pequeños y los espacios abiertos verdes son excelentes lugares para incorporar la actividad física a la rutina cotidiana. (57)

Una iniciativa es la creación de organizaciones para la producción de comida saludable en comunidades minoritarias, rurales y urbanas de bajo salario. De este modo se reduce la disparidad, se crea trabajo y se estimula el desarrollo económico local.

Sitio de trabajo

Es un buen ambiente para implementar programas de prevención. En los Estados Unidos, más de 130 millones de empleados han utilizado programas saludables en lugares de trabajo a lo largo de un año y han demostrado prevenir los factores de riesgo para ECV y accidente cerebrovascular (ACV). (58)

Los puntos de intervención son la alimentación, la actividad física, la cesación TBQ, el manejo-reducción del estrés y el manejo del peso. Se estima que el 25 al 30% de los costos médicos anuales de las compañías corresponden a empleados con obesidad, HTA, DLP, DBT y consumo de tabaco. La implementación de programas basados en promoción de salud puede generar una recuperación sustancial de ganancia de productividad. De otra manera, la *performance* en el trabajo puede caer hasta un 71%. (57)

Escuelas

Gran porcentaje de los niños pasan la mayor parte de su día en la escuela. Es de vital importancia que el ambiente educacional ofrezca oportunidades para la actividad física, alimentación y bebidas saludables. La intervención

basada en la escuela puede ser eficaz en la prevención del desarrollo de la obesidad en niños. Los niños con mejor estado físico tienen mejor rendimiento académico y mejor comportamiento en clase. (57) Entre adolescentes obesos, la mayor velocidad en la ganancia de peso se produce entre los 2 y los 6 años de edad, y la mayoría de los niños que eran obesos a esa edad serán obesos en la adolescencia. (59) Intervenir en esta edad podría reforzar conductas saludables más adelante.

El Programa SI! evalúa la factibilidad y el resultado de intervenir en poblaciones preescolares a través de la educación y promoción de la salud cardiovascular de manera integral en niños, maestros y familia o cuidadores, para prevenir la enfermedad en el adulto. La primera etapa se realizó en Bogotá, Colombia, a través de un estudio con diseño de conglomerados (control-intervención), donde participaron 1216 niños de 3 a 5 años, 928 padres y 120 maestros de 14 instalaciones preescolares. Se los aleatorizó a una intervención educativa y lúdica de 5 meses o al plan de estudio habitual. La intervención preescolar dirigida a mejorar los conocimientos, actitudes y hábitos relacionados con la alimentación saludable y el estilo de vida activo resultó factible, eficaz y sostenible en niños muy pequeños. (60)

En la segunda etapa realizada en escuelas públicas de Madrid, España, se aleatorizaron 2064 niños y niñas de 3 a 5 años al currículo escolar habitual o a la rama intervención, y se los siguió durante 3 años. Los componentes del programa fueron la alimentación, la actividad física, el conocimiento del cuerpo y la gestión de las emociones, incluyendo videos de *Plaza Sésamo*, actividades, juegos y tareas de fin de semana para realizar en familia. Luego de tres años, el Programa SI! en España demostró ser una estrategia eficaz y factible para enseñar hábitos saludables entre los niños y también para impactar en marcadores de adiposidad (perímetro de cintura o porcentaje de grasa) que están directamente relacionados con la salud cardiovascular. (61)

La tercera etapa, bajo el nombre Estudio FAMILIA, se llevó a cabo en 2062 entre niños preescolares de 3 a 5 años de 15 escuelas en comunidades marginadas de Harlem, Nueva York, Estados Unidos. Las escuelas y sus alumnos fueron asignados al azar para recibir una intervención educativa de 4 meses (50 horas) para inculcar comportamientos saludables en relación con la dieta, la actividad física, la conciencia del cuerpo/corazón y el manejo de las emociones vs. el plan de estudios estándar. El resultado primario fue el cambio en el puntaje general de conocimientos, actitudes y hábitos (escala KAH, por las siglas en inglés de knowledge, attitudes, and habits) de los niños a los 5 meses. Como resultados secundarios se evaluaron los cambios en los subcomponentes de la escala KAH y la comprensión de las emociones. (62)

El cambio relativo medio en la puntuación KAH general fue 2,2 veces mayor en el grupo de intervención. El efecto máximo se observó en los niños que recibieron más del 75% del plan de estudios de la rama intervención. Los componentes de actividad física, conocimientos y actitudes fueron los principales impulsores del efecto ($p < 0,05$) y los cambios en la comprensión tendieron a favorecer a los niños intervenidos.

Según el estudio FAMILIA, la intervención educativa multidimensional basada en la escuela puede ser una estrategia eficaz para establecer comportamientos saludables entre los niños en edad preescolar de una comunidad diversa y socioeconómicamente desfavorecida. (62)

Para llevar adelante un proyecto de estas características deben estar motivados a participar las escuelas, profesores y los gobiernos sumados a un soporte económico y profesionales capacitados.

La intervención en promoción de salud a un nivel integrado de maestros-padres/cuidadores y niños ejerce efectos positivos en todos sus componentes. En un subestudio del FAMILIA, las escuelas y los padres/cuidadores fueron asignados al azar para recibir un programa de intervención en estilo de vida durante 12 meses vs. control. El objetivo primario era el cambio durante este período en una puntuación de salud compuesta relacionada con presión arterial, ejercicio, peso, alimentación y tabaco (llamada FBS), y como punto secundario se evaluó entre otras cosas el efecto del conocimiento de la presencia de aterosclerosis evaluado por ecografía carotídea/femoral bilateral.

Los participantes de alta adherencia en el grupo intervenido evidenciaron un cambio favorable en el *score* de salud cardiovascular, y el conocimiento de la presencia de aterosclerosis potenció significativamente los efectos de la intervención, lo cual podría ser útil para mejorar futuras intervenciones en el estilo de vida. (63)

La carga económica de la enfermedad cardiovascular y la potencial reducción de costos

Los costos directos o indirectos de la enfermedad cardiovascular se encuentran relacionados en su mayoría con costos de cuidado y no de prevención, sin incluir los costos relacionados con la obesidad, DBT y TBQ.

Se puede evitar el aumento progresivo de la enfermedad cardiovascular. El análisis de costo-efectividad en prevención cardiovascular en pacientes sanos es más difícil que analizar los costos en tratamientos para patologías establecidas, ya que existen limitaciones prácticas debido a lo complejo de conducir estudios clínicos a largo plazo y a que los análisis de costo-efectividad en prevención están basados en modelos matemáticos o de simulación y deben ser evaluados con respecto a su valor y utilidad.

Una población más saludable y más productiva tiene beneficios que resultan difíciles de establecer en términos de costos. (57)

Recomendaciones

En prevención primordial, las recomendaciones apuntan a la detección de factores de riesgo y la promoción de la salud en sujetos en edades tempranas y medias de la vida sin factores de riesgo conocidos ni enfermedad cardiovascular establecida. En este sentido, las siguientes recomendaciones son complementarias de las realizadas en la guía de prevención cardiovascular en niños y adolescentes.

Para el manejo individual de los diferentes factores de riesgo (FR), remitirse a los capítulos correspondientes.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Pesquisar como antecedente positivo la presencia de ECV diagnosticada (coronaria, cerebrovascular, vascular periférica) o muerte de causa cardiovascular en un familiar de primer grado masculino <55 años o femenino <65 años.	I	B
– Constatar en la historia clínica del paciente los antecedentes familiares positivos que permitan detectar un perfil de riesgo aumentado para ECV (obesidad, dislipidemias, HTA, diabetes) en familiares de 1.º grado	I	B
– Si se identifican en el paciente FR para ECV, debe considerarse la evaluación de padres, hermanos o convivientes para dichos factores.	I	B
– Promocionar la salud cardiovascular en el paciente y en su grupo familiar a través de cambios alimentarios, actividad física, cesación tabáquica y estimular la detección temprana de los factores de riesgo cardiovasculares (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia).	I	C
– A nivel escolar se debe trabajar a través de la inclusión familiar, la promoción de la actividad física, la oferta de alimentos nutritivos, la capacitación para docentes y cuidadores y el ambiente favorecedor de hábitos saludables.	I	B

BIBLIOGRAFÍA

- Rose G. Rose's strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press; 2008. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780192630971.001.0001>
- Turco JV, Vath AI, Fuster V. Cardiovascular Health Promotion. J Am Coll Cardiol Focus Seminar 2018 ;72:908-13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.007>
- Kopitowsky K. Prevención cuaternaria: se pueden y se deben limitar los daños por la actividad sanitaria. Rev Hosp Ital B Aires 2013;33:90-5.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;92:1736-88.
- Tunstall-Pe H, Kuulasmaa, K, Tolonen H, Davidson M, Mendis S, et al. (2003). MONICA monograph and multimedia sourcebook: world's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42597>
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Phil D, Labarthe Dr. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356:2388-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMSa053935>
- Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. Circ Res 2017;120:366-80. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309115>
- Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E., Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. Heart 2006;92:453-60. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.059295>
- GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality, and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1684-735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31891-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31891-9)
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet 2016;387:1377-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
- 2.a Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades no Transmisibles. Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. ENNyS2 Resumen Ejecutivo 2019
- FAO, OPS, WFP y UNICEF. 2018. "Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional en América Latina y el Caribe 2018." Santiago. Disponible en: <http://www.fao.org/3/CA2127ES/CA2127ES.pdf>
- Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? Physiol Rev 2014;94:1027-76. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2013>
- Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. Int J Epidemiol 2002;31:285-93. <https://doi.org/10.1093/ije/31.2.285>

16. Consenso de Prevención Cardiovascular en Infancia y Adolescencia. Sociedad Argentina de Cardiología. Sociedad Argentina de Pediatría. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87:1-85.
17. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199806043382302>
18. Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9(suppl1): I19-32.
19. Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, Nakashima T, Sakurai I, et al. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children, and young adults in Japan. *Atherosclerosis* 1988;72:143-56. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(88\)90075-5](https://doi.org/10.1016/0021-9150(88)90075-5)
20. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvveer G. "Vascular age" is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:8-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.880070>
21. Fernández-Ortiz A, Jiménez-Borreguero LJ, Peñalvo JL, Ordovás JM, Mocoroa A, Fernández-Friera L, et al. The Progression and Early detection of Subclinical Atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. *Am Heart J* 2013;166:990-8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.08.024>
22. Strasser T. Reflections on cardiovascular diseases. *Interdiscip Sci Rev* 1978;3: 225-30. <https://doi.org/10.1179/03080187891925921>
23. Gielen S, De Backer G, Peipoli M, Wood D. *Epidemiology (cap 1) The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. European Association of Preventive Cardiology, 1st Edition. July 7 2015. <https://doi.org/10.1093/med/9780199656653.001.0001>
24. WHO Europe Gaining Health. *The European Stratify for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2006
25. Akesson A, LarssonDiscacciati A, Wolk A Low-Risk Diet and Lifestyle Habits in the Primary Prevention of Myocardial Infarction in men: A population-basedprospectivestudy. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1299-306. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1190>
26. Peel NM, McClure RJ, Bartlett HP Behavioral determinants of health ageing. *Am Journal Prev Med* 2005;28:298-304. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2004.12.002>
27. Burke GL, Arnold AM, Bild DE, Cushman L, Fried LP, Newman A, et al. for the CHS Collaborative Research Group. Factors associated with healthy aging: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:254-62. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.4930254.x>
28. Haveman-Nies A, de Groot LC, van Staveren WA. Dietary quality, lifestyle factors and healthy ageing in Europe: the SENECA study. *Age Ageing* 2003;32:427-34. <https://doi.org/10.1093/ageing/32.4.427>
29. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hipertensión*. 2009;54:3-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114>
30. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review]. *J Hypertens*. 2008;26:1049-57. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e>
31. Fuster JJ, Diez J, Andrés V. Telomere dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 2007;25:2185-92. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282ef6196>
32. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005;366:662-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66630-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66630-5)
33. Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Ravikumar R, Deepa R, Mohan V. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis* 2007;195:83-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.003>
34. Fuster V, Frazer J, Snair M, Vedanthan R, Dzau V; Committee on Global Health and the Future of the United States. et al. On behalf of the committee on Global Health and the Future of the United States. A report of the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine . *The Future Rol of The United States in Global Health Emphasis on Cardiovascular Disease*. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3140-56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.009>
35. Daniels SR, Benuck I, Christakis DA, Gidding SS, Gillman MW, Gottesman MM, et al. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128:213-56. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
36. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: The Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120 :963-9. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90216-K](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90216-K)
37. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004; 291:2204-11. <https://doi.org/10.1001/jama.291.18.2204>
38. Araujo MB, Casavalle P, Tonietti M, Ozuna B, Andres ME, Fernandez A, et al. Consensus on Management of dyslipemia in pediatrics . *Arch Argent Pediatr* 2015;113: 177-86.
39. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. The Heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:501-6.
40. WHO. *Global Nutrition Targets 2025: Childhood overweight policy brief* .2017: [http:// www.who.int/nutrition/publications/global_targets_2025_policy_brief_overweight/en](http://www.who.int/nutrition/publications/global_targets_2025_policy_brief_overweight/en).
41. Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S, Tuomilehto J, Nissinen A. Familiar aggregation of blood pressure: a population -based family study in eastern Finland. *J Hum Hypertens* 2000;14:441-5. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001049>
42. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diab Care* 1996;19:827-30. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.8.827>
43. Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, Christensen K, Bowden J, Dalgård C, et al. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Res Hum Genet* 2015;18:762-71. <https://doi.org/10.1017/thg.2015.83>
44. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>
45. Adnan Y, Aneni EC, Spatz ES, Osundu CU, Roberson L, Ogunmoroti O, et al . A Systematic Review of the Prevalence and Outcomes of Ideal Cardiovascular Health in US and Non-US Populations. *Mayo Clin Proc* 2016;91:649-70. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.01.019>

46. Yang Q, Cogswell M, Flanders WD, Hong Y, Zhang Z, Loustalot F, et al. Trends in Cardiovascular Health Metrics and associations with all causes and CV mortality among US adults. *JAMA* 2012;307:1273-83. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.339>
47. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Hongyan N, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *NEJM* 2012;366:321-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012848>
48. Torres Cardenas R, Martinez Frometa M, Lopez WS, Perez Millan JM, Torres Toledo D, Ramirez Cabañin O, et al. Concordancia entre el índice de salud cardiovascular ideal y el índice Fuster-BEWAT. *CorSalud* [online] 2020;12:312-7.
49. Observatorio de la Deuda Social Argentina. Barómetro de la Deuda Social de la infancia. Insuficiente actividad física en la infancia, Seria del Bicentenario 2010-2016. UCA. 2014. Boletín Num 2. ISSN: 1853-6204
50. Gielen S, De Backer G, Peipoli M, Wood D. Primary Prevention: Principles and practice (cap 7). The ESC Textbook of Preventive Cardiology. European Association of Preventive Cardiology. 1st Edition. July 7 2015. <https://doi.org/10.1093/med/9780199656653.001.0001>
51. Feigin VL, Norrving B, Mensah, G. A Primary prevention of cardiovascular disease through population-wide motivational strategies: insights from using smartphones in stroke prevention. *BMJ Glob Health* 2017;2:e000306. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000306>
52. Sick RG. Individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8. <https://doi.org/10.1093/ije/14.1.32>
53. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277-83. <https://doi.org/10.1001/jama.290.17.2277>
54. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815-9. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099486>
55. Puska P, Koskela K, Pakarinen H, Puumalainen P, Soininen V, Tuomilehto J. The North Karelia Project: Evaluation of a Comprehensive Community Programme for Control of cardiovascular diseases in North Karelia, Finland, 1972-1977. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1981.
56. Jorgensen T, Capewell S, Prescott, E, Allender, S, Sans S, Zdrojewski T, et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:409-21. <https://doi.org/10.1177/2047487312441726>
57. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Lloyd-Jones D, et al. Value of Primordial and Primary Prevention for Cardiovascular Disease. A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:967-90. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182285a81>
58. Carnethon M, Whitsel LP, Franklin BA, Etherton PK, Milani R, Pratt CA, et al. On behalf of the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee: Council on Epidemiology and Prevention: Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council in Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Worksite wellness programs for cardiovascular disease prevention: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:1725-41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192653>
59. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, et al. Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *N Engl J Med* 2018;379:1303-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803527>
60. Cespedes J, Bricero G, Farkouh ME, Hunn M, Dennis R, Fuster V. Targeting preschool children to promote cardiovascular health: cluster randomized trial. *Am J Med* 2013;126:27-35 e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.045>
61. Penalvo JL, Santos-Beneit G, Sotos Prieto M, Bodega P, Oliva B, Orrit X, et al. The SI!Program for cardiovascular health promotion in early childhood: a cluster-randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1525-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.014>
62. Fernandez-Jimenez R, Jaslow R, Bansilal S, Santana M, Diaz Muñoz R, Latina J, et al. Child Health Promotion in Underserved Communities. The FAMILIA trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2011-21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.057>
63. Fernandez Jimenez, R, Jaslow R, Bansilal S, Diaz Muñoz R, Fatterpekar M, Santana M, et al. Different Lifestyle Interventions in Adults From Underserved Communities. The FAMILIA trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:42-56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.021>

2. ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador: Mariano Giorgi^{MTSAC}

Grupo de redacción: Ignacio Bluro^{MTSAC}, Daniel Comtesse, Gabriel Cejas, Diego Manente^{MTSAC}, Emiliano Salmeri^{MTSAC}, Lucas Leonardo Suárez

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de muerte en el mundo. (1) La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, a nivel mundial, en 2019, 17,9 millones de personas murieron por ECV, lo que representa el 32% del total de las muertes. El 75% de estas se produjo en países de bajos y moderados ingresos. En la Argentina el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) estableció que, del total de muertes durante el año 2018, el 28,4% se debió a patología cardiovascular. (2) Además, la ECV está en primer lugar entre las causas de discapacidad en las personas de más de 50 años, de acuerdo con el Global Burden of Disease Study 2019 (GBDS). (3) Uno de los hallazgos más relevantes del GBDS 2019 es que, desde 1990 (cuando se publicó el primer estudio de esta serie) hasta el año 2019, el componente de discapacidad atribuible a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares se incrementó. Esto implica que cada vez más personas que han sufrido un evento vivirán con las consecuentes secuelas y detrimento en su calidad de vida. El otro hallazgo de este estudio es que –pese a los avances en la difusión y diseminación del impacto de los factores de riesgo cardiovascular y de las múltiples estrategias para abordarlos– el tabaquismo, la hipertensión arterial, los niveles elevados de glucemia en ayunas, el sobrepeso y obesidad, la alimentación no saludable y el colesterol de LDL elevado continúan siendo, luego de 30 años, los principales determinantes del riesgo atribuible para la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

Desde 1948 con la cohorte de Framingham, el tratamiento de los factores de riesgo asociados a la morbimortalidad cardiovascular como la dislipidemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes, la obesidad abdominal, el sedentarismo y los factores psicosociales han sido los principales ejes de la prevención cardiovascular, basados en múltiples estrategias farmacológicas y no farmacológicas como la promoción de la práctica de actividad física, la ingesta regular de frutas y verduras y el consumo de cantidades limitadas de alcohol. (4) Ciertamente, los hallazgos del Framingham Heart Study han sido verificados a nivel global, tal como se pudo observar en los estudios INTERHEART e INTERSTROKE. (5,6) Ambos estudios demostraron la asociación entre factores de riesgo potencialmente modificables y la presencia de infarto o accidente cerebrovascular. Asimismo, la relación de causalidad entre la ECV y los factores de riesgo se ha visto fortalecida por la evidencia acerca de la reducción de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares que produjeron las intervenciones terapéuticas sobre ellos. (7,8) En resumen, con 8 décadas de evidencia acumulada, el objetivo de reducir la carga de enfermedad cardiovascular a través de la modulación del riesgo cardiovascular se ha constituido en una iniciativa global. (9)

La estratificación de riesgo

Una de las estrategias más difundidas para abordar el manejo de los factores de riesgo en pos de reducir la carga de ECV ha sido la identificación de poblaciones con mayor probabilidad de sufrir eventos y, en consecuencia, poder administrarles las intervenciones más adecuadas. Estos modelos de predicción de riesgo están orientados a los pacientes que no presentan enfermedad cardiovascular establecida (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o isquémico transitorio, revascularizaciones arteriales). Para la estratificación de riesgo, el uso de sistemas de puntuación y modelos de riesgo que evalúan el efecto combinado de los factores individuales se ha constituido como un estándar mundial. Es importante aclarar que no existe evidencia de alta calidad proveniente de ensayos clínicos que hayan estudiado específicamente el beneficio de estas intervenciones. (10) La propuesta de manejo de la estratificación de riesgo se esquematiza en la Figura 1.

Instrumentos para la estimación del riesgo cardiovascular

Para llevar adelante la estratificación de riesgo se han diseñado diversos instrumentos. Estos modelos de predicción de riesgo cardiovascular requieren cierto volumen y calidad de datos y, preferentemente, un seguimiento prospectivo. Para desarrollarlos se han utilizado diversas cohortes que se describen a continuación. Previsiblemente, se tornan imprecisos a consecuencia de los cambios en la morbimortalidad de base (*background*) debido al paso del tiempo y, por lo tanto, requieren recalibración y validación. (11) La mayoría de los instrumentos de estratificación de riesgo CV ha sido producto de ecuaciones de riesgo, derivadas o recalibradas en poblaciones de origen europeo o norteamericano; por lo tanto, sus resultados no son trasladables directamente a otros contextos. (12) En el caso concreto de la Argentina, no existe aún una ecuación de riesgo derivada de estudios de cohorte prospectivos, de modo tal que resulta difícil recomendar categóricamente u obligatoriamente un instrumento específico de estratificación de riesgo. El uso de diferentes instrumentos implica que la proporción de sujetos en riesgo varía sustancialmente y esto impacta, por ejemplo, en cuántas personas deberían recibir tratamiento con estatinas. (13,14) Reseñaremos, pues, los principales instrumentos de estratificación de riesgo que, por peso científico, podrían utilizarse en nuestro país.

- *ASCVD Risk Calculator*: las últimas recomendaciones del American College of Cardiology y la American Heart Association invitan a utilizar la Pooled Cohort Equation para calcular el riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular de causa aterosclerótica en todo paciente entre 40 y 75 años. Se trata de una herramienta diseñada originalmente para blancos no hispánicos y afroamericanos, con LDL inferior a 190 mg/dL y sin tratamiento con estatinas. (15)
- *SCORE 2*: por su parte, la Sociedad Europea de Cardiología en su guía recientemente publicada recomienda el uso del SCORE 2, una versión mejorada de la anterior pues divide a Europa en cuatro áreas epidemiológicas diferentes en un intento por continuar disminuyendo el índice de error predictivo. (16) Asimismo, esta guía propone una nueva herramienta para pacientes mayores de 70 años: SCORE-OP. (17) Este instrumento, así como sus versiones anteriores, se construyó sobre la base de información acerca de la mortalidad cardiovascular en diversos países. (11)
- *HEARTS Tablas de Riesgo de la Organización Mundial de la Salud*: desde 2007, la OMS promueve el uso de tablas basadas en datos epidemiológicos regionales. Este instrumento fue adoptado oportunamente por el Ministerio de Salud de la Nación y refrendado por diversas sociedades científicas, incluida la Sociedad Argentina de Cardiología. (18) La característica más remarcable de este instrumento es que tiene una tabla específica para estratificar el riesgo CV en la Argentina, Chile y Uruguay elaborada a partir de datos contemporáneos y locales de incidencia de ECV y factores de riesgo cardiovascular. La última versión de estas tablas de riesgo fue publicada en 2020. (19)

En la siguiente tabla se detallan las principales características de estos tres sistemas de puntaje de riesgo:

Nombre	Pooled Cohort Equation (PCE)	Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)	Hearts (OMS)
Población objetivo	Blancos no hispanos, afro-americanos:minorías residentes en Estados Unidos	Europeos	Americanos
¿Incluye datos argentinos?	No	No	Sí
Mide	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular a 10 años	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular a 10 años	Muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular a 10 años
Variables utilizadas	Edad (20-79 años), colesterol total, HDL, presión arterial sistólica, sexo, etnia, tabaquismo, diabetes mellitus, tratamiento antihipertensivo	Presión arterial sistólica, colesterol no-HDL, sexo, tabaquismo y edad.	Colesterol total, edad, presión arterial sistólica, sexo, tabaquismo y diabetes mellitus
Resultados posibles			
Particularidades	Tiene calculadora de riesgo a 30 años para pacientes de 20 a 39 años y para aquellos entre 40 y 50 años con riesgo menor a 7,5% a 10 años	Divide a los países en 4 niveles de riesgo. Cuenta con una tabla para personas de 40 a 70 años y otra para personas entre 70 y 89 años	Divide América en 6 territorios (Andina, Caribe, Central, Norte, Sur y Tropical). Aplicable entre 40 y 74 años. Permite cálculo de riesgo en prevención primaria y secundaria

Los instrumentos de riesgo descriptos tienen diversos puntos en común. En primer lugar, definen claramente condiciones en las que el riesgo es muy alto o alto (según el instrumento utilizado) como la presencia de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis (demostrada por algún método complementario) o la presencia de niveles elevados de varios factores de riesgo concomitantemente. En estos casos no es preciso hacer ulteriores investigaciones. De modo tal que la utilidad práctica de una estrategia basada en el uso de estos instrumentos se centra, fundamentalmente, en la prevención primaria. Todos estiman el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, en población adulta, y consideran factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, colesterolemia, presión arterial, diabetes, tabaquismo). En todos los casos se destaca la presencia de condiciones que, si bien no se incluyen cuantitativamente en las ecuaciones, se consideran moduladores de riesgo (desarrollados más adelante en esta sección) como los antecedentes familiares, inflamación crónica, obesidad, condiciones psicosociales, entre otras, que incrementan la chance de tener un evento cardiovascular. Estos instrumentos delimitan categorías de riesgo global, es decir, mensurar el impacto patogénico aditivo (exponencial en algunos casos) que tienen los factores de riesgo, tal como se demostró en el ya clásico estudio MRFIT (20) y definir poblaciones candidatas a recibir tratamientos (farmacológicos y/o no farmacológicos) no solamente con el propósito de controlar un determinado factor de riesgo, sino con la intención de reducir el riesgo global de sufrir una ECV. Las categorías de riesgo (*muy alto, alto, moderado, bajo*, por ejemplo) brindan una aproximación basada en datos clínicos para los que, habitualmente, no hay grandes barreras de acceso, son simples de obtener y, en general, sustentables económicamente por la gran mayoría de los sistemas de salud.

RECOMENDACIÓN

Recomendaciones	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– En individuos sin enfermedad cardiovascular establecida se recomienda utilizar un sistema de estratificación de riesgo para categorizar la posibilidad de tener un evento cardiovascular.	I	C

Moduladores de riesgo y detección de ateromatosis subclínica

La toma de decisión a nivel individual no debe desestimar el juicio clínico del médico. (21) Además, es importante considerar que muchas variables relacionadas con el riesgo cardiovascular no están contempladas en los modelos de predicción de riesgo. Se ha visto que diversos factores de riesgo no convencionales, como las condiciones socioeconómicas, las horas de trabajo y sueño, entre otros, pueden influenciar la incidencia de eventos cardiovasculares. (22) Por tal motivo, estas condiciones moduladoras de riesgo, junto al juicio clínico del médico tratante, pueden considerarse en forma conjunta y ayudar a reclasificar a individuos, en particular de bajo riesgo.

Principales condiciones moduladoras del riesgo

- *Antecedentes familiares*: si bien no existe un estándar de informe de la definición de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, la mayoría de las definiciones lo expresan como la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en familiares de primer grado en edades menores de 55-60 años en hombres y menores de 65 en mujeres. Representan un aumento del riesgo de muerte de entre un 20 y 50%. (23,24)

- *Antecedentes gestacionales*: el peso al nacer tiene implicancias pronósticas. Esto se ve reflejado en los datos de los recién nacidos pretérmino o de bajo peso que expresan mayor riesgo de desarrollar en la etapa adulta hipertensión arterial (HTA), (25) así como también mayor contenido de masa grasa y resistencia a la insulina. (26) El diagnóstico de diabetes (DBT) gestacional aumenta 9 veces el riesgo de diabetes mellitus. Los trastornos hipertensivos asociados al embarazo incrementan el riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, estenosis valvular aórtica e insuficiencia mitral. (27)

- *Inflamación*: la inflamación representa la activación de células del sistema inmunitario y no inmunitario con el fin de proteger al individuo frente a una noxa normalmente activada hasta que el ente agresor es resuelto. Sin embargo, un cambio de la respuesta inflamatoria que la vuelva crónica puede tener efectos deletéreos en la salud. (28) La inflamación sistémica crónica representa un riesgo para el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular. (29) Estos estados inflamatorios crónicos pueden provenir de diferentes fuentes, por ejemplo infecciones virales crónicas tales como HIV, citomegalovirus, Epstein-Barr y hepatitis C; algunas enfermedades inflamatorias autoinmunes también pueden actuar como moduladores de riesgo cardiovascular, aumentándolo; ejemplos de esto son la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Existen varios biomarcadores que permiten cuantificar la inflamación, entre ellos la IL-6, IL-1b, TNF- α y la proteína C-reactiva, esta última un predictor de eventos cardiovasculares. Remitimos a los lectores a consultar el Consenso de Riesgo Cardiovascular en las Enfermedades Inflamatorias publicado por la Sociedad Argentina de Cardiología en 2019, para mayor profundidad y guía sobre este tema. (30)

- *Obesidad*: la obesidad como factor de riesgo correlaciona de manera positiva tanto con la mortalidad cardiovascular como con la de cualquier causa. (31) El tejido adiposo –a través de los macrófagos residentes– promueve la activación de diferentes vías inflamatorias generando inflamación crónica, así como también generan una disfunción en la señalización de la insulina. (32) Representa un predictor independiente de mortalidad de cualquier causa en pacientes con enfermedad vascular periférica. (33)

- *Síndrome de apneas obstructivas del sueño*: su prevalencia en adultos jóvenes ronda alrededor del 25% en mujeres y 50% en hombres pudiendo llegar al 80% en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, HTA, fibrilación auricular (FA) e historia de ACV. Las apneas graves se asocian a un aumento de la mortalidad de cualquier causa del 54%, duplicación de los eventos coronarios y ACV, y triplicación de la muerte de causa cardíaca. (34)

- *Cáncer*: diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la enfermedad cardiovascular es una causa importante de muerte en los pacientes con cáncer, especialmente para ciertas localizaciones donde la mortalidad cardiovascular supera la de cáncer índice; ejemplos de esto son el cáncer de pene, vulva, vejiga, endometrio, próstata, testículo, tiroides o linfoma de Hodgkin. También debe considerarse el riesgo protrombótico asociado. Asimismo, el tratamiento de las enfermedades oncológicas tiene un conocido impacto sobre el aparato cardiovascular. Remitimos a los lectores al Consenso de Cardio-Oncología publicado por la Sociedad Argentina de Cardiología en 2019. (35)

- *Estrés psicosocial*: el estrés psicosocial se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular tanto en la población general como en la población con enfermedad cardiovascular establecida. (36) En contraposición, una actitud con emociones optimistas ha mostrado disminuir los eventos cardiovasculares en un 35% y la mortalidad de cualquier causa hasta un 14%. (37)

- *Enfermedad renal crónica*: la presencia de enfermedad renal crónica con *clearance* estimado de 15–59 mL/min/1,73 m² de superficie corporal con albuminuria o sin ella (no tratado con diálisis ni trasplantado) se asocia a un muy alto riesgo cardiovascular debido a cambios inflamatorios, trombogénicos y metabólicos que incrementan el riesgo protrombótico y aterogénico. (38)

- *Fragilidad*: si bien la edad es un factor de riesgo *per se*, el impacto de las multimorbilidades en el proceso de envejecimiento es heterogéneo e implica una mayor vulnerabilidad al efecto aterotrombótico de los factores de riesgo y, por lo tanto, se asocia a mayor riesgo cardiovascular. (39) Evaluar la fragilidad y vulnerabilidad de los pacientes adultos mayores es una necesidad ya señalada por la Sociedad Argentina de Cardiología en el Consenso de Enfermedades Cardiovasculares del Geronte. (40)

RECOMENDACIÓN

Recomendaciones	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda la pesquisa activa de las condiciones moduladoras de riesgo como una medida para reclasificar pacientes, particularmente aquellos de bajo riesgo.	I	C

Detección de ateromatosis subclínica

Como complemento del juicio clínico, en estos casos cobran relevancia los métodos complementarios de detección de ateromatosis subclínica (cuando están disponibles y siempre que exista accesibilidad por parte del proveedor de salud), como el ultrasonido vascular y la determinación del calcio coronario, que permiten reclasificar a los pacientes y, por lo tanto, optimizar el abordaje preventivo. (41,42)

-Ultrasonido carotídeo

La visualización directa de una placa ateromatosa, por ejemplo, en territorio carotídeo, se asocia a un incremento en el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en múltiples estudios de cohorte (43) y se considera desde hace más de una década como un determinante de muy alto riesgo de eventos cardiovasculares. (44) La presencia de placas carotídeas en sujetos aparentemente sanos y con múltiples factores de riesgo ha sido documentada por el estudio CARMELA y da sustento a estrategias de su pesquisa en pos de identificar sujetos de mayor riesgo. (45) Esta estrategia fue evaluada en un ensayo pragmático, aleatorizado, abierto y controlado que demostró que la identificación y comunicación del hallazgo a los pacientes modificaba el riesgo global luego de un año de seguimiento (46) y una mayor adherencia a medidas de prevención luego de 3 años. (47)

Por estos motivos, la evaluación de la placa carotídea mediante ultrasonido puede reclasificar el riesgo cardiovascular de los pacientes en prevención primaria. (48)

La evidencia reseñada se refiere, exclusivamente, a la presencia de placa carotídea y no aplica a la determinación del espesor íntima-media, medida de riesgo cuyo uso ha sido desestimado en las publicaciones más recientes.

-Score de calcio coronario (CAC)

Los depósitos de calcio en la pared de la arteria coronaria son patognomónicos de enfermedad aterosclerótica. En virtud de que la calcificación de la media arterial de Mönckeberg no sucede en las arterias coronarias, (49) la aterosclerosis es la única enfermedad vascular conocida que se asocia con la calcificación coronaria (CAC). Varios estudios histopatológicos (50) y de ultrasonido intravascular (51) confirman la estrecha correlación entre la carga de placa aterosclerótica y la extensión de la calcificación coronaria. El área total de CAC tiene gran correlación ($r = 0,9$) en forma lineal con el área total de placa en el análisis segmentario, individual y de todo el árbol coronario. A su vez, el área de CAC comprende aproximadamente una quinta parte del área asociada a placa aterosclerótica. (52) La detección de CAC en individuos asintomáticos tiene valor pronóstico adicional a los factores de riesgo convencionales, tal como se demostró en un estudio prospectivo de pacientes asintomáticos que el puntaje (*score*) de calcio agregaba información pronóstica a la categoría de riesgo intermedia del Framingham Risk Score. (53) La presencia de CAC no es específica para determinar la presencia de lesiones obstructivas, puesto que las no obstructivas también pueden contener depósitos de calcio. Sin embargo, el aumento del *score* de calcio se asocia al aumento proporcional de enfermedad coronaria obstructiva y su extensión en el número de vasos involucrados. El calcio coronario identifica a los pacientes vulnerables de sufrir eventos, pero no las placas vulnerables (no calcificadas). (54,55) En resumen:

- Un *score* de calcio cero (0) hace muy poco probable la presencia de placas ateroscleróticas.
- La ausencia de calcio coronario es muy poco probable en presencia de enfermedad obstructiva significativa.
- Una prueba de CAC negativa ocurre en la mayoría de los pacientes que tienen arterias coronarias angiográficamente normales.
- Una prueba negativa es consistente con un bajo riesgo de eventos cardiovasculares en los siguientes 2 a 5 años.
- Una prueba positiva confirma la presencia de placa aterosclerótica coronaria.
- A mayor puntaje de calcio, mayor es la probabilidad de enfermedad obstructiva, pero los hallazgos no son específicos para la localización.
- El *score* total de CAC correlaciona pero infraestima la carga verdadera de placa aterosclerótica.
- Un *score* alto de CAC se asocia con un riesgo moderado a alto de eventos cardiovasculares en los siguientes 2 a 5 años.

A los fines de este Consenso, se proponen los siguientes valores de corte para CAC: (56,57)

Score de calcio	Nivel de riesgo
0	MUY BAJO RIESGO
1-99	BAJO RIESGO
100-299	MODERADO RIESGO
≥300	ALTO RIESGO
>1000	MUY ALTO RIESGO

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda la pesquisa de ateromatosis subclínica mediante la utilización de determinación de calcio coronario o ultrasonido carotídeo en pacientes de riesgo moderado, cuando estos métodos estén disponibles.	Ila	C
– Se recomienda la pesquisa de ateromatosis subclínica mediante la utilización de determinación de calcio coronario o ultrasonido carotídeo, en pacientes de bajo riesgo en los que el juicio clínico del médico tratante o la presencia de moduladores de riesgo lo indique, cuando estos métodos estén disponibles.	Ila	C

El conteo de factores de riesgo como alternativa de estratificación

El uso de los instrumentos de estratificación de riesgo convencionales (como los mencionados más arriba) *no ha logrado aún una implementación asistencial efectiva*. Según un relevamiento de la OMS, solo el 21% de los países lograron disponer que poco más del 50% de sus unidades de atención primaria aplicara la estratificación de riesgo cardiovascular. Además, esto se verifica principalmente en países de altos ingresos. (58) Tal situación se ve magnificada por la crónica sobrecarga del sistema de salud con demoras en el acceso a consultas y estudios complementarios y tiempos de consultas muy breves. (59) Como consecuencia, es posible que los pacientes no sean estratificados de modo cuantitativo mediante el uso de herramientas y, por el contrario, se les asigne una categoría de riesgo basada en la experiencia del profesional. Uno de los conceptos más firmemente arraigados en la comunidad médica es el de la aditividad de los factores de riesgo, que surge fundamentalmente a partir de las recomendaciones del ATP III (Adult Treatment Panel III de los Estados Unidos) en 2001 en el que la identificación de 2 o más factores de riesgo luego de determinar los niveles de LDL colesterol permiten estratificar el riesgo. (60) En este sentido, *se sugiere que, de aplicarse esta metodología de aproximación del riesgo, se tenga en consideración la evidencia proveniente del estudio INTERHEART* (61) en el que se demuestra el efecto aditivo de los factores de riesgo sobre la chance de desarrollar un evento.

La presencia de tres factores de riesgo, independientemente de su intensidad, ya se podría asumir como un equivalente de “alto riesgo” (ya que cuadruplica la chance de evento) respecto de la presencia aislada de esos factores.

Estratificación de riesgo intrapandemia y pospandemia COVID-19

Todos, absolutamente todos, los instrumentos de evaluación del riesgo cardiovascular han sido desarrollados y concebidos para un mundo que ya no existe. Los niveles nunca antes vistos de sedentarismo, sobrepeso y obesidad, consumo de alcohol y alimentos no saludables, estrés psicosocial, aislamiento, y restricción de acceso a controles médicos, que han afectado a todos los grupos etarios, probablemente hayan modificado la epidemiología de la enfermedad cardiovascular en los años venideros en la Argentina y a nivel global. (62-65)

Este panorama requiere un ejercicio de reconsideración sobre la precisión actual de los sistemas de estratificación de riesgo, que era ya sujeto de cuestionamientos en la era pre-pandemia. Por estos motivos, *se sugiere un abordaje de mayor sensibilidad frente a la detección de un factor de riesgo aislado y contextualizarlo en función de los moduladores de riesgo mencionados y las condiciones actuales del paciente.*

Decisiones compartidas en prevención cardiovascular

Las estrategias terapéuticas en relación con el riesgo cardiovascular presentan ventajas y desventajas e incertidumbres en cuanto a sus resultados, en especial en prevención primaria. En este escenario resulta importante brindar al paciente información clara sobre la naturaleza del problema, ofrecer la mejor evidencia disponible sobre las opciones de manejo y contemplar sus deseos y expectativas. Para ello existe un modelo denominado toma de decisiones compartidas (TDC) que alude al proceso por el cual se vinculan estos elementos para lograr un resultado de salud satisfactorio para el paciente. Existe evidencia que indica que la adopción de estas estrategias confiere beneficios no solo para los pacientes, sino también para los médicos y el sistema de salud. (66)

Los puntos clave para el proceso de toma de decisiones compartidas (TDC) son los siguientes:

1. Definir y explicar el problema de salud.
2. Presentar las opciones terapéuticas.
3. Discutir los pros y contras de cada intervención (beneficios, riesgos, costos).
4. Aclarar los valores o preferencias del paciente.
5. Discutir la capacidad del paciente.
6. Presentar el conocimiento existente sobre el tema y hacer recomendaciones.
7. Revisar y eventualmente mejorar la comprensión del paciente.
8. Tomar una decisión o explícitamente aplazarla.
9. Organizar el seguimiento.

Una herramienta que resulta de gran utilidad en este proceso de TDC es Statin Choice Decision Aid de la Mayo Clinic, que se encuentra disponible (en <https://statindecisionaid.mayoclinic.org>) y permite facilitar la comprensión de los pacientes –mediante un recurso gráfico– de los beneficios y riesgos potenciales de la indicación del uso de estatinas según el riesgo cardiovascular global (RCVG).

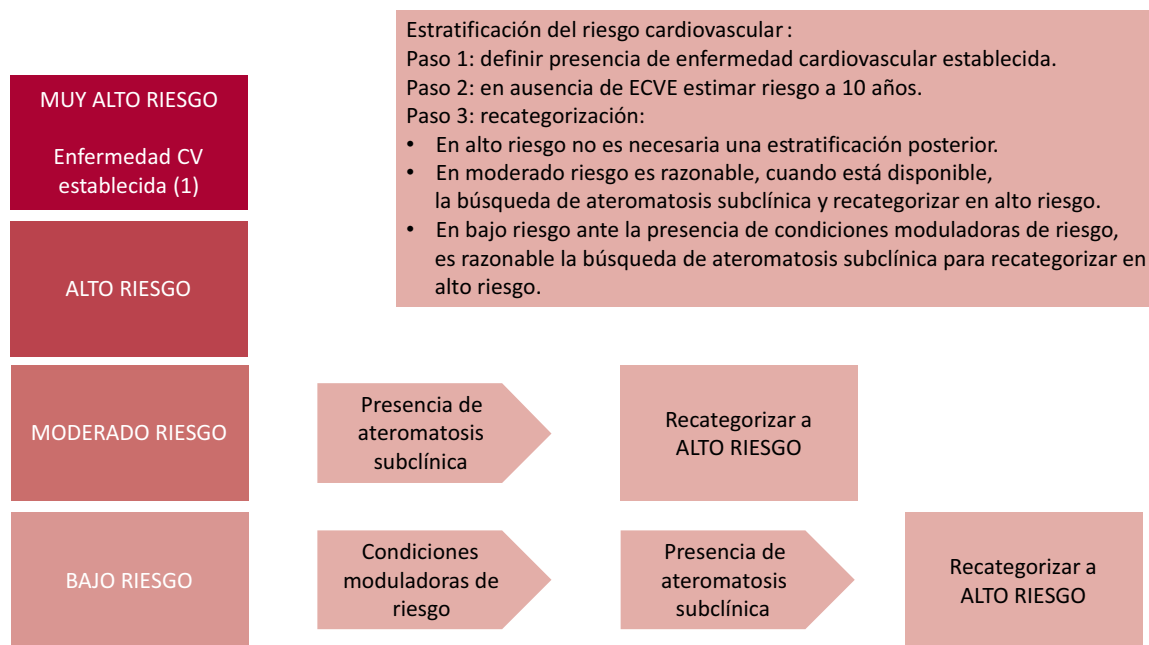
La estrategia de TDC está basada en los cuatro principios de la bioética: *autonomía* (la persona decide qué hacer con su cuerpo y su salud), *beneficencia* (la intervención debe significar un beneficio sustentando por la evidencia), *no maleficencia* (los riesgos potenciales deben ser superados por los beneficios de la intervención) y *justicia* (accesible para la población) (TDC). (67)

El profesional, además de brindar la información, acompañará el proceso de toma de decisiones; para ello es importante dar lugar en la entrevista clínica a los temores, deseos, preferencias, necesidades y expectativas del paciente, pudiendo evacuar dudas y miedos que tenga el paciente tal vez, incluso, para tomar una decisión que necesite un intervalo de tiempo y consultar con sus allegados. (68)

Es clave la comprensión de que –en este proceso– el médico participa activamente en la toma de la decisión, pero dando lugar a las preferencias del paciente, que pueden no coincidir con las del profesional. Una de las barreras para la implementación de la TDC es el tiempo acotado de las consultas médicas habituales. (69)

RECOMENDACIÓN

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda establecer un proceso de decisión compartida durante las consultas médicas en prevención cardiovascular para mejorar la adherencia a las intervenciones.	I	C



*Cardiopatía isquémica (IAM, revascularización coronaria, enfermedad coronaria), accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica (carotídea, miembros inferiores).

Fig. 1. Esquema propuesto de estratificación de riesgo

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización mundial de la salud. En: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acceso 01 de abril de 2022.
2. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, INDEC. En: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema4-32-94>. Acceso 01 de abril de 2022.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
4. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:299-310. <https://doi.org/10.1157/13116658>
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
6. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
7. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. Erratum in: *BMJ* 2003;327(7415):586. *BMJ*. 2006;60(9):823. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7415.586-b>
8. Lewington S, Clarke R. Combined effects of systolic blood pressure and total cholesterol on cardiovascular disease risk. *Circulation* 2005;112:3373-74. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.581934>
9. HEARTS technical package for cardiovascular disease management in primary health care: risk based CVD management. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/hearts-technical-package-risk-based-cvd-management>.
10. Collins DR, Tompson AC, Onakpoya IJ, Roberts N, Ward AM, Heneghan CJ. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open* 2017;7:e013650. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013650>
11. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439-54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
12. HEARTS technical package for cardiovascular disease management in primary health care: risk based CVD management. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/hearts-technical-package-risk-based-cvd-management>.
13. Gulayin PE, Goodarz D, Gutierrez L, Poggio R, Ponzio J, Lanas F, y col. Validación externa de ecuaciones de riesgo cardiovascular en el Cono Sur de Latinoamérica: ¿cuál predice mejor? *Rev Argent Cardiol* 2018;86:14-19. <https://doi.org/10.7775/rac.v86.i1.12908>
14. Masson W, Lobo M, Huerín M, Molinero G, Manente D, Pángaro M y col. Estratificación del riesgo cardiovascular con diferentes puntajes de riesgo en prevención primaria y sus implicaciones en la indicación de estatinas. *Rev Argent Cardiol*. 2014;82:480-6. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v82.i6.4527>

15. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, Buroker A, Goldberger Z, Hahn E, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019;140:e596-e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000677>
16. Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
17. Piccininni M, Rohmann JL, Huscher D, Mielke N, Ebert N, Logroschino G, et al. Performance of risk prediction scores for cardiovascular mortality in older persons: External validation of the SCORE OP and appraisal. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231097. doi: 10.1371/journal.pone.0231097. Erratum in: *PLoS One*. 2020;15(5):e0233051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231097>
18. Consenso de Prevención Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2012;80.
19. HEARTS technical package for cardiovascular disease management in primary health care: risk based CVD management. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/heart-technical-package-risk-based-cvd-management>.
20. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986;256:2823-8. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380200061022>
21. Freedman DA. Ecological Inference and the Ecological Fallacy. Disponible en: <https://web.stanford.edu/class/ed260/freedman549.pdf>
22. Lerman J. Factores de riesgo cardiovascular no convencionales. *Revista de la Asociación Médica Argentina*. 2020;133:4-11.
23. Tamosiunas A, Radisauskas R, Klumbiene J, Bernotiene G, Petkeviciene J, Luksiene D, et al. The Prognostic Value of Family History for the Estimation of Cardiovascular Mortality Risk in Men: Results from a Long-Term Cohort Study in Lithuania. *PLoS One*. 2015;10:e0143839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143839>
24. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012;125:3092-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490>
25. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012;59:226-34. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784>
26. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frölich M, Hille ET, Romijn JA, et al; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life. *Diabetologia* 2006;49:478-85. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0118-y>
27. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Women With Hypertension During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2743-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.052>
28. Furman D, Campisi J, Verdín E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* 2019;25:1822-32. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
29. Dregan A, Charlton J, Chowienzyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:837-44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009990>
30. Consenso de Riesgo Cardiovascular en las Enfermedades Inflamatorias. Sociedad Argentina de Cardiología *Rev Argent Cardiol* 2019;87(Suplemento 2). Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/06/consenso-87-2-resumido.pdf>.
31. Cronin O, Morris DR, Walker PJ, Golledge J. The association of obesity with cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2013;228:316-23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.002>
32. Chang HW, Li YH, Hsieh CH, Liu PY, Lin GM. Association of body mass index with all-cause mortality in patients with diabetes: a systemic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:109-19. <https://doi.org/10.21037/cdt.2015.12.06>
33. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
34. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e56-e67. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>
35. Consenso de Cardio-Oncología. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87 (Suplemento 5)
36. Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1576-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.051>
37. Forbes CA, Quek RG, Deshpande S, Worthy G, Wolff R, Stirk L, et al. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: a systematic review. *Lipids Health Dis* 2016;15:95. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0258-8>
38. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
39. Giorgi AA, Giorgi MA. Factores de Riesgo Cardiovascular en el Anciano. En: *Emergencias Cardiovasculares en el Geronte*. Trongé JE, Ahuad Guerrero RA, Sokn FJ Eds. Buenos Aires.
40. Consenso de Enfermedades Cardiovasculares del Geronte. Sociedad Argentina de Cardiología - Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica. *Rev Argent Cardiol* 2003;71 (suplemento 2):1-10.
41. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC Jr, Sperling LS, Virani SS, et al. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3153-67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.005>
42. Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
43. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *Jacc Cardiovasc Imag* 2014;7:1025-38. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.11.014>
44. Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
45. Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinuesa R, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:52. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-52>
46. Näslund U, Ng N, Lundgren A, Fhärm E, Grönlund C, Johansson H, et al; VIPVIZA trial group. Visualization of asymptomatic atheroscle-

- rotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:133-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32818-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32818-6)
47. Bengtsson A, Norberg M, Ng N, Carlberg B, Grönlund C, Hultdin J, et al. The beneficial effect over 3 years by pictorial information to patients and their physician about subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk: Results from the VIPVIZA randomized clinical trial. *Am J Prev Cardiol* 2021;7:100199. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100199>
48. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177-84. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747>
49. McCarthy JH, Palmer FJ. Incidence and significance of coronary artery calcification. *Br Heart J* 1974;36:499-506. <https://doi.org/10.1136/hrt.36.5.499>
50. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaque. *J Clin Invest* 1994;93:2393-402. <https://doi.org/10.1172/JCI117246>
51. Mintz GS, Pichard AD, Popma JJ, Kent KM, Satler LF, Bucher TA, et al. Determinants and correlates of target lesion in coronary artery disease: a clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:268-74. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00479-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00479-2)
52. Baumgart D, Schmermund A, Goerge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:57-64. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00147-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00147-2)
53. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.210>
54. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC Jr, Sperling LS, Virani SS, Blumenthal RS. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3153-67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.005>
55. Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42: 3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
56. Antopoulos AS, Angelopoulos A, Tsioufis K, Antoniades C, Tousoulis D. Cardiovascular risk stratification by coronary computed tomography angiography imaging; current state of the art. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:608-24. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab067>
57. Peng AW, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Osei AD, Dardari Z, Dzaye O. ong-Term All-Cause and Cause-Specific Mortality in Asymptomatic Patients With CAC $\geq 1,000$: Results From the CAC Consortium. *J Am Coll Cardiol Img.* 2020;13(1_Part_1):83-93. World Health Organization. Assessing national capacity for the prevention and control of non-communicable diseases: report of the 2015 global survey. 2015;130. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.005>
58. Informe Técnico. Accesibilidad y calidad de la atención médica. Conurbano Bonaerense, CABA y otras regiones urbanas. Universidad Católica Argentina. Disponible en: <http://wadmin.uca.edu.ar/public/ckeditor/2018-Observatorio-Informe-TecnicoSalud-Defensoria-Pcia-Bs-As.pdf>.
59. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
60. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
61. Bozovich GE, Alves De Lima A, Fosco M, Burgos LM, Martínez R, Dupuy De Lôme R, et al. Daño colateral de la pandemia por COVID-19 en centros privados de salud de Argentina [Collateral damage of COVID-19 pandemic in private healthcare centres of Argentina]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 3:37-41.
62. Ruíz-Roso MB, de Carvalho Padilha P, Matilla-Escalante DC, Brun P, Ulloa N, Acevedo-Correa D, et al. Changes of Physical Activity and Ultra-Processed Food Consumption in Adolescents from Different Countries during Covid-19 Pandemic: An Observational Study. *Nutrients* 2020;12:2289. <https://doi.org/10.3390/nu12082289>
63. Camarotti AC, Jones D, Güelman M, Dulbecco P, Cunial S. Cambios en los patrones de consumo de bebidas alcohólicas en la cuarentena por covid-19. un estudio en el área metropolitana de buenos aires (Argentina). *Revista de Salud Pública. Edición Especial Diciembre 2020*. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/RSD/article/view/29140#:~:text=Un%2045%25%20de%20deklar%C3%B3%20haber%20aumentado,la%20falta%20de%20rutina%20estable.>
64. Federik MA, Calderón C, Degastaldi V, Duria SA, Monsalvo C, Pinto M, et al. Hábitos alimentarios y COVID. Análisis descriptivo durante el aislamiento social en Argentina. *Nutrición Clínica Y Dietética Hospitalaria*. 2020;40. <https://doi.org/10.12873/403federik>
65. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom* 2008;77:219-26. <https://doi.org/10.1159/000126073>
66. Ramírez NM. La bioética: sus principios y propósitos, para un mundo tecnocientífico, multicultural y diverso. *Revista Colombiana de Bioética*. 2015;8:18. <https://doi.org/10.18270/rcb.v8i2.791>
67. Ciapponi A. Toma de decisiones compartidas. En *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria*. 2012;15. <https://doi.org/10.51987/evidencia.v15i1.6211>.
68. Legare F, Ratté S, Stacey D, Kryworuchko J, Gravel K, Graham ID, et al. Interventions for improving the adoption of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD006732. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006732.pub2>

3. ALIMENTACIÓN SALUDABLE

Coordinador: Ariel Kraselnik

Grupo de redacción: María Florencia Aguilo Iztueta, Gabriela Flores, Evelyn Gitz, Jorgelina Latorraga

INTRODUCCIÓN

La Cardiología es una especialidad atravesada por la Medicina Basada en la Evidencia, con históricos ensayos clínicos de miles de participantes, que han cambiado la historia de la enfermedad cardiovascular. Las decisiones terapéuticas suelen estar basadas en los resultados de esos grandes trabajos, con puntos finales duros como infartos o mortalidad. Sin embargo, este tipo de estudios no suele servir para evaluar los efectos de una dieta o un alimento, por cuestiones inherentes a la complejidad de la nutrición, que no ocurren con un fármaco, por ejemplo: imposibilidad de hacer una dieta placebo, dificultad en asegurar adherencia a largo plazo, variabilidad interindividual y regional en las preparaciones, interrelación de distintos alimentos, otras conductas del estilo de vida y muchas otras limitaciones técnicas y logísticas. (1,2) Las recomendaciones nutricionales deben surgir entonces de la integración de varias líneas de evidencia, donde se destaca el valor de los estudios observacionales, especialmente longitudinales, que permiten, aun con sus limitaciones, analizar los efectos de los alimentos en miles de individuos a lo largo del tiempo. Los ensayos clínicos, en general, tienen un seguimiento de corto-mediano plazo, y evalúan principalmente puntos finales “blandos”, casi siempre respuestas fisiológicas y bioquímicas ante ciertos nutrientes o patrones alimentarios (por ejemplo, el efecto de una dieta vegetariana en el perfil lipídico), mientras que los estudios en modelos animales ofrecen una explicación mecanística para los efectos biológicos. (2)

Una alimentación poco saludable es la primera causa de muerte y discapacidad en el mundo. Más de 11 millones de muertes anuales están directamente relacionadas con la nutrición, principalmente por enfermedad cardiovascular (ECV). (3) Los factores más importantes a nivel global son el exceso de sodio y un bajo consumo de granos integrales, frutas, vegetales y semillas. En la Argentina, el consumo de sodio duplica la recomendación, el de frutas y verduras es muy bajo y el de bebidas azucaradas es el más alto de Latinoamérica, y de los más altos del mundo. (4)

En Cardiología, clásicamente se ha abordado la alimentación desde un enfoque basado en nutrientes (como limitar el sodio y las grasas saturadas) o en alimentos específicos (como incorporar granos integrales y reducir las carnes procesadas). Si bien esto es conceptualmente correcto, puede resultar poco eficaz en la práctica clínica. Las personas no comen nutrientes o alimentos aislados, sino siguen patrones donde predominan ciertos grupos de alimentos.

Creemos necesario que el profesional cuente con conocimientos básicos para responder a inquietudes sobre patrones alimentarios frecuentes, y realizar recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia. Es fundamental el trabajo en equipo con nutricionistas, especializados en el asesoramiento y la confección de planes alimentarios.

Algunos nutrientes críticos en salud cardiovascular

Si bien el enfoque basado en nutrientes puede ser limitado, es importante mencionar algunos nutrientes críticos en la salud cardiovascular, ya que explican gran parte de los efectos de los patrones alimentarios. Una de las principales cuestiones para resaltar en nutrición es el comparador: la recomendación de limitar un nutriente puede llevar a aumentar el consumo de otro igual de perjudicial, o incluso peor. Un ejemplo paradigmático es el de las grasas saturadas que, cuando se reemplazan por grasas insaturadas, reducen la ECV,(5) pero sustituirlas por carbohidratos refinados no tiene ese efecto, e incluso se asocia a mayor mortalidad. (6)

1.1 Sodio: según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la reducción del consumo de sodio es una de las políticas de salud pública más costo-efectivas. (7) El elevado consumo de sodio incrementa la probabilidad de desarrollar hipertensión arterial, (8) factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, fibrilación auricular, insuficiencia renal y retinopatía. (9) Su prevalencia impacta negativamente en la mortalidad, discapacidad y en los costos sociosanitarios. (10) Se estima que un alto consumo de sodio es responsable de 3 millones de muertes anuales, y la pérdida de 70 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). (3) En la Argentina se estima que el 70% del sodio se consume a través de productos procesados y ultraprocesados, mientras que la sal agregada representa solo el 15%. (11)

1.2 Ácidos grasos trans (AGT): se encuentran de forma natural en la carne y la leche de animales rumiantes, pero el procesamiento industrial de aceites vegetales es la principal fuente de la dieta. (12) El consumo de AGT se asocia a un aumento del 21% de la incidencia de enfermedad coronaria, del 34% de mortalidad por todas las causas y del 28% de muerte por cardiopatía isquémica. (13) Aumentan el colesterol asociado a lipoproteínas de

baja densidad (C-LDL), disminuyen el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y generan disfunción endotelial, insulinoresistencia e inflamación de bajo grado. (14) Se estima que el incremento de un 2% en la ingesta de AGT aumentaría hasta un 23% el riesgo de eventos coronarios. (15) La OPS/OMS propone la eliminación de los AGT de producción industrial en la región de las Américas para 2025. (13) En la Argentina, los AGT en alimentos están limitados por el artículo 155 tris del Código Alimentario Argentino, (16) aunque la normativa deberá ajustarse al plan de acción de OPS/OMS del cual forma parte.

1.3 Ácidos grasos saturados (AGS): las principales fuentes de AGS de la dieta son las carnes, lácteos enteros y aceites tropicales (estos últimos poco consumidos en la Argentina). Evidencia de grandes metanálisis de estudios observacionales (17-19) y de ensayos clínicos (5,20) apoya la recomendación de reducir la ingesta de AGS a menos del 10% de la energía total, y reemplazarlos principalmente por grasas insaturadas. Se estima que esta medida puede reducir entre un 25 y 30% la ECV. (20) El principal mediador del efecto de los AGS sería el aumento de lipoproteínas aterogénicas, (21) aunque también está bien establecido su papel en la insulinoresistencia. (22) El reemplazo de AGS por carbohidratos refinados no sería beneficioso y se ha asociado a una mayor mortalidad. (6)

1.4 Colesterol: una metarregresión de 55 ensayos clínicos evidenció una relación dosis-respuesta de pequeña magnitud entre el colesterol dietario y el C-LDL. (23) Con respecto al impacto del colesterol dietario en eventos cardiovasculares, la evidencia es contradictoria y adolece de varias limitaciones, discutidas detalladamente en la revisión de la American Heart Association del año 2020. (24) Un estudio reciente de 6 cohortes prospectivas multiétnicas observó un aumento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa del 17% y 18%, respectivamente, cada 300 mg de colesterol dietario, independientemente de la calidad global de la dieta. (25) La principal fuente de colesterol de la dieta son carnes, huevos y lácteos. (26) El huevo es la fuente más concentrada de colesterol dietario (1 yema tiene casi 200 mg de colesterol), por lo que se recomienda limitar su consumo a no más de 1 huevo por día en personas sanas, en el marco de un patrón alimentario cardiosaludable. Las personas con factores de riesgo CV, especialmente hipercolesterolemia y diabetes, pueden beneficiarse más con la reducción del colesterol dietario. (24,27)

1.5 Carbohidratos refinados: los carbohidratos refinados, como las harinas blancas, almidones y azúcares agregados (sacarosa, glucosa, jarabe de maíz de alta fructosa, entre otros), están desprovistos de fibra y de otros nutrientes beneficiosos, como vitaminas y polifenoles. Su ingesta excesiva tiene efectos negativos en la presión arterial, el perfil lipídico y el peso corporal, (28) y se asocia a un mayor riesgo de diabetes (29) y mortalidad cardiovascular. (30) El consumo de carbohidratos refinados es elevado en la Argentina, principalmente en productos ultraprocesados (panadería industrial, golosinas, bebidas endulzadas, etc.). Un reciente informe evidenció que solo las bebidas azucaradas son responsables del 23% de los nuevos casos de diabetes y de 54.000 casos de enfermedad cardiovascular, con un costo que representa casi el 3% del gasto argentino en salud anual. (31)

1.6 Fibra: se puede considerar a la fibra como el principal déficit de la dieta occidental. En la Argentina se consume menos de la mitad de la fibra mínima recomendada. (32) Una mayor ingesta no solo es una estrategia eficaz para reducir factores de riesgo cardiovascular, (33,34) sino se asocia a una reducción de entre 15 y 30% de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, enfermedad coronaria, ACV, diabetes tipo 2 y cáncer colorrectal. (35) La fibra se halla presente en alimentos de origen vegetal, principalmente granos integrales, frutas, vegetales, legumbres y semillas.

1.7 Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI-w3): los alimentos marinos, especialmente el pescado graso, aportan las formas bioactivas de estos ácidos grasos (EPA y DHA), con importantes funciones biológicas. (36) En múltiples metanálisis y revisiones sistemáticas de estudios longitudinales, el consumo moderado de pescado (aproximadamente 150 gramos, 2-3 veces por semana) se asocia a una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad. (37,38) Dado que en la actualidad los beneficios de la suplementación con AGPI-w3 son cuestionables, (39,40) es probable que los efectos del pescado estén mediados no solo por su contenido de ácidos grasos, sino por su aporte de minerales, vitaminas liposolubles y por sustituir a alimentos menos saludables como carnes rojas y procesadas. (41) En el Lyon Diet Heart Study se observó una marcada reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad con una dieta mediterránea enriquecida en AGPI-w3 vegetal (ácido alfa-linolénico). (42)

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda limitar el consumo de alimentos fuentes de ácidos grasos saturados y reemplazarlos por fuentes de ácidos grasos mono y poliinsaturados, para la prevención de eventos cardiovasculares.	I	A
– Se recomienda evitar un consumo mayor de 2000 mg de sodio por día (5 g de sal), para reducir el riesgo de hipertensión arterial.	I	A
– Se recomienda que los carbohidratos de la dieta provengan de alimentos naturales o mínimamente procesados, y limitar la ingesta de carbohidratos refinados y azúcares libres, para la prevención de eventos cardiovasculares.	I	B
– Es razonable limitar la ingesta de colesterol, especialmente en personas con factores de riesgo cardiovascular.	IIa	B
– Se recomienda evitar la ingesta de ácidos grasos trans* para la prevención de eventos cardiovasculares.	III	B

* El objetivo propuesto por la OMS es que no superen el 1% de la energía total.

Productos ultraprocesados

El sistema NOVA agrupa los alimentos según la naturaleza, la finalidad y el grado de procesamiento (Tabla 1). Los productos ultraprocesados (UP) son formulaciones industriales a base de sustancias derivadas de alimentos, en general compuestas por grasas poco saludables, harinas y almidones refinados, azúcares y sal, además de aditivos químicos. (45) Se incluyen entre ellos las bebidas endulzadas, yogures industriales, *snacks*, galletitas, cereales de desayuno, productos cárnicos reconstituidos y platos precocinados. Los UP desplazan a los sistemas alimentarios locales, a las comidas caseras y a los alimentos naturales y mínimamente procesados. (45) En la Argentina, el consumo de UP es elevado: el 36% de la población consume bebidas azucaradas al menos una vez al día y golosinas dos o más veces por semana, y el 17%, productos de pastelería, facturas, galletitas dulces o cereales con azúcar una vez al día. (4) Se estima un consumo de galletitas y bizcochos de 9,5 kg/hab/año. (46)

Si bien la clasificación NOVA es relativamente nueva, en la última década se ha generado un gran cuerpo de evidencia que demuestra su utilidad clínica. Diversos estudios muestran que el consumo excesivo de UP se asocia con un aumento del riesgo de hipertensión arterial, síndrome metabólico, obesidad, depresión, varios tipos de cáncer, eventos cardiovasculares, y mortalidad por cualquier causa. (47-49) Un reciente análisis de la cohorte Framingham Offspring evidenció un incremento del 9% de mortalidad cardiovascular con cada porción adicional de UP. (50) En niños, el consumo de UP se asocia a dislipidemia y obesidad (51,52) y, por lo tanto, a un mayor riesgo cardiovascular.

Los UP suelen ser altos en nutrientes críticos como sodio, grasas saturadas y azúcares libres, pero su impacto en la salud no se explica solo por su composición nutricional. Un reciente ensayo clínico evidenció que una dieta rica en UP, comparada con una dieta no procesada con igual distribución de macronutrientes, fibra y energía, causó que los participantes comieran alrededor de 500 kcal diarias más, lo que llevó a un aumento significativo de peso en 14 días, mientras que el grupo que comió la dieta no procesada bajó de peso (con ingesta *ad libitum*). (53) Esto puede explicarse por el bajo nivel de saciedad, alta palatabilidad y estímulo de recompensa a nivel del sistema nervioso que producen los UP. (54) A esto se le suma un *marketing* agresivo, amplia disponibilidad y bajo costo, que hacen que el consumo de UP sea muy elevado y genere un gran impacto en la salud de la población y en los costos sanitarios. (31,45)

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda limitar el consumo de alimentos procesados y ultraprocesados, y priorizar la inclusión de alimentos naturales o mínimamente procesados, para la reducción del riesgo cardiovascular.	I	B

Patrones alimentarios

Si bien todos los patrones alimentarios tienen sus características particulares, un punto que comparten todas las dietas cardiosaludables es que se basan en alimentos naturales o mínimamente procesados, predominando aquellos de origen vegetal (Tabla 2). Más allá de los efectos que se describen a continuación, el principal desafío consiste en sostener la adherencia en el largo plazo, que suele ser baja, por motivos educativos, culturales, económicos, y por limitaciones de tiempo y énfasis en las consultas. (56)

Dieta mediterránea

La dieta mediterránea (DMed), declarada por la UNESCO patrimonio cultural inmaterial de la humanidad, consiste en un patrón alimentario propio del territorio que rodea el mar Mediterráneo. Promueve un consumo elevado de frutas, verduras, granos integrales, legumbres, tubérculos, frutos secos, semillas, aceite de oliva y pescado; moderado a bajo consumo de lácteos y aves; bajo consumo de carnes rojas; y vino tinto en cantidades bajas a moderadas. (57)

En el estudio de los Siete Países, realizado en la década de 1950, se observó que la DMed estuvo asociada con tasas más bajas de ECV. (58) Este fue uno de los pilares en demostrar la asociación entre la alimentación y el riesgo cardiovascular, y fue el inicio de un estudio intensivo de la DMed.

La DMed ha sido evaluada en numerosos estudios, mostrando beneficio en el control de factores de riesgo tradicionales. Un metanálisis de 41 estudios observacionales (59) demostró mejoría en los cinco componentes del síndrome metabólico. Filippou y cols. mostraron un beneficio modesto pero significativo en la presión arterial con DMed, tanto en pacientes hipertensos como normotensos. (60) La DMed también mejora el peso corporal, los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucemia y otros parámetros metabólicos en los pacientes con diabetes. (61)

Un punto interesante de la DMed es que demostró reducción de puntos finales duros en ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El estudio Lyon Diet Heart evaluó la influencia de la DMed en la prevención de recurrencia de infarto. Incluyó 425 pacientes sobrevivientes de un infarto de miocardio, que fueron aleatorizados a seguir una DMed enriquecida con aceite de canola (alto en ácido alfa-linoleico) o una dieta control “prudente”. Luego de 4 años de seguimiento, se observó una marcada reducción del punto final combinado de muerte e infarto no fatal: RR 0,23 (IC 95%: 0,11-0,48). (42)

Una característica distintiva de la DMed es el alto consumo de grasas insaturadas, principalmente de aceite de oliva y frutos secos. Este aspecto fue evaluado en el PREDIMED, ECA multicéntrico realizado en España. (62) Incorporó a unos 7500 participantes sin ECV preexistente, de alto riesgo (pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 [DM2] o con al menos 3 factores de riesgo tradicionales). Fueron aleatorizados a recibir DMed con aceite de oliva extravirgen, DMed con agregado de frutos secos, o a una dieta recomendada por la American Heart Association. Luego de 4,8 años de seguimiento se observó que el punto final combinado de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) o muerte cardiovascular se redujo aproximadamente un 30% en ambos grupos de DMed (principalmente a expensas de reducción de ACV).

Es importante destacar que existe variación en la implementación de la DMed, generando heterogeneidad entre los estudios publicados. (63) Los metanálisis de ensayos clínicos más recientes tienen una gran influencia de PREDIMED (prevención primaria) y Lyon Diet Heart (prevención secundaria), constituyendo estos dos trabajos la mayor demostración del beneficio de la DMed. (64) De todas formas, más allá de ambos ensayos clínicos paradigmáticos, la DMed se asocia de forma consistente con un menor riesgo de ECV y mortalidad en estudios longitudinales. (65,66) En algunas poblaciones, como pacientes con DM2, el beneficio podría ser mayor. En este subgrupo se ha observado una reducción significativa de la incidencia de ECV (RR: 0,62; IC 95%: 0,50-0,78) e infarto de miocardio (RR: 0,65; IC 95%: 0,49-0,88). (67)

Dieta DASH

La dieta DASH es uno de los patrones alimentarios con más evidencia científica en prevención cardiovascular, recomendada por diversos consensos y guías de práctica clínica a nivel mundial. El patrón alimentario DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, o Enfoques Dietéticos para Detener la Hipertensión) se originó en la década del 90, cuando el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos comenzó a financiar proyectos para identificar patrones alimentarios que mejoren el control de la hipertensión arterial (HTA). A partir de la observación de que las personas vegetarianas tenían niveles de presión arterial (PA) más bajos, se diseñó una dieta rica en fibra, potasio, calcio, magnesio, y baja en grasas saturadas. (68) Este patrón alimentario demostró no solo reducir significativamente los valores de PA, sino tener beneficios en otras condiciones como diabetes, obesidad, cáncer de colon, hepatopatías, diverticulosis, y hasta una asociación con menor mortalidad por todas las causas. (69,70)

La dieta DASH promueve un consumo alto de verduras, frutas, granos y cereales integrales, y moderado de carnes magras (especialmente aves y pescado) y lácteos descremados, mientras que desalienta el consumo de carnes rojas y procesadas, dulces y bebidas azucaradas. (71) Al igual que la DMed, su base consiste en alimentos

de origen vegetal mínimamente procesados pero, mientras que la DMed fomenta además el consumo de pescado graso, aceite de oliva y frutos secos (lo cual la hace más alta en grasas insaturadas), la dieta DASH original es baja en grasas y más alta en carbohidratos, enfatizando un alto consumo de granos integrales y moderado de lácteos.

Inicialmente, la dieta DASH se comparó con una dieta control y con una más alta en frutas y vegetales, en 459 adultos (133 hipertensos), durante 8 semanas. La dieta DASH redujo la PA sistólica en 5,5 mm Hg; el efecto mayor se registró en hipertensos (-11,4 mm Hg). (72) El contenido de sodio era similar (aproximadamente 3 gramos) en todas las dietas. Posteriormente, Sacks y cols. condujeron un ECA en 412 individuos, en el que demostraron que la dieta DASH, combinada con restricción del sodio, tuvo el mayor efecto reductor de la PA (reducción de 7,1 mm Hg en normotensos y de 11,5 mm Hg en hipertensos). (73) En un metanálisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados, la dieta DASH demostró una consistente reducción de la PA sistólica y diastólica; el efecto mayor fue la menor cantidad de sodio. (70)

La dieta DASH también tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipoproteico, reduciendo el colesterol total y C-LDL, sin alterar la concentración de C-HDL o los triglicéridos. (74) Si bien puede dudarse de la relevancia clínica de la reducción en colesterol total (-8 mg/dL) o C-LDL (-4 mg/dL), es importante destacar que estos cambios, asociados al descenso en la PA, representan una reducción de 13% en la estimación de riesgo según la escala de Framingham, lo cual tendría un impacto importante en la población. (70) Existe cierta controversia sobre el consumo de lácteos sugerido en la dieta DASH, ya que los estudios que evaluaron el efecto de estos alimentos para reducir la PA tienen resultados inconsistentes. El efecto global de los lácteos en la salud depende (como siempre) del comparador: cuando reemplazan a alimentos menos saludables como las bebidas azucaradas, se verá un beneficio, pero esto puede no ser así cuando se comparan con nueces, vegetales o legumbres. (75) Debido al posible impacto en el perfil lipídico, se considera que el consumo de lácteos bajos en grasa podría ser de mayor beneficio. (76)

Un metanálisis de ensayos clínicos evidenció que la dieta DASH también es eficaz para reducir la HbA1c, la insulinemia en ayunas y el peso corporal, lo que se traduce en un menor riesgo de diabetes en metanálisis de estudios longitudinales. (74) La dieta DASH podría mejorar el perfil glucémico en forma independiente del descenso de peso. (77)

En concordancia con estos beneficios cardiometabólicos, el patrón alimentario DASH está asociado a una reducción de aproximadamente 20% en la incidencia de enfermedad cardiovascular, eventos coronarios y ACV. (74) Además, un seguimiento de dos grandes cohortes prospectivas demostró una reducción de riesgo de mortalidad de cualquier causa del 9% en los participantes que tuvieron la mayor puntuación de calidad de dieta DASH, durante un seguimiento de 12 años. (78)

Dietas basadas en plantas, vegetarianas y veganas

Una alimentación basada en plantas (ABP) se caracteriza por maximizar el consumo de alimentos de origen vegetal mínimamente procesados: vegetales, frutas, legumbres, granos integrales, semillas y frutos secos. En general es baja en grasas saturadas y colesterol, y rica en fibra y compuestos bioactivos como polifenoles, lo que la constituye como un patrón alimentario con un perfil nutricional recomendado para la prevención de enfermedades cardiovasculares. (79, 80) Por otro lado, las dietas que han logrado mayor reducción del C-LDL son aquellas bajas en grasas saturadas y carbohidratos refinados, y relativamente ricas en grasas poliinsaturadas, proteína vegetal, nueces, fitoesteroles y fibra, constituyendo un elemento más en la reducción de riesgo. (81)

La ABP es una definición amplia, puede ser ovo-lacto-vegetariana (incluye huevos y/o lácteos), vegana (excluye todo alimento animal), flexitariana (incluye carnes en baja cantidad y/o frecuencia) o pescetariana (incluye pescado). No hay un consenso en cuántos productos animales admite una ABP, pero hay acuerdo en que la mayor parte de los alimentos deben ser de origen vegetal mínimamente procesados. Es por ello que dietas como la DASH y la mediterránea, suelen ser consideradas también dietas basadas en plantas, aunque incluyen alimentos de origen animal. (82) De hecho, los componentes de la DMed que se asocian independientemente a un menor riesgo de ECV son las frutas, vegetales, legumbres y frutos secos. (83) En un subanálisis del PREDIMED se evidenció una mortalidad 40% menor en aquellos que seguían una dieta mediterránea más vegetariana, comparados con los que incluían más alimentos de origen animal. (84)

Diversos ECA y metanálisis han demostrado que las dietas vegetarianas son eficaces y seguras para el manejo de diabetes, (85) dislipidemia, (86-88) obesidad (89) e HTA. (90,91) Los efectos positivos de las ABP no solo se deberían a una mayor ingesta de alimentos vegetales integrales, (92,93) sino también por reducir otros alimentos menos saludables, como carnes rojas y procesadas, con reconocida asociación con diabetes, (94-96) ECV, (97-99) y cáncer colorrectal. (100) Varios estudios, entre ellos un metanálisis que incluyó más de 715.000 pacientes de 31 cohortes prospectivas, observaron que la proteína o grasa de origen animal se asocia a un mayor riesgo de mortalidad total y cardiovascular, mientras que lo opuesto se observa con la proteína y grasa de origen vegetal. (101-106) En estudios longitudinales en los que se realizó un análisis de sustitución, el reemplazo de proteína animal por fuentes vegetales se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, por causa cardiovascular y por demencia. (105-108) Un metanálisis de 10 estudios observacionales prospectivos registró un mejor

perfil cardiometabólico y una reducción del 25% del riesgo de cardiopatía isquémica con dietas vegetarianas, comparados con los de la dieta omnívora. (109) Estos hallazgos se refuerzan en una reciente revisión sistemática y metanálisis, que analizó más de 500.000 pacientes y 42.697 muertes, evidenciando que una mayor adherencia a una ABP se asocia a una reducción del riesgo del 23% de mortalidad por cardiopatía isquémica, y del 10% de mortalidad por cualquier causa. (110)

Los beneficios informados de la ABP podrían explicarse por su riqueza en polifenoles, fibra, grasas insaturadas, vitaminas y minerales, mientras que son bajas en grasas saturadas y trans, colesterol, sodio y azúcares refinados. (79,111) Por otra parte, los alimentos de origen animal son ricos en aminoácidos ramificados y aromáticos, que reducen la sensibilidad a la insulina y promueven la ganancia de peso vía estimulación de mTOR, (112) suelen ser fuente de AGS, (20) y hierro hemínico, (97) precursores de N-óxido de trimetilamina (TMAO), (113) y sodio y nitritos (en carnes procesadas), (8) sustancias asociadas con mayor riesgo de ECV.

Con respecto a las dietas veganas, (DV) un metanálisis de estudios observacionales que analizó más de 12.000 individuos evidenció un mejor perfil cardiometabólico en las personas que seguían DV comparadas con las personas omnívoras. (114) Diversos ensayos clínicos evidencian que una DV puede mejorar el control de factores de riesgo cardiovasculares como el C-LDL, la glucemia y la adiposidad, (85,115-118) comparada con otras dietas recomendadas, incluso la dieta mediterránea. ([119) No obstante, la evidencia de las DV es limitada en cuanto a puntos finales duros. Los estudios son heterogéneos, y se observan asociaciones inconsistentes. (120,121) Cabe destacar la importancia de una planificación adecuada de la DV ya que, de no ser así, existen riesgos de deficiencias nutricionales como vitamina B₁₂, hierro y calcio, entre otras. (111) La mera exclusión/reducción de productos animales no asegura una buena calidad de la dieta: en 2 grandes cohortes prospectivas, un índice de ABP saludable se asoció a menor riesgo de cardiopatía isquémica, pero el índice ABP no saludable (mayor consumo de ultraprocesados como galletitas y gaseosas) tuvo una asociación opuesta (HR 1,32; IC 95%: 1,20-1,46). (122) Finalmente, desde una perspectiva global, las ABP podrían relacionarse con un menor impacto ambiental. (123, 124)

Dieta paleolítica

Esta dieta está basada en la alimentación del ser humano preagrícola. Su concepción original surge a partir del trabajo de Loren Cordain, de acuerdo con el estudio de la alimentación de sociedades cazadoras-recolectoras modernas. La distribución de macronutrientes definida originalmente es aproximadamente 20% carbohidratos, 40% grasas, y 40% proteínas. (125) La dieta paleolítica está constituida por carnes magras, alimentos marinos, huevos, vegetales, frutas y semillas, y suele limitar o excluir granos, leguminosas y lácteos, ya que se considera que estos alimentos no formaron parte central de la dieta humana hasta el Neolítico. A pesar del bajo contenido relativo de carbohidratos, y del alto consumo de alimentos de origen animal, esta dieta es alta en fibra dietética (más de 40 g/día) y baja en grasas saturadas (7% de la energía total); los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados omega-3 son los predominantes.

La evidencia sobre el beneficio de la dieta paleolítica en los seres humanos es limitada. Parte de estas limitaciones surge de la heterogeneidad en la definición de la dieta, que ha sufrido muchas modificaciones e interpretaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos evidenció mejoría de parámetros cardiometabólicos en comparación con la dieta estándar, pero la cantidad y calidad de la evidencia es heterogénea e insuficiente para establecer conclusiones sólidas. (126)

La dieta paleolítica tiene evidentes ventajas respecto de la occidental estándar, ya que –si está bien formulada– excluye productos ultraprocesados, es baja en sodio y azúcares libres, y, al ser hiperproteica, tiene un efecto saciante. Su porcentaje de grasas es similar al de la dieta mediterránea, y su contenido en AGS es bajo y dentro de lo recomendado (inferior al 10% de la energía total). Sin embargo, en su concepción original, implica un alto consumo de proteína de origen animal, lo cual se asocia en el largo plazo con mayor mortalidad y ECV cuando sustituye a proteínas de origen vegetal. (101-106) Otra desventaja es que excluye alimentos como granos integrales y leguminosas, relacionados con un menor riesgo cardiovascular, (3,93) y consumidos por sociedades longevas y sanas desde hace miles de años.

Dietas centradas en macronutrientes (bajas en carbohidratos/bajas en grasas)

Durante muchos años estuvo instalado el concepto de una dieta baja en grasas como sinónimo de saludable. Este enfoque simplista “lipofóbico” generó una industria de ultraprocesados altos en azúcares y granos refinados, promocionados como saludables por ser bajos en grasas. Asimismo, fue creciendo la popularidad de dietas altas en grasas y bajas en carbohidratos, con resultados efectivos en descenso de peso, pero no demostrando superioridad clínicamente significativa a largo plazo, comparadas con una dieta baja en grasas. (127-129) En la actualidad se reconoce que una baja carga de enfermedades crónicas es posible dentro de un amplio rango de relación carbohidratos/grasas, y que el foco debe estar en la fuente (animal o vegetal) y el procesamiento de los alimentos. (18,130) En el estudio PURE se observó una mayor mortalidad con dietas superiores a 55-60% de carbohidratos. (6). Un mayor índice glucémico se asoció a un aumento de la mortalidad cardiovascular del 32%. (131) Dado

que en el quintilo inferior la media de índice glucémico fue de 76, y en el superior de 91, se puede inferir que los carbohidratos consumidos fueron de bajo valor nutricional, principalmente granos refinados, lo que podría explicar la mayor mortalidad observada. Agrupar a los carbohidratos, sin distinguir las fuentes refinadas de las integrales (como vegetales o legumbres), puede llevar a interpretaciones incorrectas. Las dietas reducidas en carbohidratos han demostrado ser una herramienta eficaz para el descenso de peso a corto-mediano plazo, así como el control y prevención de la diabetes mellitus. (132-134) Por tal motivo están dentro de las dietas recomendadas por la American Diabetes Association, sin descuidar un consumo adecuado de fibra, y bajo de grasas saturadas. (135) En el marco de una dieta DASH, la reducción moderada de los carbohidratos, aumentando el porcentaje de proteínas y grasas insaturadas, mejoró el perfil lipídico, la PA y la estimación de riesgo cardiovascular. (136) No obstante, en múltiples estudios longitudinales se observa que una dieta más baja en carbohidratos se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad, (104) lo cual debe tomarse como una precaución al recomendar este enfoque dietético en el largo plazo. El aumento del riesgo parece generarse cuando los carbohidratos se reemplazan por grasa o proteína de origen animal, ya que la grasa o proteína de origen vegetal se asocia con reducción de la mortalidad. (104,130) Esto refuerza lo analizado en el apartado de dietas basadas en plantas.

Respecto de las dietas cetogénicas (típicamente incluyen menos de 50 g/día de carbohidratos, y un 70% o más de la energía proveniente de grasa), no se dispone de suficiente evidencia a largo plazo sobre su eficacia ni seguridad, ya que no hay registros de poblaciones representativas que sigan esta dieta en forma sostenida. A corto y mediano plazo, han demostrado ser una herramienta eficaz para el descenso de peso y mejoría de parámetros cardiometabólicos. (127) Sin embargo, recientes estudios muy controlados refieren un marcado aumento de lipoproteínas aterogénicas si la dieta es rica en AGS. (118,137) Uno de los principales puntos negativos, además de la dificultosa adherencia, es la exclusión de alimentos fuente de carbohidratos con demostrados beneficios en la salud, como frutas, granos integrales y legumbres. (3,92,93)

Ayuno intermitente

Si bien el ayuno intermitente (AI) no es un patrón alimentario en sí mismo, creemos relevante su mención, ya que hay una intensa y creciente investigación al respecto. Las modalidades de AI más estudiadas son el ayuno alterno (ingerir alimentos un día y otro no), ayuno periódico (frecuencia semanal, siendo la más común alimentarse durante 5 días, y ayunar los otros 2) y la alimentación restringida por horarios o *time restricted feeding*, en la que se come en una franja horaria reducida (por ejemplo, 8 horas al día, y se ayuna las 16 horas restantes). (138)

El AI favorece la flexibilidad metabólica, ya que a partir de las 10-14 horas de ayuno se agotan las reservas de glucógeno y aumenta la producción de cuerpos cetónicos. A nivel celular se estimulan mecanismos de reparación, al activarse proteínas como AMPK y sirtuinas que llevan a la expresión de genes involucrados en la resistencia al estrés y la biogénesis mitocondrial, y la estimulación de la autofagia. (138) Numerosos estudios, en animales y en seres humanos, documentan cambios favorables en la salud metabólica con el AI. Se ha podido observar disminución del peso corporal, presión arterial y marcadores inflamatorios, mejoría en la sensibilidad a la insulina y del perfil lipídico. (138,139) Una revisión sistemática de ensayos clínicos evidenció mejoría de parámetros cardiometabólicos con el AI, que fueron independientes de la pérdida de masa grasa. Un aspecto interesante es que los participantes que realizaron AI restringieron involuntariamente su ingesta calórica en un 20%, lo cual la vuelve una estrategia prometedora para la obesidad. (140) Un reciente metanálisis del grupo *Cochrane* concluyó que las estrategias de AI podrían ser eficaces para el descenso de peso, pero sin encontrarse diferencias significativas con la restricción calórica continua. La calidad de la evidencia global es baja o muy baja, y no hay estudios con puntos finales duros. (141) Queda por determinar si las personas pueden mantener un AI a largo plazo y obtener los beneficios observados en animales y en ensayos clínicos breves. Estos enfoques no deberían iniciarse sin supervisión médica, especialmente en pacientes diabéticos o hipertensos, por riesgo de fluctuaciones en la glucemia o la presión arterial. De acuerdo con la evidencia actual, podemos afirmar que, si bien el AI podría tener beneficios, la calidad de la alimentación es mucho más importante que la distribución de las ingestas, y es ahí donde deben colocarse los esfuerzos.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda un patrón alimentario de tipo mediterráneo, para la prevención de eventos cardiovasculares.	I	A
– Se recomienda fomentar la incorporación de hortalizas, frutas, legumbres, frutos secos, semillas y granos integrales como componentes centrales de un patrón alimentario cardiosaludable.	I	B
– Los patrones alimentarios de tipo DASH y vegetariano se recomiendan para la reducción del riesgo y la prevención de eventos cardiovasculares.	I	B
– Una restricción moderada de carbohidratos podría reducir el riesgo cardiovascular, siempre que no aumente significativamente el consumo de grasas saturadas y colesterol, se mantenga un aporte adecuado de fibra y se prioricen las proteínas y grasas de origen vegetal y marino.	Ila	B

Tabla 1. El sistema NOVA de clasificación de los alimentos. Adaptado de (45)

Grupo alimentario y definición	Ejemplos
<p>Grupo 1: Alimentos sin procesar o mínimamente procesados</p> <p>Alimentos de origen vegetal (frutos, hojas, tubérculos, semillas, etc.) o animal (carnes, órganos, leche, huevos, etc.) sin procesar, o con mínimo procesamiento (lavado, cortado, descascarado, molienda, congelado, etc.), sin agregado de sustancias.</p>	Verduras y frutas frescas o congeladas, granos, legumbres, harinas, frutas secas, carnes, pescados y mariscos (frescos, secos o congelados); leche (en polvo, fresca, entera, descremada, pasteurizada, y leche fermentada, como el yogur solo), huevos; harinas, pastas hechas de harina y agua; infusiones
<p>Grupo 2: Ingredientes culinarios procesados</p> <p>Sustancias extraídas y purificadas por la industria a partir de componentes alimentarios u obtenidas de la naturaleza.</p>	Aceites vegetales; grasas animales; almidones; azúcares y jarabes; sal
<p>Grupo 3: Alimentos procesados</p> <p>Se elaboran al agregar sal, azúcar u otro ingrediente culinario como aceite o vinagre a los alimentos para hacerlos más duraderos o modificar su palatabilidad. Los procesos incluyen enlatado y embotellado, fermentación y métodos de conservación como el salado, la conserva en salmuera y el curado.</p>	Vegetales o legumbres enlatadas, conservas en salmuera, frutas en almíbar; carnes en escabeche, semillas saladas, carnes procesadas, saladas o curadas (no reconstituidas), quesos hechos con leche, sal y fermentos; y panes elaborados con harinas, agua, sal y fermentos
<p>Grupo 4: Productos ultraprocesados</p> <p>Formulados en su mayor parte a partir de sustancias derivadas de alimentos u otras fuentes orgánicas. Suelen contener poco o ningún alimento entero. Vienen empaquetados o envasados; son duraderos, prácticos, de marca, accesibles, con un sabor agradable, y a menudo causan hábito. Pueden imitar la apariencia, forma y cualidades sensoriales de los alimentos. Contienen preservantes y otros aditivos, como resaltadores sensoriales, colorantes y saborizantes. Suelen estar diseñados para consumirse solos o combinados como snacks, o para sustituir los platos preparados a base de alimentos sin procesar o mínimamente procesados.</p>	Snacks dulces o salados; helados, chocolates y dulces o caramelos; hamburguesas, salchichas y nuggets; panes y galletitas empaquetadas; cereales azucarados para el desayuno; tortas; barras energizantes; mermeladas y jaleas; margarinas; postres envasados; sopas deshidratadas o empaquetadas; salsas listas; extractos de carne y levadura; bebidas gaseosas y energizantes; bebidas azucaradas a base de leche, incluido el yogur bebible; platos precocinados; productos “saludables” y “adelgazantes”, tales como sustitutos en polvo o “fortificados” de platos o de comidas

Tabla 2. Principales grupos de alimentos en los patrones alimentarios cardiosaludables

Alimentos	Mediterránea	DASH	Basada en plantas
Vegetales	+++	+++	+++
Frutas	+++	+++	+++
Granos integrales	++	+++	+++
Legumbres	++	++	++/+++*
Frutos secos y semillas	+++	++	++
Aceites vegetales	+++**	+	++
Lácteos	+	+++***	-/+****
Pescado/mariscos	++	+	-/+*****
Carne de ave	+	++	-
Carnes rojas y procesadas	-	-	-
Productos Ultraprocesados	-	-	-

Los signos “+” y “-” indican si se recomienda o se desalienta el consumo del alimento, respectivamente. A más signos, mayor es el énfasis en la recomendación.

*El consumo de legumbres debería ser mayor en dietas veganas (que excluyen todos los alimentos de origen animal).

Principalmente aceite de oliva virgen extra. *Principalmente lácteos bajos en grasa. ****En dietas lactovegetarianas.

*****En dietas pescovegetarianas o flexitarianas.

BIBLIOGRAFÍA

- Gardner C. “Instead of what,” and repeated 4-year interval change regarding red meat and T2D: increasing causal inference in nutritional epidemiology through methodological advances. *Am J Clin Nutr*. 2021;113:497-8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa385>
- Katz DL, Karlsen MC, Chung M, Shams-White MM, Green LW, Fielding J, et al. Hierarchies of evidence applied to lifestyle Medicine (HEALM): introduction of a strength-of-evidence approach based on a methodological systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2019;19:178. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0811-z>
- Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2019;393:1958-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)
- 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2). Indicadores priorizados. [Internet]. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados>
- Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2017;136(3). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>
- Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet* 2017;390:2050-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32252-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32252-3)
- Guideline: Sodium Intake for Adults and Children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2021 Jun 20]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133309/>
- Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced Dietary Salt for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2011;24:843-53. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.115>
- 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. [Internet]. INDEC; Available from: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Fundación Interamericana del Corazón. ¿De dónde proviene el sodio que consumimos? [Internet]. Available from: https://www.ficargentina.org/wp-content/uploads/2017/11/Fuentes_de_sodio-1.pdf
- Ros E. Consenso sobre las grasas y aceites en la alimentación de la población. *Nutr Hosp* 2015;2:435-77.
- Plan de acción para eliminar los ácidos grasos trans de la producción industrial 2020-2025 OPS/NMH/RF/20-0006 [Internet]. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52231/OPSNMHRF200006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Mozaffarian D, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMra054035>
- Rubinstein A, Elorriaga N, Garay OU, Poggio R, Caporale J, Matta MG, et al. Eliminating artificial trans fatty acids in Argentina: estimated effects on the burden of coronary heart disease and costs. *Bull World Health Organ* 2015;93:614-22. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.150516>
- Artículo 155 tris - (Resolución Conjunta SCS y SAbYDR N° 3/2021) [Internet]. Available from: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_caa_capitulo_iii_prod_alimenticiosactualiz_2021-03.pdf
- Mazidi M, Mikhailidis DP, Sattar N, Toth PP, Judd S, Blaha MJ, et al. Association of types of dietary fats and all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study and meta-analysis of prospective studies with 1,164,029 participants. *Clin Nutr* 2020;S0261561420301461. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.028>

18. Ludwig DS, Willett WC, Volek JS, Neuhouser ML. Dietary fat: From foe to friend? *Science*. 2018;362:764-70. <https://doi.org/10.1126/science.aau2096>
19. Schwingshackl L, Zähringer J, Beyerbach J, Werner SW, Hesecker H, Koletzko B, et al. Total Dietary Fat Intake, Fat Quality, and Health Outcomes: A Scoping Review of Systematic Reviews of Prospective Studies. *Ann Nutr Metab* 2021;11:1-12.
20. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane Heart Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011737.pub2> <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011737.pub2>
21. Woollett L, Spady D, Dietschy J. Saturated and unsaturated fatty acids independently regulate low density lipoprotein receptor activity and production rate. *J Lipid Res* 1992;33:77-88. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)41885-1](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)41885-1)
22. Imamura F, Micha R, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Otite FO, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *Ma RCW*, editor. *PLoS Med* 2016;13(7):e1002087. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002087>
23. Vincent MJ, Allen B, Palacios OM, Haber LT, Maki KC. Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2019;109:7-16. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy273>
24. Carson JA, Lichtenstein AH, Anderson CA, Appel LJ, Kris-Etherton PM, Meyer KA, et al. Dietary Cholesterol and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2020;141(3). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000743>
25. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, Wilkins JT, Ning H, Carnethon MR, et al. Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA* 2019;321:1081. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1572>
26. Xu Z, McClure S, Appel L. Dietary Cholesterol Intake and Sources among U.S. Adults: Results from National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 2001-2014. *Nutrients* 2018;10:771. <https://doi.org/10.3390/nu10060771>
27. Dietary Guidelines Advisory Committee. 2020. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Agriculture and the Secretary of Health and Human Services. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC.
28. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr* 2014;100:65-79. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.081521>
29. Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Spiegelman D, Chiuve SE, Borgi L, et al. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. Moore SC, editor. *PLoS Med* 2016;13:e1002039. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002039>
30. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added Sugar Intake and Cardiovascular Diseases Mortality Among US Adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:516. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13563>
31. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. El lado amargo de las bebidas azucaradas en Argentina. Alcaraz A, Bardach A, Espinola N, Perelli L, Balan D, Cairoli F, Palacios A, Comolli M, Augustovski F, Pichon-Rivière A. Nov 2020, Buenos Aires, Argentina. [Internet]. Available from: <https://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/ARGENTINA-carga-enfermedad.pdf>
32. Zapata, María Elisa. La mesa Argentina en las últimas dos décadas : cambios en el patrón de consumo de alimentos y nutrientes 1996-2013 / María Elisa Zapata; Alicia Rovirosa; Esteban Carmuega. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil - CESNI, 2016. ISBN 978-950-99708-5-4. <https://doi.org/10.18294/sc.2016.936>
33. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
34. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GGD, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
35. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019;393:434-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31809-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31809-9)
36. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 2010;21:781-92. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.12.004>
37. Jayedi A, Shab-Bidar S. Fish Consumption and the Risk of Chronic Disease: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr* 2020;11:1123-33. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa029>
38. Zhang B, Xiong K, Cai J, Ma A. Fish Consumption and Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12:2278. <https://doi.org/10.3390/nu12082278>
39. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:2268. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
40. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Heart Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020;2020(3). <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003177.pub5>
41. Key TJ, Appleby PN, Bradbury KE, Sweeting M, Wood A, Johansson I, et al. Consumption of Meat, Fish, Dairy Products, and Eggs and Risk of Ischemic Heart Disease: A Prospective Study of 7198 Incident Cases Among 409 885 Participants in the Pan-European EPIC Cohort. *Circulation*. 2019;139:2835-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038813>
42. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.6.779>
43. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA). Ministerio de Salud de la Nación. 2019.
44. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015;h3978. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3978>
45. Organización Panamericana de la Salud. Alimentos y bebidas ultraprocesados en América Latina: ventas, fuentes, perfiles de nutrientes e implicaciones ISBN: 978-92-75-32032-7. 2019.

46. Ministerio de Agricultura de la Nación. Cadena de las galletitas y bizcochos. 2019. [Internet]. 2019. Available from: http://www.alimentosargentinos.gov.ar/HomeAlimentos/Cadenas%20de%20Valor%20de%20Alimentos%20y%20Bebidas/informes/Resumen_Cadena_2019_GALLETITAS_29_07_2019.pdf
47. Lane MM, Davis JA, Beattie S, Gómez-Donoso C, Loughman A, O'Neil A, et al. Ultra-processed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obesity Reviews* [Internet]. 2021;22. <https://doi.org/10.1111/obr.13146>
48. Pagliai G, Dinu M, Madarena MP, Bonaccio M, Iacoviello L, Sofi F. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2021;125:308-18. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002688>
49. Chen X, Zhang Z, Yang H, Qiu P, Wang H, Wang F, et al. Consumption of ultra-processed foods and health outcomes: a systematic review of epidemiological studies. *Nutr J*. 2020;19:86. <https://doi.org/10.1186/s12937-020-00604-1>
50. Juul F, Vaidean G, Lin Y, Deierlein AL, Parekh N. Ultra-Processed Foods and Incident Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1520-31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.047>
51. Khandpur N, Neri DA, Monteiro C, Mazur A, Frelut M-L, Boyland E, et al. Ultra-Processed Food Consumption among the Paediatric Population: An Overview and Call to Action from the European Childhood Obesity Group. *Ann Nutr Metab*. 2020;76:109-13. <https://doi.org/10.1159/000507840>
52. Rocha NP, Milagres LC, Longo GZ, Ribeiro AQ, Novaes JF de. Association between dietary pattern and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. *Jornal de Pediatria*. 2017;93:214-22. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.01.002>
3. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metabolism*. 2019;30:67-77.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>
54. Filgueiras AR, Pires de Almeida VB, Koch Nogueira PC, Alvares Domene SM, Eduardo da Silva C, Sesso R, et al. Exploring the consumption of ultra-processed foods and its association with food addiction in overweight children. *Appetite*. 2019;135:137-45. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.11.005>
55. Monteiro, C.A., Cannon, G., Lawrence, M., Costa Louzada, M.L. and Pereira Machado, P. 2019. Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. Rome, FAO.
56. Mahdavi R, Bagheri asl A, Abadi MAJ, Namazi N. Perceived Barriers to Following Dietary Recommendations in Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Nutrition*. 2017;36:193-9. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.966176>
57. Estruch R, Salas-Salvadó J. "Towards a even healthier mediterranean diet." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1163-6. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.09.003>
58. Keys A, Mienotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. THE DIET AND 15-YEAR DEATH RATE IN THE SEVEN COUNTRIES STUDY. *Am J Epidemiol*. 1986;124:903-15. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114480>
59. Bakaloudi DR, Chrysoula L, Kotzakioulafi E, Theodoridis X, Chourdakis M. Impact of the Level of Adherence to Mediterranean Diet on the Parameters of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2021;13:1514. <https://doi.org/10.3390/nu13051514>
60. Filippou CD, Thomopoulos CG, Kouremeti MM, Sotiropoulou LI, Nihoyannopoulos PI, Tousoulis DM, et al. Mediterranean diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2021;40:3191-200. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.030>
61. Pan B, Wu Y, Yang Q, Ge L, Gao C, Xun Y, et al. The impact of major dietary patterns on glycemic control, cardiovascular risk factors, and weight loss in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *J Evid Based Med* 2019;12:29-39. <https://doi.org/10.1111/jebm.12312>
62. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
63. Abdelhamid A, Jennings A, Hayhoe RPG, Awuzudike VE, Welch AA. High variability of food and nutrient intake exists across the Mediterranean Dietary Pattern-A systematic review. *Food Sci Nutr* 2020;8:4907-18. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1784>
64. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Heart Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019]2019(3). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009825.pub3> <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009825.pub3>
65. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:30-43. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.58>
66. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Gialluisi A, Persichillo M, Cerletti C, et al. Mediterranean diet and mortality in the elderly: a prospective cohort study and a meta-analysis. *Br J Nutr* 2018;120:841-54. <https://doi.org/10.1017/S0007114518002179>
67. Becerra-Tomás N, Blanco Mejía S, Vigiouliouk E, Khan T, Kendall CWC, Kahleová H, et al. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Science Nutr* 2020;60:1207-27. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1565281>
68. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). *Ann Epidemiol* 1995;5:108-18. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(94\)00055-X](https://doi.org/10.1016/1047-2797(94)00055-X)
69. Challa HJ, Ameer MA, Uppaluri KR. DASH Diet To Stop Hypertension. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jul 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482514/>
70. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2015;113:1-15. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003341>
71. Folsom A, Parker E, Harnack L. Degree of Concordance With DASH Diet Guidelines and Incidence of Hypertension and Fatal Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2007;20:225-32. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.09.003>
72. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704173361601>
73. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
74. Chiavaroli L, Vigiouliouk E, Nishi S, Blanco Mejía S, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients* 2019;11:338. <https://doi.org/10.3390/nu11020338>
75. Willett WC, Ludwig DS. Milk and Health. *Campion EW, editor. N Engl J Med* 2020;382:644-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1903547>
76. Huht PJ, Park KM. Influence of Dairy Product and Milk Fat Consumption on Cardiovascular Disease Risk: A Review of the Evidence. *Adv Nutr* 2012;3:266-85. <https://doi.org/10.3945/an.112.002030>

77. Shirani F, Salehi-Abargouei A, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on some risk for developing type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis on controlled clinical trials. *Nutrition* 2013;29:939-47. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.12.021>
78. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A, et al. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *N Engl J Med* 2017;377:143-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613502>
79. Tuso P. A Plant-Based Diet, Atherogenesis, and Coronary Artery Disease Prevention. *TPJ* [Internet]. 2015;19(1). <http://www.thepermanentejournal.org/issues/2015/winter/5781-pbd.html>. <https://doi.org/10.7812/TPP/14-036>
80. Pallazola VA, Davis DM, Whelton SP, Cardoso R, Latina JM, Michos ED, et al. A Clinician's Guide to Healthy Eating for Cardiovascular Disease Prevention. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3:251-67. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.05.001>
81. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1141-56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046>
82. Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12:334. <https://doi.org/10.3390/nu12020334>
83. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;57:3218-32. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1107021>
84. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Arós F, et al. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr* 2014;100(suppl_1):320S-328S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071431>
85. Papamichou D, Panagiotakos DB, Itsiopoulos C. Dietary patterns and management of type 2 diabetes: A systematic review of randomised clinical trials. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2019;29:531-43. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.02.004>
86. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, Braunstein CR, Glenn AJ, Mejia SB, et al. Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:43-53. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.004>
87. Li SS, Blanco Mejia S, Lytvyn L, Stewart SE, Viguiiok E, Ha V, et al. Effect of Plant Protein on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006659. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006659>
88. Yokoyama Y, Levin SM, Barnard ND. Association between plant-based diets and plasma lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2017;75:683-98. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux030>
89. Wright N, Wilson L, Smith M, Duncan B, McHugh P. The BROAD study: A randomised controlled trial using a whole food plant-based diet in the community for obesity, ischaemic heart disease or diabetes. *Nutr Diab* 2017;7:e256-e256. <https://doi.org/10.1038/ntud.2017.3>
90. Lee KW, Loh HC, Ching SM, Devaraj NK, Hoo FK. Effects of Vegetarian Diets on Blood Pressure Lowering: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Nutrients* 2020;12(6):1604. <https://doi.org/10.3390/nu12061604>
91. Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND, Takegami M, Watanabe M, Sekikawa A, et al. Vegetarian Diets and Blood Pressure: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:577. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14547>
92. Wang DD, Li Y, Bhupathiraju SN, Rosner BA, Sun Q, Giovannucci EL, et al. Fruit and Vegetable Intake and Mortality: Results From 2 Prospective Cohort Studies of US Men and Women and a Meta-Analysis of 26 Cohort Studies. *Circulation* 2021;143:1642-54. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048996>
93. Viguiiok E, Blanco Mejia S, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Can pulses play a role in improving cardiometabolic health? Evidence from systematic reviews and meta-analyses: Dietary pulses and cardiometabolic health. *Ann NY Acad Sci* 2017;1392:43-57. <https://doi.org/10.1111/nyas.13312>
94. Yang X, Li Y, Wang C, Mao Z, Zhou W, Zhang L, et al. Meat and fish intake and type 2 diabetes: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes & Metabolism* 2020;46:345-52. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.03.004>
95. Qian F, Riddle MC, Wylie-Rosett J, Hu FB. Red and Processed Meats and Health Risks: How Strong Is the Evidence? *Dia Care* 2020;43:265-71. <https://doi.org/10.2337/dci19-0063>
96. Feskens EJM, Sluik D, van Woudenberg GJ. Meat Consumption, Diabetes, and Its Complications. *Curr Diab Rep* 2013;13:298-306. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0365-0>
97. Etemadi A, Sinha R, Ward MH, Graubard BI, Inoue-Choi M, Dawsey SM, et al. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. *BMJ* 2017;j1957. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1957>
98. Kwok CS, Gulati M, Michos ED, Potts J, Wu P, Watson L, et al. Dietary components and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a review of evidence from meta-analyses. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1415-29. <https://doi.org/10.1177/2047487319843667>
99. Papier K, Knuppel A, Syam N, Jebb SA, Key TJ. Meat consumption and risk of ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2021;1-12. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1949575>
100. https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr240_S.pdf.
101. Budhathoki S, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Goto A, Kotemori A, et al. Association of Animal and Plant Protein Intake With All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Japanese Cohort. *JAMA Intern Med* 2019;179:1509. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2806>
102. Naghshi S, Sadeghi O, Willett WC, Esmailzadeh A. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2020;m2412. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2412>
103. Song M, Fung TT, Hu FB, Willett WC, Longo VD, Chan AT, et al. Association of Animal and Plant Protein Intake With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1453. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.4182>
104. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;3:e419-28. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30135-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30135-X)
105. Sun Y, Liu B, Snetselaar LG, Wallace RB, Shadyab AH, Kroenke CH, et al. Association of Major Dietary Protein Sources With All-Cause and Cause-Specific Mortality: Prospective Cohort Study. *JAHA* [Internet]. 2021;10(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015553>
106. Chen Z, Glisic M, Song M, Aliahmad HA, Zhang X, Mounjdjian AC, et al. Dietary protein intake and all-cause and cause-specific mortality: results from the Rotterdam Study and a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2020;35:411-29. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00607-6>

107. Huang J, Liao LM, Weinstein SJ, Sinha R, Graubard BI, Albanes D. Association Between Plant and Animal Protein Intake and Overall and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med* 2020;180:1173. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2790>
108. Qi X-X, Shen P. Associations of dietary protein intake with all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1094-105. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.03.008>
109. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3640-9. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1138447>
110. Jafari S, Hezaveh E, Jalilpiran Y, Jayedi A, Wong A, Safaiyan A, et al. Plant-based diets and risk of disease mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;1-13. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1918628>
111. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nut Diet* 2016;116:1970-80. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.09.025>
112. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:723-36. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.171>
113. Heianza Y, Ma W, DiDonato JA, Sun Q, Rimm EB, Hu FB, et al. Long-Term Changes in Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Heart Disease Risk. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:763-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.060>
114. Benatar JR, Stewart RAH. Cardiometabolic risk factors in vegans; A meta-analysis of observational studies. Chen O, editor. *PLoS ONE*. 2018;13:e0209086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209086>
115. Ornish D, Brown SE, Billings JH, Scherwitz LW, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990;336:129-33. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91656-U](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91656-U)
116. Kahleova H, Petersen KF, Shulman GI, Alwarith J, Rembert E, Tura A, et al. Effect of a Low-Fat Vegan Diet on Body Weight, Insulin Sensitivity, Postprandial Metabolism, and Intramyocellular and Hepatocellular Lipid Levels in Overweight Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2025454. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25454>
117. Shah B, Newman JD, Woolf K, Ganguzza L, Guo Y, Allen N, et al. Anti-Inflammatory Effects of a Vegan Diet Versus the American Heart Association-Recommended Diet in Coronary Artery Disease Trial. *JAHA [Internet]*. 2018;7(23). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011367>
118. Hall KD, Guo J, Courville AB, Boring J, Brychta R, Chen KY, et al. Effect of a plant-based, low-fat diet versus an animal-based, ketogenic diet on ad libitum energy intake. *Nat Med* 2021;27:344-53. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01209-1>
119. Barnard ND, Alwarith J, Rembert E, Brandon L, Nguyen M, Goergen A, et al. A Mediterranean Diet and Low-Fat Vegan Diet to Improve Body Weight and Cardiometabolic Risk Factors: A Randomized, Cross-over Trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2021;1-13. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1869625>
120. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3640-9. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1138447>
121. Kaiser J, van Daalen KR, Thayil K, Cocco MT de ARR, Caputo D, Oliver-Williams C. A Systematic Review of the Association Between Vegan Diets and Risk of Cardiovascular Disease. *J Nutr* 2021;151:1539-52. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab037>
122. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, Chiuve SE, Manson JE, Willett W, et al. Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and the Risk of Coronary Heart Disease in U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:411-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.047>
123. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;393:447-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
124. Arrieta EM, González AD. Impact of current, National Dietary Guidelines and alternative diets on greenhouse gas emissions in Argentina. *Food Policy* 2018;79:58-66. <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2018.05.003>
125. Cordain L. The Nutritional Characteristics of a Contemporary Diet Based Upon Paleolithic Food Groups. 2002;10.
126. Ghaedi E, Mohammadi M, Mohammadi H, Ramezani-Jolfaie N, Malekzadeh J, Hosseinzadeh M, et al. Effects of a Paleolithic Diet on Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr* 2019;10:634-46. <https://doi.org/10.109/advances/nmz007>
127. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipid* 2019;13:689-711.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.08.003>
128. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIT/FITs Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:667. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0245>
129. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology* 2017;152:1718-27. e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.052>
130. Shan Z, Guo Y, Hu FB, Liu L, Qi Q. Association of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets With Mortality Among US Adults. *JAMA Intern Med* 2020;180:513. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.6980>
131. Jenkins DJA, DeGhan M, Mente A, Bangdiwala SI, Rangarajan S, Srichaikul K, et al. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med* 2021;384:1312-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007123>
132. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239-52. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.026>
133. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diab Res Care*. 2017;5:e000354. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000354>
134. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB, Retterstøl K. Effects of low-carbohydrate diets v . low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2016;115:466-79. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004699>
135. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Dia Care*. 2021;44(Supplement 1):S34-9. <https://doi.org/10.2337/dc21-S003>
136. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, et al. Effects of Protein, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate Intake on Blood Pressure and Serum Lipids: Results of the OmniHeart Randomized Trial. *JAMA* 2005;294:2455. <https://doi.org/10.1001/jama.294.19.2455>
137. Burén J, Ericsson M, Damasceno NRT, Sjödin A. A Ketogenic Low-Carbohydrate High-Fat Diet Increases LDL Cholesterol in Healthy, Young, Normal-Weight Women: A Randomized Controlled Feeding Trial. *Nutrients* 2021;13:814. <https://doi.org/10.3390/nu13030814>

138. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med* 2019;381:2541-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>

139. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science* 2018;362:770-5. <https://doi.org/10.1126/science.aau2095>

140. Adafer R, Messaadi W, Meddahi M, Patey A, Haderbache A, Bayen S, et al. Food Timing, Circadian Rhythm and Chrononutrition: A Systematic Review of Time-Restricted Eating's Effects on Human Health. *Nutrients*. 2020;12:3770. <https://doi.org/10.3390/nu12123770>

141. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG, Fareen MFK, Zaman S, Salmasi A-M, et al. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Heart Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013496.pub2>

4. ACTIVIDAD FÍSICA Y SEDENTARISMO

Coordinador: Roberto Peidro^{MTSAC}

Grupo de redacción: Gonzalo Díaz Babio^{MTSAC}, Graciela Brión^{MTSAC}, Ignacio Dávalos^{MTSAC}, Diego Iglesias^{MTSAC}

INTRODUCCIÓN

La actividad física se define como “todos los movimientos que forman parte de la vida diaria, incluyendo el trabajo, la recreación, el ejercicio y las actividades deportivas”. (1) Se debe entender este término de manera amplia, ya que se refiere no solo a la práctica de deportes, sino también a otras actividades de intensidad variable, como bailar, cargar las bolsas del supermercado y caminar. La insuficiente actividad física (es decir, aquella que no alcanza a cumplir con las recomendaciones por edad) ocupa el 4.º lugar en lo que respecta a los principales factores de riesgo de mortalidad a nivel mundial, solo superado por la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes. Está involucrada en el 6-9% de la carga mundial de muerte prematura por enfermedades no transmisibles (alrededor de 1,9 millones de personas al año en el mundo). Los individuos que realizan menos de la actividad física recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son “insuficientemente activos” y presentan entre 20-30% mayor riesgo de muerte comparados con quienes son físicamente activos. (2,3)

En el mundo, más de una cuarta parte de la población adulta (23% de los hombres y 32% de las mujeres, 28% total) presentan bajos índices de actividad física. Más aún, el 81% de los adolescentes a nivel global son insuficientemente activos. (4) Si bien en la actualidad contamos con mayor cantidad de herramientas para promover y facilitar la práctica de actividad física, la creciente urbanización producida en países en desarrollo ha ido transformando las oportunidades de realizar actividad física diaria en actividades sedentarias. Los cambios tecnológicos y socioculturales han generado transformaciones en las formas de trabajo, transporte y de uso del tiempo libre, que priorizan el comportamiento sedentario en todas las manifestaciones. En países con altos ingresos (mayor PBI per cápita), el 26% de los hombres y el 35% de las mujeres son “insuficientemente activos”, mientras que en países de bajos ingresos estos porcentajes son menores (12 y 24%, respectivamente). (5)

En la Argentina, casi la mitad de la población no realiza el mínimo necesario de actividad física sugerido para obtener beneficios para la salud (46,6% mujeres y 41,5% hombres, 44,2% de la población total del país). (6) La prevalencia aumenta en mayores de 65 años: más de la mitad de las personas de ese rango etario no realiza suficiente actividad física. A cualquier edad, la falta de tiempo fue la principal barrera referida para la realización de actividad física.

Existen distintos tipos de actividad física: las que se realizan en la vida cotidiana (caminar, limpiar), aquellas recreativas y lúdicas (jugar, bailar), como deporte (*running*, fútbol) o con fines laborales (formando parte de federaciones, por ejemplo). Vale la pena diferenciar este concepto de aquel que considera al “ejercicio” como toda actividad física planificada, estructurada y repetitiva, cuyo propósito directo es la mejora o el mantenimiento del estado físico. Por otro lado, se considera “deporte” la sucesión de actividades que contienen una estructura específica y un reglamento, que pueden realizarse de forma recreativa, competitiva o de alto rendimiento. Asimismo, los deportes pueden subclasificarse en individuales, de conjunto, de colisión, aquellos que utilizan el cuerpo o un objeto externo, con suma de puntos o contrarreloj, entre otros.

Las actividades físicas promueven múltiples beneficios. Colaboran en el mantenimiento de un peso saludable, en el fortalecimiento del sistema osteomuscular, en la mejoría del equilibrio disminuyendo el riesgo de caídas; mejoran el estado cardiorrespiratorio, disminuyen el riesgo cardiovascular y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y de algunos tipos de cáncer (de mama y colon, por ejemplo). En jóvenes también influye de manera significativa sobre el desarrollo motor y el sistema cardiorrespiratorio.

Algunas recomendaciones recientes detallan que, para mejorar y/o mantener la salud, deberían realizarse (como mínimo) 150 minutos semanales de actividad física de intensidad moderada, o 75 minutos de actividad física de alta intensidad. Se debe destacar que, con niveles de entrenamiento cercanos a los 300-450 minutos semanales se observan mayores beneficios. Los ejercicios de fuerza deberían realizarse al menos 2 días a la semana, ya que de esta manera se obtienen beneficios adicionales para la salud. (7) Para personas mayores de 65 años valen las

mismas recomendaciones, haciendo énfasis en el balance funcional, el entrenamiento de la fuerza y el equilibrio 2 o 3 veces en la semana para prevenir caídas y mejorar la capacidad funcional. En niños y adolescentes estas recomendaciones son más exigentes, pues deben acumular como mínimo 60 minutos diarios de actividad física aeróbica moderada (o vigorosa), incorporando ejercicios de fuerza acordes con su edad al menos 3 veces a la semana, para alcanzar un desarrollo saludable. (8)

Se puede recomendar a personas “poco activas” comenzar con 30 minutos de actividad física diaria o al menos 5 días por semana. Se puede realizar, por ejemplo: 10 minutos de caminata a paso rápido tres veces al día o 20 minutos por la mañana y 10 más por la tarde. Estas actividades pueden incorporarse a la rutina diaria laboral, escolar, doméstica o lúdica. (9)

En los últimos años, con el objetivo de aumentar la adherencia a las conductas saludables, se comenzó a estudiar el efecto del HIIT (*High Intensity Interval Training*) sobre la morbimortalidad cardiovascular. Este tipo de entrenamiento evidenció que, mediante la realización de ejercicios con intervalos, de corta duración, alta intensidad (entre 85-95% de frecuencia cardíaca máxima o 70-90% del consumo máximo de O_2) y con reducción del tiempo total de actividad, se obtiene mejoría en el consumo de oxígeno y del *fitness* cardiovascular en similar (o mayor) medida al entrenamiento continuo de moderada intensidad. (10) De esta manera se logra una mejor adherencia a la actividad física en la población general, mostrando ser una herramienta “tiempo-efectiva” en la disminución de riesgo cardiovascular. (11) Más aún, este tipo de entrenamiento no mostró mayor tasa de eventos adversos en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. (12)

Actualmente no está del todo claro cuál es la variable que más influye en el efecto beneficioso del HIIT sobre la salud, si la intensidad, el intervalo o la duración del ejercicio, dado que ejercicios intervalados de moderada intensidad, mejor tolerados y sostenidos a lo largo del tiempo mostraron también significativos y favorables efectos sobre la salud cardiovascular. (13)

Efectos del sedentarismo

El sedentarismo deriva del latín *sedentarius*, “que trabaja sentado”; es lo que define a los estilos de vida que presentan poca “agitación o movimiento”; más precisamente se refiere a la cantidad de tiempo que permanecemos realizando alguna actividad que no requiere ningún esfuerzo físico (tanto en horas de trabajo o recreación). Se considera que estas actividades representan un nivel bajo de consumo energético (1-1,5 veces el metabolismo basal). (14) Debemos diferenciar este concepto de la “insuficiente actividad física” que –como explicamos previamente– hace referencia a no llevar una vida mínimamente activa, es decir, realizar menos de 150 minutos a la semana de actividades que requieran algún esfuerzo físico.

En los últimos años ha crecido el interés por estudiar el efecto de las conductas sedentarias en el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular, desde una perspectiva diferente, como un concepto independiente de la actividad física. Considerando estas variables, pueden coexistir en un mismo individuo altos niveles de actividad física y mucho tiempo invertido en conductas sedentarias. De esto se desprende que la recomendación de modificar el sedentarismo es complementaria de la recomendación de realizar actividad física. Se observó que los individuos que realizan actividad física moderada a intensa tienen casi la misma cantidad de tiempo sedentario que los que no realizan actividad física. (15)

El tiempo sedentario total comprende una gran proporción de horas de vigilia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la proporción de adultos en el mundo que pasan ≥ 4 horas por día sentados es de 41,5% y varía de acuerdo con la región (en las Américas es del 41,4%). (2) Si bien el cálculo de este tiempo sedentario presenta valor pronóstico, se considera que las interrupciones (“recreos” en la conducta sedentaria) benefician ciertas variables como la presión arterial, la adiposidad, los triglicéridos y los niveles de glucemia. La conducta sedentaria en adolescentes es predictora de síndrome metabólico, obesidad y diabetes mellitus en la edad adulta.

Recientemente, varios estudios revelaron que reemplazando algunas de las conductas sedentarias durante al menos 60 minutos por día se logró reducir algunos marcadores de inflamación crónica como la proteína C-reactiva, interleuquina-6 y leptina). Además, se observó que estas acciones logran disminuciones de la glucemia, los triglicéridos, y promueven mejoras en el C-HDL y la sensibilidad a la insulina. La ausencia de contracciones del músculo esquelético en el sedentario sería el mecanismo principal que gatilla desequilibrios metabólicos. (16,17)

Lograr estas conductas en la práctica diaria podría ser tan simple como levantarse durante pausas publicitarias en televisión o realizar una “pausa activa” luego de permanecer en una misma posición durante el horario laboral por períodos prolongados. Lo cierto es que muchas publicaciones se centran en los beneficios cardiometabólicos y la dosis-respuesta (cuánto tiempo y con qué frecuencia realizar interrupciones) sin lograr unificar una recomendación. Las intervenciones destinadas a reducir el comportamiento sedentario en lugar de aumentar la actividad física pueden ser más eficaces para fomentar el cambio de comportamiento. Sin embargo, ninguna considera la complejidad de ciertos factores que pueden influir en el comportamiento sedentario, como la edad, el entorno, la motivación, las oportunidades y la capacidad física.

En los últimos años se ha demostrado que los comportamientos sedentarios se asocian a mayor mortalidad cardiovascular y global. La incidencia de eventos cardiovasculares (infarto fatal y no fatal) aumenta 1,06 por cada hora que se incrementa el tiempo de ver televisión. (18) Con respecto a mortalidad global, varios estudios prospectivos han mostrado un aumento en los pacientes sedentarios; los que informaron ver televisión >3 horas por día presentaban el doble de riesgo de muerte que aquellos que lo hacían menos de una hora diaria. (19)

El término sarcopenia se vincula a las conductas sedentarias y es relevante, dado que afecta la función y calidad de vida de los adultos mayores. Si bien se conocen distintas definiciones de sarcopenia, la relacionada con la pérdida de la masa muscular es la que presenta mayor relación con las conductas sedentarias. Diferentes estudios han mostrado que pacientes adultos mayores con elevada grasa corporal y baja masa muscular (obesidad sarcopénica) presentan las tasas más altas de discapacidad física. El entrenamiento de sobrecarga muscular se considera la piedra angular en el manejo de la sarcopenia. (20)

Realizar actividad física de manera regular brinda múltiples beneficios para la salud. A lo largo de estos últimos años, el sedentarismo se estableció en el mundo como una pandemia, alcanzando en muchos países a la mitad de la población. La importancia de establecer objetivos a corto, mediano y largo plazo que apunten a fomentar poblaciones físicamente activas debe ocupar un lugar central en la política sanitaria local y global. Para información más detallada sobre actividad física, se pueden consultar las guías para la recomendación y prescripción de actividad física en adultos para promover la salud cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). (9)

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda realizar actividad física aeróbica de intensidad leve-moderada al menos 150-300 minutos/semana, o intensa 75-150 min/semana.	I	A
– Para mayores beneficios en adultos sin enfermedades asociadas, se recomienda incrementar gradualmente la cantidad de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a 300 minutos/semana, o vigorosa a 150 minutos/semana.	I	A
– Se recomienda incorporar ejercicios de fuerza muscular en intensidad moderada o vigorosa que involucren grandes grupos musculares, durante 2 o más días a la semana para obtener beneficios cardiovasculares adicionales.	I	A
– Se recomienda realizar controles y asesoramiento periódico regular para promover adherencia y ayudar a sostener en el tiempo la realización de actividad física.	I	B
– En niños y adolescentes se recomienda realizar al menos un promedio de 60 minutos/día de actividad física moderada-vigorosa, predominantemente aeróbica.	I	B
– En infantes y adolescentes se recomienda realizar ejercicios de fortalecimiento osteomuscular acordes con su etapa de desarrollo, al menos 3 veces a la semana.	I	B
– Como parte de su actividad diaria, se recomienda en adultos mayores realizar ejercicios de moderada-vigorosa intensidad, que mejoren su equilibrio y fuerza muscular, al menos 3 veces/semana para optimizar la capacidad funcional y evitar caídas.	I	B
– El entrenamiento de alta intensidad con intervalos (HIIT) puede ser considerado como una herramienta efectiva y eficaz para mejorar la salud y la prevención cardiovascular a través de sesiones más cortas de ejercicio.	IIa	B
– El entrenamiento intervalado aeróbico submáximo podría ser útil y con bajo riesgo para personas con obesidad, sedentarias, adultos mayores o con enfermedad cardiovascular, siempre y cuando se realicen los controles médicos correspondientes y se ajuste la intensidad de manera individualizada.	IIb	B
– No se recomiendan los períodos prolongados de inactividad física y tiempo recreativo frente a pantallas, especialmente en niño/as y adolescentes.	III	B

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization, 2020.
2. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization, 2010.
3. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health* 2018;6: e1077-86. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30357-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30357-7)
4. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:23-35. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30323-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30323-2)
5. World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. Geneva: World Health Organization, 2018.
6. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. [Internet]. INDEC; 2019. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
7. Braith RW, Stewart KJ. Resistance Exercise Training: Its Role in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2006;113:2642-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584060>
8. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451-62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
9. Iglesias D, Franchella J, Paz I, Cabo Fustaret M, Diaz Babio G, Filosa E, et al. Guías para la recomendación y prescripción de actividad física en adultos para promover la salud cardiovascular. Versión resumida. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2021;89 (Suplemento 4):1-14.
10. Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO2max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Med Auckl NZ* 2015;45:1469-81. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0365-0>
11. Gillen JB, Gibala MJ. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab* 2014;39:409-12. <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0187>
12. Pattyn N, Vanhees L, Cornelissen VA, Coeckelberghs E, De Maeyer C, Goetschalckx K, et al. The long-term effects of a randomized trial comparing aerobic interval versus continuous training in coronary artery disease patients: 1-year data from the SAINTEX-CAD study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1154-64. <https://doi.org/10.1177/2047487316631200>
13. Jiménez-Pavón D, Lavie CJ. High-intensity intermittent training versus moderate-intensity intermittent training: is it a matter of intensity or intermittent efforts? *Br J Sports Med* 2017;51:1319-20. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097015>
14. Chaput JP, Olds T, Tremblay MS. Public health guidelines on sedentary behaviour are important and needed: a provisional benchmark is better than no benchmark at all. *Br J Sports Med* 2020;54:308-9. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099964>
15. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e262-79. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000440>
16. Moura BP, Rufino RL, Faria RC, Sasaki JE, Amorim PRS. Can Replacing Sitting Time with Standing Time Improve Adolescents' Cardio-metabolic Health? *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:E3115. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173115>
17. Healy GN, Winkler EAH, Owen N, Anuradha S, Dunstan DW. Replacing sitting time with standing or stepping: associations with cardio-metabolic risk biomarkers. *Eur Heart J* 2015;36:2643-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv308>
18. Grøntved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2448-55. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.812>
19. Munyombwe T, Lovelace R, Green M, Norman P, Walpole S, Hall M, et al. Association of prevalence of active transport to work and incidence of myocardial infarction: A nationwide ecological study. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:822-9. <https://doi.org/10.1177/2047487319876228>
20. Phu S, Boersma D, Duque G. Exercise and Sarcopenia. *J Clin Densitom* 2015;18:488-92. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2015.04.011>

5. CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

Coordinador: César Berenstein^{MTSAC}

Grupo de redacción: Ezequiel Forte^{MTSAC}, Gustavo Giunta^{MTSAC}, Daniel Suárez^{MTSAC}, María Florencia Pérez

INTRODUCCIÓN

La polución ambiental es una amenaza existencial para la salud del planeta y pone en peligro la sustentabilidad de las sociedades modernas. El estudio Global Burden of Disease publicado en *Lancet* estima que alrededor de 9,0 millones de muertes totales son atribuibles a la contaminación ambiental (4,2 millones a la contaminación ambiental y 2,9 millones a la contaminación atmosférica doméstica). (1)

La contaminación medioambiental son los desechos no deseados de origen humano que se vierten en el aire, el agua y la tierra y que generan algún daño en la salud de las personas. El 70% de la contaminación ambiental consiste en contaminación del aire. (2) La exposición a la contaminación del aire da cuenta de alrededor de 10 millones de muertes anuales, que son directamente atribuibles a la exposición a largo plazo a partículas finas. (2,3) Asimismo, la contaminación atmosférica es el cuarto factor de riesgo más alto para mortalidad, con más muertes atribuibles que el colesterol LDL alto, el índice de masa corporal alto, la inactividad física o el consumo de alcohol. (2-4)

Contaminación atmosférica

La contaminación atmosférica consiste en la liberación de sustancias químicas y partículas en la atmósfera, alterando su composición y suponiendo un riesgo para la salud de las personas y de los demás seres vivos. (5) Entre los compuestos que generan contaminación atmosférica se pueden mencionar: el material particulado (PM), el ozono (O_3), el dióxido de nitrógeno (NO_2) y el dióxido de azufre (SO_2). Es mayor la evidencia que involucra a los componentes del PM como causa principal de los efectos cardiovasculares. El PM consiste en una compleja mezcla de partículas sólidas y líquidas de sustancias orgánicas e inorgánicas suspendidas en el aire. Los principales componentes del PM son los sulfatos, los nitratos, el amoníaco, el cloruro de sodio, el hollín, los polvos minerales y el agua. El PM se clasifica según su tamaño en diversas fracciones: PM de partículas “gruesas” ($PM_{10} = 2,5$ a $10 \mu m$), PM de partículas “finas” ($PM_{2,5} \leq 2,5 \mu m$) o PM de partículas “ultrafinas” (PUF, $\leq 0,1 \mu m$). El PM se cuantifica por las partículas (masa) contenidas por metro cúbico ($\mu g/m^3$). A su vez, el PM de diferentes tamaños parece generar diferentes capacidades de producir efectos nocivos. Si bien un creciente número de estudios apoya la toxicidad de las partículas ultrafinas, así como posiblemente de las partículas gruesas, la abrumadora carga de pruebas señala a las $PM_{2,5}$ como el principal contaminante del aire y las que plantean la mayor amenaza para la salud pública mundial. (6)

Con respecto a las PM de partículas finas, las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecen que el nivel máximo de seguridad es una concentración media anual de $10 \mu g/m^3$ o menos. Con la intención de que las ciudades reduzcan la contaminación del aire, incluso si no pueden alcanzar los niveles ideales de seguridad, la OMS ha establecido tres metas intermedias; estas son:

- < $15 \mu g/m^3$ (meta intermedia 3)
- < $25 \mu g/m^3$ (meta intermedia 2)
- < $35 \mu g/m^3$ (meta intermedia 1)

Estas no se alcanzan en muchas ciudades que superan actualmente el nivel más alto, representado por la meta intermedia 1. (6) Más del 90% de la población mundial está expuesta a niveles superiores a las indicadas en las directrices de la OMS sobre la calidad del aire, de $< 10 \mu g/m^3$ para los niveles anuales y $< 20 \mu g/m^3$ para los niveles diarios. (7,8)

Entre los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la contaminación del aire con la morbilidad y mortalidad cardiovasculares, los más relevantes son el desequilibrio autonómico que favorece el tono simpático, la activación de vías protombóticas, la disfunción endotelial y el efecto en el sistema nervioso central con activación del eje hipotálamo-hipofisario e inflamación sistémica. (6,9)

Contaminación del aire en los hogares

Los niveles que suelen encontrarse en los hogares pueden ser un orden de magnitud superior a los niveles ambientales del aire libre en la misma ubicación geográfica. Esto se ha observado en particular en países de medianos y bajos recursos. La causa es que esta población sigue cocinando y calentando sus hogares con combustibles sólidos (es decir, madera, residuos agrícolas, carbón vegetal y mineral y excrementos de animales), en fuegos abiertos y en cocinas con fugas, generando contaminación interior. (10)

Contribución del polvo procedente de fuentes naturales

Recientemente se ha llamado la atención sobre los efectos en la salud de las partículas de eventos naturales, como el polvo del desierto, los incendios forestales y las erupciones volcánicas. Se estima que el polvo natural contribuye al 18% de la mortalidad prematura total atribuible a la contaminación atmosférica. Sin embargo, en regiones áridas, una gran fracción de PM_{10} deriva de partículas de polvo del desierto. (11)

Polución y enfermedad cardiovascular

El primer estudio de importancia referido a polución y enfermedad cardiovascular es el estudio de seis ciudades de Estados Unidos que analizó los niveles de contaminación atmosférica durante un período de 14 a 16 años. Este estudio encontró una relación clara entre niveles más altos de $PM_{2,5}$ e ingresos hospitalarios y muertes por enfermedad cardiovascular. Esta asociación se mantuvo incluso cuando se controló con respecto al sexo, la edad, el tabaquismo, el nivel de educación y la exposición ocupacional al polvo, los gases y los vapores. (12)

Asimismo, varios estudios epidemiológicos han mostrado asociaciones entre la contaminación atmosférica y diversas enfermedades cardiovasculares, incluida la enfermedad coronaria, eventos coronarios agudos e infarto de miocardio. (13) El estudio SCAPE mostró un aumento relativo significativo del 13% en eventos coronarios agudos no fatales, con una elevación de $5 \mu g/m^3$ en la exposición a largo plazo a $PM_{2,5}$. También se ha demostrado relación con arritmias cardíacas y paro cardíaco, (16,17) insuficiencia cardíaca, (16) enfermedad cerebrovascular (16,17) y enfermedad arterial periférica. (18) Además de los eventos coronarios descritos previamente se halló relación entre el nivel de presión arterial en días subsiguientes a la exposición a incrementos de $PM_{2,5}$. (19)

Las exposiciones a más largo plazo se han relacionado con elevaciones crónicas de la presión arterial y con un aumento de la prevalencia de hipertensión arterial. (20) El aumento de la presión arterial relacionada con contaminación se observó también en niños y adolescentes en un reciente metanálisis. (21) Finalmente, los trastornos hipertensivos en el embarazo también se han relacionado con la contaminación, la cual generaría un aumento significativo de estos. (22)

Existe evidencia biológica de la participación del sistema nervioso simpático en los aumentos de la presión arterial. La exposición aguda a la contaminación de escape diésel se asoció con elevación de la presión arterial con el aumento de la actividad nerviosa muscular simpática. (22,23)

En resumen, podemos decir que la contaminación atmosférica tiene efectos bien establecidos sobre la mortalidad de cualquier causa y la mortalidad cardiovascular; existe emergente evidencia que la vincula con la hipertensión arterial, diabetes, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal e insuficiencia cardíaca, y se requieren más estudios para demostrar su asociación con enfermedad tromboembólica y arritmias. (24)

Lamentablemente, los esfuerzos de control de la contaminación, particularmente en muchas naciones en desarrollo, están estancados o han retrocedido.

El creciente número de individuos expuestos hace que sea probable que esta amenaza a la salud pública incremente el impacto en la salud cardiovascular en las próximas décadas.

Contaminación acústica

Se entiende por contaminación acústica la presencia de ruidos desagradables o perturbadores en el ambiente que superan los 65 decibeles (dB). Junto con la contaminación del aire, contribuye a más del 75% de las enfermedades atribuibles a factores ambientales en Europa. (25) Con la creciente urbanización, dicha exposición será exponencial en el futuro.

El ruido afecta de manera directa a la audición, ocasionando trastornos auditivos, o de forma indirecta mediante la perturbación del sueño, la comunicación y el estrés psicológico. El impacto sobre las funciones fisiológicas y los procesos psicológicos dependen de sus características, intensidad y naturaleza. Se origina mayoritariamente en el transporte (terrestre y aéreo), pero también puede provenir de sirenas, bocinas y maquinarias de las industrias. Los umbrales de sonido abarcan entre 70 dB para un auto en movimiento y 120 dB para el despegue de un avión. Alcanzan su punto máximo durante las últimas horas de la mañana y las horas pico de la tarde.

Diferentes estudios mostraron asociación entre el ruido del tránsito y la enfermedad cardiovascular. La exposición crónica al sonido de autos, trenes o aviones se asocia con hipertensión arterial y uso de medicamentos antihipertensivos. La explicación fisiopatológica consiste en el aumento de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco secundario a la liberación de catecolaminas. (26, 27) Existe un mayor riesgo de síndrome metabólico, obesidad y diabetes tipo 2 debido a que el ruido estimula la liberación de cortisol, lo cual contribuye a obesidad central. (28, 29) Asimismo se observó que la constante exposición a niveles diurnos por encima de 60 dB aumenta el riesgo de accidente cardiovascular, cardiopatía isquémica y mortalidad por todas las causas. (30)

Por lo tanto, podemos concluir que el ruido es un factor de riesgo cardiovascular creciente en las sociedades urbanizadas. Aún no se conoce por completo si tiene efectos diferentes, aditivos o sinérgicos con la contaminación del aire. Es probable que las mejoras evolutivas en las tecnologías de transporte (por ejemplo, automóviles eléctricos de batería o híbridos) puedan ayudar a aliviar simultáneamente la contaminación del aire/acústica, pero es una medida difícil de implementar debido al alto costo que conllevan estas tecnologías en la actualidad.

Acción sobre la polución ambiental: de lo individual a lo global

Las medidas que se deben tomar para mejorar el perfil clínico y el pronóstico de los pacientes expuestos deben incluir tanto medidas individuales como comunitarias. En este sentido, es trascendental el papel de las sociedades médicas para solicitar que los gobiernos promulguen y hagan cumplir regulaciones estrictas sobre la contaminación ambiental, trabajar para educar y concientizar a los proveedores de atención médica sobre la importancia de reducir la contaminación y los beneficios cardiovasculares que se producirían por la reducción de esta. (24,31)

Es importante que conozcamos el nivel de contaminación ambiental de nuestro ámbito médico. Debemos tener información sobre los niveles de contaminación atmosférica externa e interna, así como también el nivel de ruido al que están expuestos nuestros pacientes. Aunque tal información puede no estar disponible en todo el país, existen diversas aplicaciones y observatorios de contaminación que podrán brindarnos esta información.

Los médicos pueden indicar medidas individuales para reducir la exposición y el riesgo asociado. Su riesgo debe ser valorado según su susceptibilidad (pacientes con mayor riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares a un mismo nivel de exposición a la contaminación) y vulnerabilidad (aquellos que están más expuestos a la contaminación). (32)

El enfoque clínico del paciente valorado por su riesgo cardiovascular debe incluir un interrogatorio focalizado en su exposición a la contaminación (tal como se realiza con los otros factores de riesgo) haciendo énfasis en la conta-

minación puertas afuera en las grandes ciudades y centros industriales y a la contaminación dentro en áreas rurales o sin acceso a formas más limpias de obtención de energía.

En aquellos en quienes se identifique alta susceptibilidad o vulnerabilidad se debe recomendar:

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Evitar la quema ineficiente de la biomasa para calefacción doméstica. En caso de no ser posible, asegurar un tiraje externo y una ventilación adecuados.	I	C
– Conocer los niveles de ruido y contaminación atmosférica a los que están expuestos nuestros pacientes.	I	C
– Priorizar las zonas de menor nivel de contaminación ambiental para realizar actividad física.	Ila	C

El desafío no excluye generar conciencia sobre los colegas, los pacientes y, sobre todo, los gobiernos y los responsables de la legislación. En este sentido deberemos abogar por algunas medidas que beneficiarán a la comunidad toda, entre ellas podemos considerar las siguientes:

- Viajar a pie; uso de bicicleta; el transporte público debe preferirse al uso de automóviles individuales, restringir el tránsito en áreas de alta contaminación y promover el uso de vehículos de baja emisión.
- Cambiar las fuentes de energía de alta contaminación por las renovables, como la eólica, solar o geotérmica, entre otras.
- Evitar la construcción de áreas de uso mixto industrial/residencial.
- Desarrollar campañas de concientización sobre los efectos de la contaminación sobre el sistema cardiovascular.

El grupo “Objetivo 25 × 25” de la Sociedad Argentina de Cardiología creó un día de concientización sobre este tema, denominado “Corazón Sano en un Ambiente Sano”. Se eligió el 26 de abril coincidiendo con el día en que se conmemora el desastre de Chernobyl, como paradigma de la contaminación del medioambiente y sus efectos sobre la salud. (32-34)

Existe una urgente necesidad de elaborar estudios científicos con un diseño apropiado para testear la eficacia de las intervenciones, incluyendo por ejemplo la eficacia sobre los eventos cardiovasculares del uso de barbijos N95, filtros de aire HEPA, medicación cardioprotectora, estufas con formas de combustión limpias y modificación de conductas personales y elaboración de sistemas de alarma. Estos trabajos deberán cuantificar la exposición con dispositivos de monitoreo individual y recolectar datos para elaborar decisiones políticas basadas en el costo-beneficio de cada intervención. (35)

La actual carga sanitaria mundial de la contaminación atmosférica es inaceptable. El acceso a un aire limpio debe considerarse un derecho humano inalienable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu N (nil), et al. The Lancet commission on pollution and health [Internet]. *Lancet* 2018;391:462–512. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32345-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32345-0)
2. Website [Internet]. Available from: GBD 2019 Risk Factors Collaborators. *Lancet* 2020;396:1223–49. <https://doi.org/10.1016/S0140-673630752-2>
3. Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, Fann N, Hubbell B, Arden Pope C, et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter [Internet]. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2018;115:9592–7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1803222115>
4. 5-Year Relative Survival By Year: All Cancer Sites, All Ages, All Races, Both Sexes: 1975-2005 [Internet]. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2014;106:djt449-djt449. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt449>
5. Münzel T, Sørensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook J, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I—epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies [Internet]. *Eur Heart J* 2016;ehw269. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw269>
6. Gascon M, Sunyer J. Contaminación del aire y salud respiratoria en niños [Internet]. *Arch Bronconeumol* 2015;51:371–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.03.001>
7. Ortiz HC, Castro Ortiz H, Gutierrez Ramirez JL, Costa AZ. Vigilancia de calidad del aire: soporte de un modelo de gobernanza en la zona centro del Cesar [Internet]. 2019 Congreso Colombiano y Conferencia Internacional de Calidad de Aire y Salud Pública (CASAP). 2019. <http://dx.doi.org/10.1109/casap.2019.8916715>

8. Kestens Y, Chaix B, Shareck M, Vallée J. Comments on Melis et al. The Effects of the Urban Built Environment on Mental Health: A Cohort Study in a Large Northern Italian City. *Int J Environ Res Public Health*, 2015;12, 14898–915 [Internet]. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:250. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph13030250>
9. Engelstaedter S, Tegen I, Washington R. North African dust emissions and transport [Internet]. *Earth-Science Reviews*. 2006;79:73–100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earscirev.2006.06.004>
10. Dockery DW, Arden Pope C, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An Association between Air Pollution and Mortality in Six U.S. Cities [Internet]. *N Engl J Med* 1993;329:1753–9. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199312093292401>
11. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project [Internet]. *BMJ*. 2014;348:f7412–f7412. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f7412>
12. Pope CA, Arden Pope C, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, et al. Ischemic Heart Disease Events Triggered by Short-Term Exposure to Fine Particulate Air Pollution [Internet]. *Circulation*. 2006;114:2443–8. <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.106.636977>
13. Mustafić H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, et al. Main Air Pollutants and Myocardial Infarction [Internet]. *JAMA* 2012;307:713. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.126>
14. Raza A, Bellander T, Bero-Bedada G, Dahlquist M, Hollenberg J, Jonsson M, et al. Short-term effects of air pollution on out-of-hospital cardiac arrest in Stockholm [Internet]. *Eur Heart J* 2014;35: 861–8. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh489>
15. Watkins A, Danilewitz M, Kusha M, Massé S, Urch B, Quadros K, et al. Air Pollution and Arrhythmic Risk: The Smog Is Yet to Clear [Internet]. *Can J Cardiol*. 2013;29:734–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.09.005>
16. Shah AS, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *382 Lancet* 2013;382:1039–48. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60898-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60898-3)
17. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Cerebrovascular Events: Results from 11 European Cohorts within the ESCAPE Project [Internet]. *Environ Health Perspect* 2014;122: 919–25. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307301>
18. Hoffmann B, Moebus S, Kröger K, Stang A, Möhlenkamp S, Dragano N, et al. Residential Exposure to Urban Air Pollution, Ankle–Brachial Index, and Peripheral Arterial Disease [Internet]. *Epidemiology* 2009;20:280–8. <http://dx.doi.org/10.1097/ede.0b013e3181961ac2>
19. Liang R, Zhang B, Zhao X, Ruan Y, Lian H, Fan Z. Effect of exposure to PM2.5 on blood pressure [Internet]. *J Hypertens* 2014;32: 2130–41. <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000000342>
20. Xie X, Wang Y, Yang Y, Xu J, Zhang Y, Tang W, et al. Long-Term Effects of Ambient Particulate Matter (With an Aerodynamic Diameter $\leq 2.5 \mu\text{m}$) on Hypertension and Blood Pressure and Attributable Risk Among Reproductive-Age Adults in China [Internet]. *J Am Heart Assoc* 2018;7. <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.118.008553>
21. Huang M, Chen J, Yang Y, Yuan H, Huang Z, Lu Y. Effects of Ambient Air Pollution on Blood Pressure Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. *J Am Heart Assoc* 2021;10. <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.017734>
22. Xue T, Zhu T, Lin W, Talbot EO. Association Between Hypertensive Disorders in Pregnancy and Particulate Matter in the Contiguous United States, 1999–2004 [Internet]. *Hypertension*. 2018;72:77–84. <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11080>
23. Rankin GD, Kabéle M, Brown R, Macefield VG, Sandström T, Bosson JA. Acute Exposure to Diesel Exhaust Increases Muscle Sympathetic Nerve Activity in Humans [Internet]. *J Am Heart Assoc* 2021;10. <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.018448>
24. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease [Internet]. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2054–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.099>
25. Hänninen O, Knol AB, Jantunen ME, Lim TA, Conrad A, Rappolder M, et al. EBoDE Working Group. Environmental burden of disease in Europe: assessing nine risk factors in six countries. *Environ Health Perspect*. 2014;122:439–46.
26. Babisch W. Cardiovascular effects of noise. *Noise Health* 2011;13;201.
27. Babisch W. “Stress hormones in the research on cardiovascular effects of noise.” *Noise Health* 2013;5:1-11.
28. Selander J, Bluhm G, Theory T, Pershagen G, Babisch W, Seiffert I, et al. Saliva Cortisol Consortium and aircraft noise exposure in six European countries. *Environ Health Outlook* 2009;117:1713–17
29. Heidemann C, Niemann H, Paprott R, Du Y, Rathmann W, Scheidt Nave C. Residential traffic and incidence of type 2 diabetes: the German health examination and interview surveys. *Diabetes Med* 2014;31:1269–76.
30. Halonen JI, Hansell AL, IGulliver J, Morley D, Blangiardo M, Fetch D, et al. Road traffic noise is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality and all-cause mortality in London. *Eur Heart J* 2015;36:2653–61.
31. Willett J, Achenbach S, Pinto FJ, Poppas A, Elkind MSV. The Tobacco Endgame—Eradicating a Worsening Epidemic: A Joint Opinion From the American Heart Association, World Heart Federation, American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology [Internet]. *Circulation* 2021;144. <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.121.054369>
32. Hadley MB, Baumgartner J, Vedanthan R. Developing a Clinical Approach to Air Pollution and Cardiovascular Health [Internet]. *Circulation* 2018;137:725–42. <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.117.030377>
33. Kim SR, Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Cho Y, et al. Association of the combined effects of air pollution and changes in physical activity with cardiovascular disease in young adults. *Eur Heart J* 2021;42:2487-97.
34. Argentine Society of Cardiology: A Healthy Heart in a Healthy Environment [Internet]. World Heart Federation. 2021 [cited 2022 Jun 26]. <https://world-heart-federation.org/news/argentine-society-of-cardiology-a-healthy-heart-in-a-healthy-environment/>
35. Brauer M, Davaakhuu N, Nuñez MC, Hadley M, Kass D, Miller M, et al. Clean Air, Smart Cities, Healthy Hearts: Action on Air Pollution for Cardiovascular Health [Internet]. *Global Heart*. 2021;16. <http://dx.doi.org/10.5334/gh.1073>

6. DISLIPIDEMIAS

Coordinador: Walter Masson^{MTSAC}

Grupo de redacción: Fernando Brites, Pablo Corral^{MTSAC}, Gerardo Elikir, Gustavo Giunta^{MTSAC}, Alfredo Lozada^{MTSAC}, Diana Millan, Ricardo Rey^{MTSAC}, Laura Schreier, Daniel Siniawsky^{MTSAC}

INTRODUCCIÓN

La identificación del perfil lipoproteico como predictor de eventos cardiovasculares surge de los primeros análisis de la cohorte de Framingham, simultáneamente con la definición de factor de riesgo. (1) A lo largo de estos 60 años, un gran cuerpo de evidencia ha validado los hallazgos iniciales. En particular, la concentración del colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) ha demostrado ser la fracción lipídica más relacionada con la incidencia de eventos cardiovasculares; actualmente es postulada como causal para la enfermedad ateromatosa. (2,3) En prevención cardiovascular, la intervención sobre el C-LDL con diferentes abordajes terapéuticos ha sido exitosa en reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en diversos escenarios clínicos. Por estos motivos, constituye el principal objetivo terapéutico de manejo. La concentración de triglicéridos (TG) y de colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) también ha sido vinculada con el riesgo cardiovascular. (4-6)

La 4.^a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo nos muestra que la prevalencia de colesterol elevado (mayor de 200 mg/dL) no ha cambiado en forma relevante desde 2005 (27,8%) hasta 2018 (28,9%). (7) En la población analizada por medición de colesterol capilar, el 30,7% registró colesterol total elevado. Sin embargo, este porcentaje se elevó al 46,2% entre aquellos con autoinforme de colesterol alto. Además, 3 de cada 10 de los individuos sin antecedentes de dislipidemia tuvieron valores elevados en la medición.

En nuestro país, el estudio IMPACT-CHD Argentina demostró que la reducción de colesterol y el uso de estatinas tuvieron impacto en la reducción de la mortalidad cardiovascular observada entre 1995 y 2010. (8) Los autores muestran que el 12,5% de la reducción de muertes cardiovasculares puede ser adjudicada a la reducción de colesterol y 6,1% a la prevención primaria con estatinas.

En este capítulo se considera el concepto de objetivos terapéuticos apropiados para una determinada condición clínica o nivel de riesgo, en contraposición con el abordaje de indicar una dosis fija de medicación. Esta posición se basa en el concepto que sostiene al C-LDL alcanzado como el responsable del beneficio observado en los pacientes. La evidencia que muestra similar reducción de riesgo ligada a la reducción de C-LDL, independientemente de la estrategia farmacológica utilizada, respalda la búsqueda de objetivos de C-LDL. (9-11) Por otro lado, la variación interindividual en la respuesta y la presencia de hiporrespondedores identificados en nuestro medio hacen que no todos los pacientes se beneficien de igual manera ante una misma prescripción. (12,13) Además, la definición de un objetivo terapéutico permite un diálogo con el paciente, lo que constituye una herramienta para mantener la adherencia y concentrar las indicaciones farmacológicas y no farmacológicas en los grupos de mayor riesgo. Consideramos, por último, que otros abordajes pueden llevar, en particular por cuestiones logísticas, a buscar sistemas simplificados de prescripción a dosis fijas, que no consideramos irreconciliables con este documento. (14)

Fisiopatología

Generalidades de las lipoproteínas: las lipoproteínas constituyen complejos macromoleculares micelares solubles que se conforman con el fin de transportar los lípidos que circulan en el plasma (colesterol –en su forma libre y esterificada–, triglicéridos [TG] y fosfolípidos). Las principales lipoproteínas son: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína (a) [Lp(a)] y lipoproteínas de alta densidad (HDL). La fracción proteica de las lipoproteínas está integrada por diferentes polipéptidos, que son las apolipoproteínas (Apo) designadas con las letras A-I, A-II, B, C-I, C-II, C-III, E, entre otras, las cuales se distribuyen de manera característica entre las diferentes lipoproteínas. Las apolipoproteínas intervienen activamente en el metabolismo de las lipoproteínas y además son biomarcadores útiles. Por ejemplo, la apo C-II es activadora de la enzima que hidroliza los TG en el plasma y la apo C-III es inhibidora; la Apo B-100 es el ligando específico de los receptores LDL, así como la apo A-I interviene activamente en el transporte inverso del colesterol. En las LDL –lipoproteínas aterogénicas por excelencia– existe una sola molécula de Apo B por partícula; por lo tanto, la concentración de Apo B en el plasma es indicativa del número de partículas aterogénicas. (15) Asociadas a las lipoproteínas existen enzimas y proteínas transportadoras de lípidos, que participan activamente en su transformación a lo largo del metabolismo lipídico y en el cumplimiento de las diferentes actividades fisiológicas. Es importante tener presente que cada una de las lipoproteínas mencionadas constituyen familias lipoproteicas heterogéneas, compuestas por distintas subfracciones que difieren en tamaño, composición y densidad, las cuales poseen diferentes capacidades aterogénicas. (16)

2.2 Metabolismo: en el estado posprandial, los TG de la dieta se absorben en el intestino. En la membrana del enterocito se encuentra una proteína de transporte de esteroides conocida como Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) que facilita el ingreso del colesterol en la célula. En su interior se esterifica por medio de la acetil-

coleciltransferasa y, junto con la Apo B48, los TG esterificados y los fosfolípidos, conforman el quilomión, pasan a la circulación y constituyen el sustrato de la enzima lipolítica lipoproteína-lipasa (LPL). (17) Esta enzima se encuentra localizada en la superficie endotelial de los tejidos adiposo y muscular. La insulina estimula la síntesis de la LPL, principalmente la del tejido adiposo. (18) Activada por la apo C-II, la LPL hidroliza rápidamente los TG, a la vez que de la superficie del quilomión se desprenden moléculas de colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas que son transferidas a la familia de las HDL. De esta manera, el quilomión se transforma en un remanente que finalmente es tomado por el hígado a través de su apo E. Si por algún motivo se encuentra alterado o demorado el catabolismo de los quilomiones, se origina una hipertrigliceridemia con acumulación de quilomiones, sus remanentes y acompañada de disminución de HDL. En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la regulación de la LPL, a través de otros factores que impactan en su actividad como la apo AV, el factor de maduración de la LPL (LMF1+) y la proteína de unión y anclaje glicosil-fosfatidil inositol (GPIHBP-1), las cuales se suman a la apo CII en facilitar la acción de la enzima. (19) En cambio, la apo CIII y las angiopoyetinas *like* 3 y 4 son inhibitoras de LPL. El esclarecimiento de los reguladores de LPL es un aporte importante para el desarrollo de nuevas terapéuticas, especialmente para las hipertrigliceridemias graves.

El hígado continuamente secreta VLDL, de producción endógena, rica en TG y también sustrato de la LPL, que hidroliza sus TG generando sus productos remanentes (RLP) o IDL. A su vez, la IDL es hidrolizada por la enzima lipasa hepática formándose la LDL. La lipasa hepática se encuentra bajo regulación hormonal. Estimulan su síntesis la insulina, los andrógenos, los progestágenos con actividad androgénica y la hormona tiroidea, en tanto que los estrógenos la inhiben. (20) Los pasos secuenciales de transformación en el plasma de VLDL en IDL y esta a su vez en LDL se conoce como cascada lipolítica o cadena de delipidaciones. La molécula de Apo B que contiene la VLDL precursora secretada por el hígado es transferida a la IDL y luego a la LDL. Tanto la IDL como la LDL distribuyen el colesterol a los tejidos para el cumplimiento de sus funciones: reposición del colesterol de las membranas, síntesis de hormonas esteroideas, formación de ácidos biliares. La LDL se une específicamente a través de la Apo B con los receptores LDL ubicados en las membranas celulares de tejidos hepáticos y extrahepáticos. (21) La incorporación del colesterol al citoplasma induce la regulación intracelular de la biosíntesis del colesterol a través de la enzima clave, 3 hidroxil-3 metil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, además de regular la síntesis de los receptores LDL. Cuando los receptores LDL se encuentran disminuidos o las lipoproteínas están modificadas (glucosiladas, oxidadas, etc.), los receptores no las reconocen, las lipoproteínas permanecen más tiempo en circulación y su destino final es atravesar la pared arterial y ser captadas por los macrófagos en el subendotelio. (22) Simultáneamente a todos los procesos mencionados, en la circulación plasmática se producen intercambios de moléculas de lípidos entre una lipoproteína y otra, a través de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP). (23) Estos intercambios generan remodelaciones en la composición de las lipoproteínas. En situaciones de hipertrigliceridemia, por ejemplo, cuando aumentan las VLDL, los intercambios se producen en forma más prolongada y, en consecuencia, las LDL y las HDL se enriquecen en TG, lo cual incrementa la potencialidad aterogénica de la primera y perjudica la función protectora de la segunda. Como ya se ha mencionado, las HDL, cuya principal apoproteína es la apo A-I, tienen un papel antiaterogénico. Las HDL provienen de la síntesis hepática e intestinal o resultan del catabolismo intravascular de las lipoproteínas ricas en TG. Pueden distinguirse varias subfracciones de HDL: las discoidales recién sintetizadas, o las esféricas y maduras como HDL2 y HDL3, que varían en su densidad, tamaño y composición. (24) La HDL2 es también sustrato de lipasa hepática que favorece su catabolismo e ingreso en el hígado. El nivel de HDL2 depende de variables fisiológicas como las hormonas sexuales, la insulina, el ejercicio físico y la dieta. El transporte inverso del colesterol constituye el proceso por el cual el colesterol excedente de los tejidos periféricos se transporta hacia el hígado. (25) Esta ruta metabólica llevada a cabo por las HDL incluye varios pasos: a) flujo del colesterol libre desde los tejidos periféricos, por ejemplo a través del transportador ABCA1 y su captación por la subfracción prebeta-HDL, discoidal e inmadura; b) esterificación de su colesterol libre por acción de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa, crucial en el proceso de maduración de las HDL; c) intercambio de colesterol esterificado y TG entre HDL y lipoproteínas con Apo B por acción de la CETP; d) depuración hepática del colesterol esterificado a través de la intervención de receptores *scavenger* denominados SR-BI.

El pasaje de las lipoproteínas al subendotelio y su retención dependen de varias condiciones, como su tamaño, composición química y el estado del endotelio que puede estar alterado y disfuncional. El subendotelio es el escenario donde las lipoproteínas pueden unirse a proteoglicanos, sufrir procesos oxidativos, depositarse en macrófagos e inducir la producción de radicales libres, citoquinas proinflamatorias y otros factores de crecimiento que influyen decisivamente en la formación de diversos tipos de placas ateromatosas.

Diagnóstico

Diagnóstico bioquímico de las dislipidemias

El primer paso para el estudio de los lípidos es realizar el perfil estandarizado que incluye: colesterol total, TG, C-HDL y C-LDL. (26) Recientemente, el mayor cambio establecido en las condiciones preanalíticas del estudio de lípidos consiste en no requerir ayuno para realizar el estudio lipídico. Varias sociedades científicas han

recomendado evaluar el perfil lipídico en una muestra tomada al azar, independientemente de la hora del día, manteniendo la dieta habitual. (27) Las variaciones en el colesterol total, C-HDL y C-LDL no son significativas y para los TG es pequeña, lo que lleva el valor de corte de 150 mg/dL a 175 mg/dL. Algunas excepciones requieren que el paciente asista al laboratorio con un ayuno que no debería ser mayor de 8 horas: en presencia de hipertrigliceridemias graves o hipercolesterolemia familiar, cuando la orden médica incluye parámetros que sí requieren ayuno, como la glucosa, o en el monitoreo de ciertos fármacos. (26,27) La concentración de TG sin ayuno tiene un valor predictivo significativo de riesgo aterogénico que no lo muestra el nivel de TG en condiciones basales de ayuno prolongado. (28) Los TG sin ayuno mantienen excelente correlación con el nivel de RLP, es decir que la medida de TG sin ayuno refleja los remanentes circulantes. El nivel de RLP puede calcularse a través de su colesterol, de manera muy simple: $C\text{-RLP} = \text{colesterol total} - (C\text{-HDL} + C\text{-LDL})$. (29) El agregado, sin costo alguno, del valor de C-RLP en el estudio lipídico puede explicar el riesgo cardiovascular residual que persiste en los pacientes que alcanzan la meta de C-LDL. (29)

El valor del C-LDL puede obtenerse por determinación química, conocido como métodos homogéneos o directos, o a través de cálculos como la fórmula de Friedewald: $C\text{-LDL} = \text{colesterol total} - (TG/5 + C\text{-HDL})$ que es la más difundida. (30) Esta fórmula considera el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) mediante el cociente TG/5, estimación hecha sobre la base de que, en una VLDL típica, la relación colesterol/TG es de 1/5. Debido a la presencia de alteraciones en la composición química de las lipoproteínas ricas en TG que ocurren en las hipertrigliceridemias, la fórmula de Friedewald pierde exactitud cuando el nivel de TG plasmáticos supera los 200 mg/dL y no debería tomarse en cuenta cuando los TG superan los 400 mg/dL. (31) En estudios previos hemos comprobado que –si bien el cálculo y el método directo mantienen muy buena correlación ($r = 0,98$ $p < 0,001$) cuando los TG están por debajo de 400 mg/dL– en el caso del C-LDL calculado se observa una subestimación de los valores a partir de $TG > 150$ mg/dL, dando origen a discordancias entre el método directo y el calculado por Friedewald. (32)

Más recientemente ha surgido un cálculo alternativo, ajustando la fórmula con un valor variable del C-VLDL según el valor de TG medido. Esta ecuación, denominada Martin-Hopkins, ha demostrado buen rendimiento y fue validada en pacientes diabéticos demostrando una correlación más cercana con el método directo que la fórmula de Friedewald. (32) De estar disponible, se recomienda que el C-LDL sea cuantificado analíticamente en lugar de aplicar fórmulas (especialmente ante niveles de $TG > 200$ mg/dL o valores de C-LDL < 70 mg/dL).

El cálculo del C-no HDL es un parámetro muy útil que completa el perfil estandarizado de lípidos al incluir la medida del colesterol de las lipoproteínas aterogénicas circulantes con Apo B: LDL, VLDL, IDL y RLP, y la Lp(a). El valor de C-no HDL se obtiene de la siguiente sustracción: $C\text{-no HDL} = \text{colesterol total} - C\text{-HDL}$, y se recomienda informarlo en todo perfil lipídico estándar, más aún dado que su cálculo no agrega costo alguno. (26,29) Se destaca su utilidad como predictor de riesgo complementario del C-LDL, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemias, cuando no se puede aplicar el cálculo de C-LDL o cuando el C-LDL medido por métodos directos presenta valores que no permiten adoptar una decisión clínica. Además, puede emplearse como subrogante de la medida de Apo B, la cual a su vez es un indicador del número de partículas de C-LDL. (29)

La expansión del estudio de lípidos se completa con la evaluación de la Apo B y de la lipoproteína (a) [Lp(a)]. La medida de Apo B es actualmente una determinación accesible, de complejidad metodológica comparable a los restantes parámetros lipoproteicos. En comparación con el C-LDL, la Apo B es el mejor predictor de enfermedad cardiovascular e indicador del número de partículas aterogénicas, principalmente LDL y RLP. Su mayor utilidad se encuentra en pacientes con niveles “límitrofes” de C-LDL para optimizar la estimación del riesgo, dado que suele haber discordancia entre el contenido de colesterol en las partículas de LDL y el número de partículas. (33) Esto ocurre cuando hay predominio del subtipo de LDL pequeñas y densas, lo cual explica, en parte, el riesgo residual de los pacientes con diabetes tipo 2 y/u otros estados de insulinoresistencia. (29, 34)

La elevación de la Lp(a) se asocia frecuentemente con casos de enfermedad aterosclerótica inexplicable. Las indicaciones clásicas para su determinación incluyen a los pacientes con enfermedad aterosclerótica prematura, antecedentes familiares de Lp(a) aumentada, hipercolesterolemia familiar (HF) o aquellos que no respondan al tratamiento hipolipemiante. (26,29) Sin embargo, se recomienda actualmente medir la Lp(a) al menos una vez en la vida de cada persona, con el objetivo de estratificar su riesgo cardiovascular. No es necesaria su medida para el seguimiento, ya que prácticamente no varía en el tiempo. El contenido de su colesterol está incluido en la medida y/o cálculo de C-LDL, lo cual es significativo cuando la Lp(a) está elevada, impactando también en los niveles de C-total y C-no HDL. Por lo tanto, cuando la Lp(a) está incrementada, se recomienda la corrección del C-LDL. Los métodos actuales más accesibles al laboratorio clínico se basan en la medida de la cantidad de apo(a) con un valor de corte de 50 mg/dL o miden la concentración de todas las partículas Lp(a), con un valor de corte de 120 nmol/L. (20, 35)

Diagnóstico clínico

Las dislipidemias se definen como trastornos evidenciados por alteraciones en el perfil lipídico. Según su origen, pueden clasificarse como primarias o secundarias. Las principales causas de dislipidemia secundaria pueden observarse en la Tabla 1.

La histórica clasificación clínica de Frederickson en cinco grupos pasó actualmente a una más simple que divide este trastorno en tres grandes grupos: hipercolesterolemia, dislipidemias mixtas y, por último, hipertrigliceridemia aislada. (36)

La hipercolesterolemia pura se define como aquella que presenta elevación aislada del C-LDL, con el resto del perfil lipídico dentro de valores normales (C-HDL y TG). El clásico ejemplo de este tipo es la HF, trastorno frecuente en su forma heterocigota (1/300), caracterizado por presentar desde el nacimiento valores elevados de C-LDL como consecuencia de un trastorno genético autosómico dominante en genes como los del receptor de LDL, la Apo B y la PCSK9. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza primariamente sobre la base de criterios clínicos bien establecidos, dejando la confirmación mediante estudios genéticos para casos puntuales. Se debe resaltar que, realizado el diagnóstico de HF, este debe automáticamente generar dos acciones: realizar un rastreo familiar en busca de otros pacientes afectados y comenzar de inmediato el tratamiento indicado. (37)

Los cuadros de dislipidemias mixtas más frecuentes se caracterizan por presentar valores de laboratorio de C-HDL por debajo de los valores aceptados como normales acompañado por niveles de TG elevados; generalmente estos últimos no superan el valor de 500 mg/dL. Este tipo de trastorno lipídico es clásico y característico de los pacientes portadores de diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. En el análisis del potencial riesgo aterogénico, este grupo de pacientes poseen partículas de LDL más pequeñas, oxidables y aterogénicas, sumadas al efecto proaterogénico de las lipoproteínas ricas en TG y el fenómeno inflamatorio desencadenado por la presencia de estas partículas. (38) Existe otro grupo específico de pacientes, con la combinación de colesterol, C-LDL y TG elevados; el ejemplo más característico de esta dislipidemia es la hiperlipidemia familiar combinada, entidad con una compleja base genética, de herencia con penetrancia variable, más frecuente aún que la HF, con valores clásicamente elevados de Apo B y que se presenta con enfermedad aterosclerótica prematura. (39)

Por último, la hipertrigliceridemia aislada, caracterizada por valores de TG >500 mg/dL, habitualmente de causa poligénica, conlleva un riesgo asociado de pancreatitis, especialmente cuando el valor de TG supera los 1000 mg/dL. Dentro de este último grupo debemos destacar el síndrome de hiperquilomiconemia familiar, trastorno genético infrecuente (1/600.000), con mutaciones fundamentalmente en el gen de la LPL, de carácter autosómico. (40)

Tabla 1. Causas de dislipidemia secundaria

Causa	Condiciones
Exógenas	Medicamentos (corticoides, β -bloqueantes, tiazidas, isoretinoides, anticonceptivos orales, antirretrovirales, quimioterápicos, inmunosupresores) o alcohol
Endocrinas	Hipotiroidismo o hipertiroidismo, hipopituitarismo, diabetes mellitus, embarazo, síndrome de ovario poliquístico, lipodistrofia, porfirias
Renales	Enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico, síndrome urémico hemolítico
Infecciosas	Infecciones agudas, HIV, hepatitis
Hepáticas	Colestasis, hepatitis, cirrosis biliar, síndrome de Alagillie
Inflamatorias	Lupus, artritis reumatoide, psoriasis
Enfermedades de depósito	Glucogenosis, Gaucher, Tay-Sachs, Niemann-Pick
Otras	Postrasplante, enfermedad de Kawasaki, anorexia nerviosa, hipercalcemia idiopática, cáncer

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda el tamizaje universal en niños entre los 6 y 11 años de edad, para la detección de dislipidemias primarias.	I	C
– Se recomienda la medición sistemática de lípidos en adultos a partir de los 18 años.	I	C
– En los individuos de bajo riesgo, con valores lipídicos considerados adecuados, se recomienda reevaluar cada 3 años hasta la cuarta década de la vida y luego anualmente.	I	C
– El estudio de lípidos debe incluir la medición de colesterol total, TG, C-HDL y C-LDL, así como el cálculo del C-no HDL.	I	C
– En pacientes de alto riesgo y con hipertrigliceridemia se recomienda la medición de Apo B para verificar el cumplimiento de las metas lipídicas.	I	C
– Se recomienda la medición de Lp(a) al menos una vez en la vida.	I	C
– Se recomienda la búsqueda sistemática de causas secundarias de dislipidemias.	I	C

Tratamiento

Medidas nutricionales

Los cambios terapéuticos en los hábitos de vida siguen siendo esenciales en el tratamiento de las dislipidemias. El efecto beneficioso de estas medidas se relaciona con la disminución de los parámetros lipídicos y de diversos mecanismos cardioprotectores independientes de su acción sobre los lípidos. Es importante considerar un valor calórico total que permita alcanzar y mantener un peso corporal saludable y, fundamentalmente, niveles adecuados de grasa visceral o abdominal, fuertemente relacionada con el riesgo cardiovascular. (41) Las dietas ricas en fibras solubles, proteína de soja o complementadas con fitoesteroles/esteroles pueden disminuir los niveles plasmáticos de C-LDL. (42-44) Además de los cambios en la alimentación, tiene particular importancia aumentar la actividad física. (45) En la práctica, es de gran utilidad evaluar el índice de masa corporal y/o de la cintura en cada visita y alentar constantemente el mantenimiento o la reducción del peso a través de un equilibrio adecuado entre la actividad física y la ingestión calórica. El índice de masa corporal (kg/m²) para lograr debería estar entre 18,5 y 24,9. El plan de alimentación requiere limitar la ingestión de grasas saturadas, de grasas trans y de colesterol, así como aumentar el consumo de carbohidratos complejos y de fibra vegetal soluble. Un correcto plan de alimentación, como por ejemplo con la dieta mediterránea, contribuye al descenso del peso y también puede facilitar un descenso moderado (10-15%) del C-LDL y los TG. (46)

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda un plan alimentario equilibrado, con una ingesta calórica que evite el sobrepeso y la obesidad. Es importante aumentar el consumo de fruta, verduras, legumbres, frutos secos, pescado y cereales y evitar las grasas trans con el fin de optimizar el perfil lipídico.	I	A
– Es razonable aumentar el consumo de fibra (10-15 g/día) y fitoesteroles (2 g/día) con el objetivo de mejorar el perfil lipídico.	I	A
– En pacientes con hipertrigliceridemia se recomienda no consumir alcohol y limitar la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono simples y bebidas azucaradas.	I	A
– En pacientes con hipercolesterolemia se recomienda sustituir grasas saturadas por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas de origen vegetal y marino, y evitar las grasas trans. Las grasas saturadas deberían representar menos del 7% del valor calórico total y la ingesta diaria de colesterol debería ser <300 mg/día.	I	A
– Debe promoverse la actividad física con el objetivo de reducir el riesgo CV y mejorar el perfil lipídico, fundamentalmente el nivel de TG.	I	A
– En personas con hiperquilomicronemia se recomienda reducir al mínimo la ingesta de grasa (<20 g/día) y considerar el uso de TG de cadena media.	I	C

Medidas farmacológicas

Estatinas

El uso de estatinas para reducir los niveles de C-LDL y disminuir de esta forma los eventos cardiovasculares constituye uno de los avances en prevención cardiovascular más relevantes de las últimas décadas. Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa, bloqueando el paso limitante para la síntesis hepática de colesterol, por lo cual disminuye el contenido intracelular de colesterol. Como consecuencia, la síntesis hepática de receptores de LDL se incrementa. La mayor disponibilidad de receptores en la membrana celular provoca un aumento en la captura del LDL y otros tipos de lipoproteínas.

De acuerdo con la intensidad en el descenso de C-LDL, las estatinas se clasifican en: 1) de alta intensidad (reducción $\geq 50\%$; atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg); 2) de moderada intensidad (reducción entre 30 y 50%; atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, fluvastatina 80 mg o pitavastatina 2-4 mg; c) de baja intensidad (reducción $< 30\%$; atorvastatina 5 mg, simvastatina 10 mg).

En contexto de la prevención secundaria (fundamentalmente pacientes con enfermedad cardiovascular establecida), la evidencia proveniente de los grandes ensayos aleatorizados con estatinas demuestra que la disminución del C-LDL reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) y la necesidad de revascularización. Los estudios CARE (pravastatina 40 mg), 4S (simvastatina), LIPID (pravastatina 40 mg), HPS (simvastatina 40 mg) y PROSPER (pravastatina 40 mg) son ejemplos de ensayos que compararon el uso de las estatinas contra placebo. (47-51) Asimismo, el beneficio cardiovascular de las estatinas de alta intensidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular fue demostrado en el estudio SPARCL (atorvastatina 80 mg/día vs. placebo). (52) Un reciente metanálisis demostró que el uso de estatinas en prevención secundaria, en comparación con el placebo, se asoció con una reducción significativa del 23% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. (53)

En los últimos años, varios estudios confirmaron la hipótesis de que con un tratamiento más intensivo con estatinas se podría lograr un beneficio mayor. Los estudios PROVE-IT (atorvastatina 80 mg vs. pravastatina 40 mg), A to Z (simvastatina 40 mg en el primer mes y luego 80 mg vs. placebo los primeros 4 meses seguido de simvastatina 20 mg), TNT (atorvastatina 10 mg vs. atorvastatina 80 mg) e IDEAL (simvastatina 20/40 mg vs. atorvastatina 80 mg) son ejemplos de ensayos que compararon esquemas más intensivos versus menos intensivos de estatinas. (54-57) Un metanálisis que incluyó estos cuatro últimos ensayos mostró que el C-LDL promedio de 130 mg/dL se redujo a 101 mg/dL en el tratamiento "convencional" y a 75 mg/dL con el tratamiento "intensivo". (58) Esta diferencia se asoció con una reducción significativa del 16% en el punto final muerte cardiovascular o IAM, con un descenso también significativo en la incidencia de IAM y de ACV.

Por otro lado, varios ensayos clínicos demostraron el impacto beneficioso de las estatinas sobre los eventos cardiovasculares en sujetos sin antecedentes cardiovasculares previos (prevención primaria). Los estudios WOSCOPS (pravastatina 40 mg), AFCAPS/TexCAPS (lovastatina), ALLHAT-LLT (pravastatina 40 mg), ASCOT-LLA (atorvastatina 10 mg), MEGA (pravastatina 10-20 mg), JUPITER (rosuvastatina 20 mg) y HOPE-3 (rosuvastatina 10 mg) son ejemplos de estudios aleatorizados realizados para comparar el efecto de las estatinas contra el placebo. (59-65) Una revisión sistemática, que incluyó 5634 sujetos en prevención primaria, mostró que las estatinas en comparación con el placebo reducen los eventos cardiovasculares un 25%; los eventos coronarios un 27%, los ACV un 22% y la revascularización un 38%. (66) Un reciente metanálisis confirmó los beneficios sobre los eventos cardiovasculares fatales y no fatales en los pacientes en prevención primaria. (67)

En los ensayos clínicos, la incidencia de efectos adversos clínicamente relevantes (incluida la afectación muscular) fue similar a la del grupo placebo (68). Probablemente, la miopatía sea el efecto adverso más difundido en la comunidad médica y, en cierto modo, la situación más conflictiva. La miopatía incluye las mialgias (dolores musculares sin elevación de la CPK), la miositis (síntomas con elevación de la CPK) y la rabdomiólisis, situación excepcional en donde, además de los síntomas, el valor de la CPK supera 10 veces el valor normal y suele afectarse la función renal. La elevación clínicamente relevante de la CPK (10 veces o más el valor límite normal) ocurre entre 1 en 1000 y 1 en 10.000 pacientes por año. (69)

Una reciente publicación, que analizó a los pacientes del estudio ASCOT-LLA, no informó un exceso de efectos adversos musculares relacionados con la toma de atorvastatina durante la fase aleatorizada y ciega del estudio. (70) Sin embargo, en la fase abierta (suspendido el enmascaramiento), los síntomas musculares fueron más frecuentes entre las personas que tomaban dichos fármacos en comparación con el placebo. La explicación, al menos en parte, estaría dada por el efecto nocebo. La aparición de dicho efecto podría estar relacionada con la percepción inadecuada del paciente sobre el uso de estatinas, basada en informes negativos de la prensa o una mala comprensión de los prospectos que acompañan las presentaciones farmacéuticas. (71,72)

A diferencia de lo que ocurre en los grandes ensayos clínicos, en los registros, la aparición de miopatía es mucho más frecuente: oscila entre el 7 y el 29%. (73-76). La mayoría de estos efectos adversos son leves, no comprometen clínicamente al paciente y, manejados correctamente, no deberían cambiar sustancialmente el tratamiento en la mayoría de los casos. El problema de los ensayos clínicos es que podrían seleccionar demasiado a los pacientes

(excluyendo a aquellos con factores de riesgo para miopatías). Por otro lado, la mayoría de los registros no tiene un grupo control para poder comparar los resultados.

Finalmente, algunos estudios demuestran que una gran proporción de pacientes que mostraron intolerancia a alguna estatina, toleran y pueden continuar el tratamiento con otra estatina/otra dosis. (76-77)

Los ensayos clínicos informaron que la elevación significativa de los niveles de transaminasas hepáticas fue infrecuente en pacientes tratados con estatinas de baja o moderada intensidad, siendo similar a la observada en pacientes que recibieron placebo. (78) El tratamiento con estatinas más agresivo (alta intensidad) aumenta la ocurrencia de dicho evento. (79) Sin embargo, la elevación de las aminotransferasas es generalmente asintomática y a menudo se resuelve espontáneamente. Un reciente metanálisis demostró que el uso de estatinas fue seguro aun en pacientes que basalmente tenían las transaminasas hepáticas elevadas. (80)

Finalmente, otro meta-metanálisis demostró que el uso de estatinas, en comparación con el placebo, se asoció con un riesgo 9% mayor de desarrollar nuevos casos de diabetes. (81) Un informe posterior mostró que el tratamiento con estatinas de alta intensidad se asoció más frecuentemente a dicho efecto adverso en comparación con el tratamiento basado en estatinas de moderada intensidad. (82) Sin embargo, considerando globalmente los riesgos y beneficios, el uso de estatinas está ampliamente justificado en pacientes con elevado riesgo cardiovascular debido a la considerable reducción de los eventos vasculares mayores frente al pequeño incremento en casos de diabetes.

En la práctica, sería razonable tener una CPK y un hepatograma basal antes de recibir estatinas. Asimismo, sería útil conocer un valor basal de tirotrófina (TSH), ya que los trastornos tiroideos son una causa secundaria de dislipidemias y, por otra parte, aumentan la toxicidad muscular por estatinas.

Si bien existe controversia al respecto, este Consenso propone adoptar la siguiente definición de “intolerancia a las estatinas”: cuadro clínico caracterizado por la incapacidad de tolerar al menos 2 estatinas (una estatina en la dosis diaria más baja y otra en cualquier dosis diaria) debido a síntomas clínicamente plausibles, relacionados temporalmente con el tratamiento y reversibles con su discontinuación. La medición de la creatinfosfocinasa (CPK) como manifestación de daño muscular debiera indicarse solo ante la presencia de síntomas musculares. En la Tabla 1 se detallan algunas consideraciones con respecto al manejo del paciente con CPK elevada.

Tabla 1. Manejo del paciente con CPK elevada

Elevación de CPK
Paciente asintomático
<ul style="list-style-type: none"> – No se recomienda la medición sistemática de CPK en el paciente asintomático – Siempre evaluar otras causas secundarias que justifiquen el aumento de la CPK – Suspender la estatina, si el valor de CPK supera 10 veces el valor normal. Revaluar en 2-4 semanas – Si el incremento de la CPK representa entre 4 y 10 veces el valor normal, se podrían mantener las estatinas y vigilar la CPK en un siguiente dosaje entre las 2 y 4 semanas, controlando la aparición de síntomas – Se recomienda no realizar actividad física el día previo a la medición de CPK
Paciente con síntomas musculares
<ul style="list-style-type: none"> – Evaluar otras causas secundarias que justifiquen las mialgias o el aumento de la CPK – No realizar actividad física el día previo a la medición de CPK – Si el incremento de la CPK es inferior a 4 veces el valor normal, bajar la dosis de la estatina o cambiar la estatina por otra y revaluar el nivel de CPK en 2 a 4 semanas – Si el incremento de la CPK es superior a 4 veces el valor normal, suspender la estatina y revaluar el nivel de CPK en 4-6 semanas, preferentemente hasta la normalización de los síntomas y el valor de CPK. La persistencia de los síntomas luego de un período de “wash out” debería hacernos sospechar otra causa de mialgias – Ante cuadros dudosos, utilizar la reposición de la estatina (redesafío) para establecer la causalidad

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– No se aconseja solicitar sistemáticamente en el seguimiento un dosaje de CPK o hepatograma en el paciente asintomático.	III	C
– Se debe solicitar dosaje de CPK o hepatograma en el paciente sintomático, con sospecha de un efecto adverso asociado al uso de estatinas.	I	C
– Se recomienda no utilizar suplementos para aliviar los síntomas musculares (vitaminas, coenzima Q10).	III	C
– Ante un nivel de transaminasas 3 veces por encima del valor normal se sugiere suspender la estatina y reevaluar en 2-4 semanas. Asimismo, se deben buscar otras causas secundarias que justifiquen la alteración del hepatograma.	I	C
– Se desaconseja el uso de normolipemiantes en mujeres premenopáusicas que están considerando un embarazo o no utilizan métodos anticonceptivos. Asimismo, suspender la medicación normolipemiente en pacientes embarazadas.	I	B

Ezetimibe

El ezetimibe es el único inhibidor de la absorción del colesterol intestinal disponible. Interactúa con el transportador intestinal de esteroides Niemann-Pick C1-like 1 disminuyendo en promedio un 50% la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroides y, por lo tanto, la carga de colesterol en los quilomicrones. Este mecanismo induce una mayor expresión de receptores LDL, reducción de los niveles plasmáticos de C-LDL e inhibición de la aterosclerosis en modelos de investigación básica. (83-85)

La eficacia del ezetimibe fue evaluada en un metanálisis que incluyó 27 estudios y más de 21.000 sujetos. Dicho estudio demostró en forma consistente el mayor efecto hipolipemiente de la combinación ezetimibe/estatina frente a la monoterapia con estatinas (diferencia ajustada del 23% a favor del tratamiento combinado). (86) Una revisión sistemática comparó la eficacia hipolipemiente del agregado de 10 mg de ezetimibe frente a la duplicación de la dosis de estatina. El tratamiento con ezetimibe generó una reducción adicional del C-LDL de 15,3% y se asoció con un OR de 2,45 para la obtención de la meta recomendada de C-LDL. (87)

La respuesta hipolipemiente del ezetimibe es heterogénea y la variabilidad interindividual, marcada. Ciertos pacientes son hiperrespondedores y logran reducciones del C-LDL sustancialmente mayores que el descenso promedio. (88,89). La variabilidad de la respuesta hipolipemiente al asociar ezetimibe con estatinas es menor que la observada con la monoterapia con estatinas. (90) La eficacia hipolipemiente de la combinación ezetimibe/estatina es mayor en los pacientes hiperrespondedores a las estatinas o en los que no obtienen las metas de C-LDL recomendadas por las guías. (91,92)

Un metanálisis publicado recientemente demostró que la adición de ezetimibe a la terapia con estatinas genera regresión significativa de la aterosclerosis coronaria evaluada por ultrasonido intravascular. (93)

El beneficio clínico del ezetimibe sobre la reducción de los eventos ateroscleróticos ha sido evaluada en ensayos clínicos. El estudio SHARP fue un estudio aleatorizado y doble ciego que incluyó 9270 pacientes con insuficiencia renal crónica y que evaluó la combinación de ezetimibe 10 mg y simvastatina 20 mg frente a placebo. Se observó una reducción del 17% en la incidencia de eventos cardiovasculares, con una diferencia de C-LDL entre ambos grupos de 33 mg/dL y un seguimiento medio de 4,9 años. (94)

El estudio IMPROVE-IT incluyó 18.144 pacientes hasta los 10 días posteriores de haber sufrido un síndrome coronario agudo, que fueron aleatorizados a 40 mg de simvastatina/placebo o 40 mg de simvastatina combinada con 10 mg de ezetimibe. (10) Luego de un seguimiento de 7 años se obtuvo una diferencia en el C-LDL entre ambos grupos de 15,8 mg/dL (69,5 en el grupo simvastatina/placebo y 53,7 mg/dL en el grupo simvastatina/ezetimibe). Se informó una reducción significativa del punto final primario del 6,6% y una reducción del 10% en el punto final combinado compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. En el IMPROVE-IT se observó que la reducción proporcional de eventos cardiovasculares se ajustaba a la línea de regresión del metanálisis del Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, por lo que se asume que –a similares reducciones de C-LDL– el ezetimibe y las estatinas producen un beneficio cardiovascular equivalente. (9)

Finalmente, el estudio EWTOPIA 75 incluyó 3796 pacientes ≥ 75 años sin antecedentes de enfermedad coronaria, que fueron aleatorizados a recibir 10 mg de ezetimibe o cuidado habitual. (95) Luego de un seguimiento

de 4,1 años, el ezetimibe redujo el C-LDL 18 mg/dL y el punto final primario combinado de eventos vasculares mayores un 34%.

Además, los estudios SHARP, IMPROVE-IT y EWTOPIA 75 documentaron la seguridad del ezetimibe, sin constatar un incremento significativo en la tasa de eventos adversos con respecto al placebo o al control habitual.

Inhibidores de PCSK9

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) representan un nuevo grupo de fármacos hipolipemiantes, que han generado un cambio sustancial en el manejo clínico de los lípidos, debido a su alta eficacia hipolipemiente y, en consecuencia, al beneficio cardiovascular recientemente demostrado. Luego de investigar por muchos años el metabolismo lipídico, una nueva proteína ha sido descubierta: la PCSK9. Dicha molécula es sintetizada en el hígado y es capaz de modular la interacción entre el C-LDL y su receptor. En presencia de la PCSK9 se produce la endocitosis del complejo receptor-LDL-PCSK9. Dentro de la célula y clivaje mediante, la lipoproteína se degrada y el receptor, que debería volver a la superficie para cumplir su función, no lo hace porque la PCSK9 facilita su destrucción por los lisosomas. En ausencia de PCSK9, luego de la endocitosis del complejo receptor-LDL, la lipoproteína es degradada igualmente, pero el receptor se recicla y vuelve a la superficie para seguir cumpliendo su función. Consecuentemente, la inhibición de la proteína PCSK9 favorece el reciclado y aumenta el número de receptores de LDL en el hepatocito y, por lo tanto, contribuye al descenso del C-LDL en sangre. Una forma de inhibir la PCSK9 es mediante anticuerpos monoclonales, fármacos conocidos como inhibidores de PCSK9 (evolocumab y alirocumab, de aplicación subcutánea cada 15 días o mensual). Los programas PROFICIO y ODYSSEY incluyeron varios estudios clínicos para establecer la eficacia y la seguridad del evolocumab y del alirocumab en diversas poblaciones, respectivamente. (96,97) En todos esos grupos, los inhibidores de PCSK9 han demostrado un marcado efecto reductor del C-LDL, incluso superior al 60%, lo que permitió que la mayoría de los pacientes alcanzaran los objetivos terapéuticos.

Los inhibidores de PCSK9, además, reducen significativamente los niveles de otras partículas aterogénicas. El uso de estos fármacos disminuyó los niveles de TG entre 7,1 y 15,9%; los de C-no HDL entre 38,2 y 54,2%; y los de Apo B entre 35 y 55,1%. (98) Asimismo, el nivel de C-HDL puede aumentar entre 4,6 y 8,9%, mientras que el nivel de Lp(a) puede disminuir entre 23 y 48,6%. (99)

En cuanto a la seguridad, teniendo en cuenta que el tiempo de seguimiento fue corto en la mayoría de los estudios, tanto el evolocumab como el alirocumab no han mostrado diferentes efectos adversos en comparación con el placebo, con excepción de los efectos adversos relacionados con el sitio de punción. (100,101)

Dos grandes ensayos clínicos han demostrado el beneficio cardiovascular con el uso de estos fármacos. En el estudio FOURIER se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular asociados, que mantenían un C-LDL >70 mg/dL a pesar del tratamiento con estatinas de alta intensidad en combinación, o no, con ezetimibe. (11) Los pacientes fueron aleatorizados a evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales) o placebo, con una mediana de seguimiento de 2,2 años. El uso de inhibidores de PCSK9 se asoció con una reducción significativa del 15% en el punto final primario de eventos cardiovasculares. En un análisis secundario preespecificado del estudio FOURIER se evidenció una relación monotónica entre el C-LDL alcanzado y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores hasta concentraciones de C-LDL inferiores a 0,2 mmol/L. (102)

En el estudio ODYSSEY OUTCOMES se incluyeron pacientes que habían presentado un síndrome coronario agudo entre 1 y 12 meses antes de su inclusión y que no controlaban los valores lipídicos (C-LDL >70 mg/dL, C-no HDL >100 mg/dL o Apo B >80 mg/dL) a pesar del tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas, asociadas o no a ezetimibe. (103) Los pacientes fueron aleatorizados a alirocumab o placebo y seguidos durante una mediana de 2,8 años, con titulación de las dosis de alirocumab (75 o 150 mg cada 2 semanas) para alcanzar un objetivo terapéutico de C-LDL entre 25 y 50 mg/dL. Nuevamente, el uso de anticuerpo monoclonal se asoció con una reducción significativa del 15% en el punto final primario de eventos cardiovasculares.

Resinas

Estos fármacos, como la colestiramina, actúan bloqueando la recaptación enterohepática de las sales biliares en la luz intestinal. La depresión de las sales biliares a nivel hepático desencadena un incremento en la expresión de receptores de LDL y, en consecuencia, una disminución en los niveles de C-LDL plasmáticos. Las resinas pueden disminuir el C-LDL un 20-25%, aunque pueden aumentar los triglicéridos. Datos provenientes de estudios clínicos y de aleatorización mendeliana sugieren el beneficio cardiovascular de estos fármacos. (104,105) Asimismo, en pacientes que por intolerancia no pueden recibir dosis adecuadas de estatinas, las resinas se ofrecen como un tratamiento útil para disminuir el C-LDL, fundamentalmente en pacientes con diabetes. (106) Otro escenario clínico de potencial uso de estos fármacos sería el embarazo, donde el resto de los hipolipemiantes están contraindicados.

Los efectos secundarios más frecuentes están relacionados con la intolerancia digestiva, que muchas veces es una de las causas limitantes para su uso en la práctica diaria. Asimismo, puede verse afectada la absorción de las vitaminas liposolubles.

Fibratos

Los fibratos modifican la transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en el metabolismo lipídico. Específicamente, activan los PPAR alfa, factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas. Los fibratos tienen cinco efectos principales: 1) inducción de lipólisis de las lipoproteínas, 2) inducción de la captación hepática de ácidos grasos libres, 3) incremento en la remoción de partículas de LDL, 4) reducción del intercambio de colesterol y triglicéridos entre VLDL y HDL y 5) incremento de la producción de HDL y del transporte reverso de colesterol. (107)

El efecto principal de los fibratos es la reducción de las concentraciones de TG, hasta 70%, aunque con marcada variabilidad interindividual. Además, aumentan la concentración de C-HDL, reflejada en el incremento de la Apo A-1, mientras que los cambios en los niveles de C-LDL son variables. Aunque todos reducen la fracción más aterogénica de las LDL, las pequeñas y densas, la magnitud de los cambios depende del perfil lipídico basal y de la potencia relativa del fibrato.

Como monoterapia, los fibratos reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica tanto en prevención secundaria como en determinados grupos de prevención primaria (diabetes mellitus, C-HDL reducido). Además, reducen el riesgo microvascular (retinopatía, progresión de albuminuria). (108) Un metanálisis que evaluó pacientes con enfermedad cardiovascular previa (enfermedad coronaria y ACV) encontró un efecto beneficioso de los fibratos (gemfibrozil, bezafibrato, fenofibrato, clofibrato) en el resultado combinado de ACV e IAM no fatales y muerte vascular (RR 0,88; IC 95%: 0,83-0,94; 16.064 pacientes de 12 estudios) y recurrencia de IAM (RR 0,86, IC 95%: 0,80-0,93; 13.942 de 10 estudios), pero no fueron eficaces para reducir la mortalidad vascular o por todas las causas ni los ACV en su conjunto. En prevención primaria, incluyendo pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los pacientes tratados con fibratos (fenofibrato, etofibrato [no disponible en la Argentina], bezafibrato, gemfibrozil) tuvieron menor riesgo combinado de ACV e IAM no fatales y muerte cardiovascular (RR 0,84; IC 95%: 0,74-0,96; 16.135 pacientes de 6 estudios) y de IAM no fatal y muerte coronaria (RR 0,79; IC 95%: 0,68-0,92; 16.135 pacientes de 6 estudios), pero no hubo reducción de la mortalidad total. (109)

Sin embargo, en combinación con estatinas, la eficacia clínica de los fibratos no pudo ser

demonstrada, aunque se observaron beneficios clínicos con el agregado de fibratos en pacientes con dislipidemia aterogénica (concentraciones elevadas de TG y reducidas de C-HDL) a pesar del tratamiento con estatinas. (110)

La adición de un fibrato a pacientes bajo tratamiento con estatinas debe ser hecho con precaución por el potencial aumento de los efectos adversos con esta combinación. El fenofibrato y el ácido fenofibrato son los fibratos de elección cuando pensamos en combinar con estatinas. El gemfibrozil, dado que inhibe el metabolismo hepático de las estatinas, aumenta notablemente la posibilidad de efectos adversos musculares, por lo que estos fármacos nunca deben combinarse entre sí.

Cuando el paciente es portador de enfermedad renal avanzada, no deben combinarse estatinas con fibratos, por el riesgo aumentado de rhabdomiólisis que tienen estos pacientes al recibir dichas combinaciones.

Un nuevo agente relacionado, el pema fibrato, es el primero de una nueva clase de fármacos denominada “moduladores selectivos de los PPARs”. Se diferencia fundamentalmente de los fibratos por su actividad farmacológica, mayor potencia y selectividad y diferente perfil de unión a cofactores, y, especialmente, por el perfil de seguridad renal y hepático. El beneficio cardiovascular de este fármaco se evaluó en el estudio PROMINENT, en el cual se aleatorizaron cerca de 10.500 pacientes portadores de hipertrigliceridemia asociada a reducción de C-HDL (66,9% con enfermedad cardiovascular) a recibir 0,2 mg de pema fibrato 2 veces al día. (111) En este estudio, el pema fibrato no mostró reducir eventos cardiovasculares, a pesar de la reducción en la concentración de triglicéridos.

Ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos de la serie $\Omega 3$ están representados por tres compuestos principales: ácido alfa-linolénico (ALA), presente en semillas, y los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), de origen marino. Si bien su consumo puede incrementarse a través de modificaciones en la dieta, existen preparados farmacéuticos que contienen cantidades variables de los principios activos.

Los ácidos grasos omega 3 reducen los niveles de TG alrededor de 15%, dependiendo de la dosis utilizada. El efecto sobre el C-LDL varía con el compuesto analizado: es disminuido por el EPA y aumentado por el DHA, aunque en algunos estudios se vio que ambos produjeron modificaciones en la composición de la partícula hacia formas menos aterogénicas. El efecto sobre el C-HDL es bajo, si es que lo tienen, y es neutro sobre la proteína C-reactiva y la Lp(a).

Desde los estudios daneses de la década de 1950 hasta los primeros estudios realizados con preparados purificados de ácidos grasos omega 3 combinando EPA y DHA, la evidencia sugería que el aumento de la ingesta de ácidos grasos omega 3 de origen marino reducía el riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares, especialmente en el contexto de prevención secundaria, a expensas principalmente de una reducción en la muerte súbita cardíaca. (113) Sin embargo, varios estudios más recientes y los metanálisis posteriores que compararon la combinación de EPA y DHA vs. placebo fallaron en demostrar la eficacia de estos compuestos. Como ejemplo citamos al estudio STRENGTH, ensayo que fue suspendido tempranamente después que un análisis intermedio

revelara la baja probabilidad de obtener beneficios con ácidos grasos omega 3 combinados con estatinas en pacientes con dislipidemia y alto riesgo cardiovascular, junto con un aumento de los casos de fibrilación auricular y de problemas gastrointestinales en el grupo activo. (114)

A diferencia de la combinación de los ácidos grasos DHA y EPA, la utilización de EPA puro se asoció con una reducción del riesgo cardiovascular residual en el estudio JELIS. (115) El agregado de 1,8 gramos al día de EPA a pacientes con hipercolesterolemia tratados con estatinas redujo 19% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Más recientemente, se publicaron los resultados del ensayo multicéntrico REDUCE-IT, realizado en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus más otros factores de riesgo asociados, que estaban tratados con estatinas y que mostraban niveles de TG entre 135 y 499 mg/dL. (116) Entre los pacientes que recibieron 4 gramos al día de EPA, 17,2% tuvieron el punto final primario combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal (incluyendo IAM silente), ACV no fatal, revascularización coronaria o angina inestable, comparado con 22,0% de los pacientes en el grupo placebo (HR 0,75; IC 95%: 0,68-0,83). Al parecer, el efecto de EPA sobre los eventos no depende de la reducción de la concentración de TG plasmáticos, sino de cambios en la composición de los ácidos grasos de las membranas celulares, pero no se descarta que en el resultado del estudio haya contribuido un efecto deletéreo del aceite mineral utilizado como placebo.

El metanálisis más reciente, que incorporó estos últimos estudios, permite concluir que, al momento actual, la utilización de ácidos grasos omega 3 podrían reducir ligeramente los eventos coronarios (RR 0,91; IC 95%: 0,85-0,97) y la muerte coronaria (RR 0,90; IC 95%: 0,81-1,00), aunque con poco efecto, si lo hay, sobre la mortalidad y sobre los eventos cardiovasculares totales. (117)

Si bien el perfil de efectos adversos es bajo, cabe esperar un exceso de fibrilación auricular, ACV hemorrágico y una tendencia a episodios de sangrado gastrointestinal con el uso de estos compuestos, además de molestias gastrointestinales que llevan al abandono del tratamiento. Por otro lado, existe un pequeño incremento en la aparición de cáncer de próstata asociado al aumento de la ingesta de ácidos grasos omega 3 que también atenúa el pequeño beneficio sobre eventos cardiovasculares.

Finalmente, es importante considerar que la preparación de EPA purificado utilizado en el estudio REDUCE-IT no se comercializa a la fecha en la Argentina.

Nuevos fármacos

Estamos en un momento de enorme desarrollo de fármacos debido a que la enfermedad cardiovascular sigue siendo la causa más frecuente de morbilidad y debido a los grandes avances genéticos en el área de la lipidología. A continuación, se describen algunos ejemplos.

Inclisiran es un fragmento de ARN interferente, que inhibe la producción de PCSK9 y se administra en inyecciones semestrales. En los estudios ORION se redujo el C-LDL un 50% en pacientes con enfermedad cardiovascular y sin ella. (118) El estudio ORION-4 informará si la reducción del C-LDL con este fármaco se asociará con una reducción de eventos cardiovasculares. (119). Los efectos adversos más comunes estuvieron relacionados con el sitio de inyección y fueron leves; no hay efectos sobre la serie blanca, pero se ha informado trombocitopenia, aunque con menor frecuencia que con los oligonucleótidos antisentido más antiguos.

El *ácido bempedoico* reduce el C-LDL inhibiendo la ATP citrato liasa. Es una prodroga que requiere activación por una enzima que se encuentra solamente en el hígado y no hay droga activa en el músculo, lo que evita mialgias. El ácido bempedoico ha demostrado seguridad y eficacia fundamentalmente en los ensayos CLEAR. (120) Un reciente metanálisis mostró que el uso de ácido bempedoico se asoció con una reducción del C-LDL entre el 13 y 24%. También se redujeron los niveles de C-no HDL (entre 14 y 35%), Apo B (entre 9 y 17%) y proteína C-reactiva (entre 14 y 35%). (121) Los efectos lipídicos dependen de la terapia acompañante: es mayor cuando se usa como monoterapia o cuando se combina con ezetimibe, pero menor cuando se administra a pacientes que están recibiendo estatinas. Se ha informado el aumento del ácido úrico (y la aparición de gota), la creatinina y las enzimas hepáticas. El ácido bempedoico ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y la European Medicine Agency (EMA). La aprobación fue para pacientes con hipercolesterolemia familiar y/o enfermedad cardiovascular establecida que, a pesar del tratamiento convencional, requieren una reducción adicional del C-LDL. Está pendiente ser aprobado en los intolerantes a las estatinas en Estados Unidos, aunque ya fue aprobado con esa finalidad en Europa.

El estudio CLEAR OUTCOMES ha evaluado el uso del ácido bempedoico en 13 970 pacientes intolerantes a las estatinas (122). Si bien fue un estudio que incluyó principalmente pacientes en prevención secundaria, un 30% de la población no tenía antecedentes cardiovasculares. Menos de un cuarto de la población recibió concomitantemente dosis muy bajas de estatinas, mientras que el C-LDL basal fue de 139 mg/dL. El resultado principal del estudio mostró que el uso de ácido bempedoico, en comparación al placebo, se asoció con una reducción del punto final primario combinado (infarto no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, mortalidad cardiovascular y revascularización coronaria) del 32% (HR 0,87; IC95% 0,79-0,96).

El *evinacumab* es un anticuerpo monoclonal contra la proteína ANGPTL3. Dicha proteína interviene en el metabolismo lipídico a través de su función inhibitoria de la lipasa endotelial y la lipoproteína lipasa, con reduc-

ciones significativas en los niveles de TG y C-LDL. (123) Reduce el C-LDL independientemente del receptor, por lo cual se evaluó su utilidad en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, alcanzando una reducción del 50% en el nivel de C-LDL. (124) La FDA ya aprobó el evinacumab para dicho escenario clínico. Los efectos adversos comunicados son reacciones en el sitio de inyección, mialgias e infecciones del tracto urinario.

Lomitapide es un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTP). Dicho fármaco logra disminuir los niveles de C-LDL un 40-50%; sus los efectos adversos más relevantes son el incremento de grasa a nivel hepático e intestinal, con la consiguiente elevación de las transaminasas y la mala absorción intestinal, respectivamente. (125) Su utilidad queda fundamentalmente circunscripta para los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Pelacarsen es un oligonucleótido antisentido, de administración mensual y subcutánea, que inhibe la producción de Apo (a) y reduce en forma significativa (75%) los niveles de Lp(a) 75%. (126)

Volanesorsen es un oligonucleótido antisentido que interfiere al ARN mensajero e inhibe la producción de Apo C-III. Dos estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo fueron publicados recientemente. (127,128) El estudio APPROACH incluyó a 66 pacientes con síndrome de hiperquilomicronemia familiar y el estudio COMPASS reclutó a 113 sujetos con hipertrigliceridemias graves. En los datos publicados de estos estudios se informó una reducción de aproximadamente el 70-80% de las concentraciones de Apo C-III y TG. Como reacción adversa, potencialmente grave y que merece una consideración especial, se describe la potencial aparición de plaquetopenia, generalmente no grave y no asociada a eventos hemorrágicos de importancia.

Este compuesto, de aplicación subcutánea, se encuentra aprobado (como fármaco huérfano) por la Agencia Regulatoria Europea de Medicamentos (EMA) y por la agencia argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT]) para casos de hiperquilomicronemia familiar genéticamente confirmados, como medicamento de uso compasivo.

Poblaciones especiales

Adulto mayor

La población de adultos mayores está subrepresentada en los ensayos clínicos con estatinas. El metanálisis CTT, que analizó conjuntamente la evidencia disponible, demostró que el uso de estatinas redujo significativamente los eventos cardiovasculares independientemente de la edad. (9) Por otro lado, un subanálisis del estudio IMPROVE-IT mostró que el tratamiento con simvastatina-ezetimibe, en comparación con la monoterapia con simvastatina, se asoció a una reducción significativa del riesgo cardiovascular en los pacientes mayores de 75 años que habían tenido un síndrome coronario agudo reciente. (129) Es importante destacar que el subgrupo de pacientes con mayor beneficio fue el grupo etario mayor de 75 años. Un metanálisis que incluyó estudios aleatorizados que evaluaron el impacto de diferentes fármacos hipolipemiantes sobre los eventos cardiovasculares y que informaron los datos en la población mayor de 75 años, ha sido recientemente publicado. (130) El principal hallazgo del estudio fue que –por cada 1 mmol/L de C-LDL que descendió con el uso de los fármacos hipolipemiantes–, el riesgo cardiovascular disminuyó un 26%. Dicho beneficio cardiovascular fue similar al observado en los pacientes más jóvenes, e independientemente del fármaco hipolipemiante utilizado.

Sin embargo, si bien la evidencia sostiene la indicación de tratamientos para bajar el colesterol en la población de adultos mayores, al momento de decidir el inicio de una medicación hipolipemiante deberíamos considerar las comorbilidades, interacciones farmacológicas, la presencia de fragilidad y de deterioro cognitivo, la expectativa de vida y la aceptación del paciente.

Diabetes

Dado que esta población posee un riesgo cardiovascular elevado, la utilización de fármacos hipolipemiantes, especialmente las estatinas, parece obligatorio. El estudio CARDS, diseñado específicamente para evaluar una población con diabetes, demostró que la administración de atorvastatina 10 mg/día en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, redujo significativamente los eventos cardiovasculares mayores. (131) Un metanálisis que incluyó solo pacientes con diabetes (14 ensayos clínicos aleatorizados, 18.686 pacientes) demostró que la terapia con estatinas redujo 9% la mortalidad de cualquier causa y un 21% los eventos cardiovasculares mayores. (132) La reducción en términos porcentuales se observó de forma similar en los sujetos con eventos cardiovasculares previos o sin ellos. En los análisis de subgrupos de los estudios que compararon esquemas más intensivos de estatinas versus esquemas menos intensivos, la reducción de los eventos cardiovasculares fue mayor al utilizar estatinas de mayor potencia cuando fueron administradas en los pacientes con diabetes. (133,134)

Asimismo, un subanálisis del estudio IMPROVE-IT (4933 diabéticos) mostró que la combinación de simvastatina con ezetimibe, en comparación con la monoterapia con simvastatina, redujo significativamente los eventos cardiovasculares. (135) El beneficio fue marcadamente mayor en la población con diabetes en comparación con la población sin diabetes. Por otro lado, el análisis de subgrupos de los ensayos clínicos que evaluaron el agregado de inhibidores de PCSK9 en pacientes en prevención secundaria bajo tratamiento con estatinas demostró un beneficio significativo también en la población con diabetes. (136,137)

Finalmente, dado que el tipo de dislipidemia que puede observarse en el paciente con diabetes suele tener un patrón de partículas de C-LDL más pequeñas y densas, con un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, se recomienda considerar el C-no HDL y la Apo B como objetivos lipídicos adicionales.

Insuficiencia renal crónica

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). (138) El incremento del riesgo cardiovascular se observa, incluso, en las etapas tempranas de la enfermedad, y aumenta considerablemente al progresar el fallo renal. Los pacientes con ERC presentan un perfil lipídico aterogénico, con valores elevados de triglicéridos y cifras bajas de C-HDL. Si bien los valores de C-LDL no suelen estar marcadamente elevados, la “calidad” de dichas partículas lipídicas se modifica sustancialmente, predominando las más pequeñas y densas, con un mayor riesgo aterogénico. (139)

Los pacientes con ERC fueron generalmente excluidos de los ensayos clínicos. Como consecuencia, el impacto de la medicación hipolipemiente en esta población surge de análisis *post hoc*. Una excepción es el estudio SHARP, el cual mostró una reducción significativa de los eventos cardiovasculares con la combinación de simvastatina y ezetimibe en comparación con el placebo, en una población de pacientes con ERC. (94) Una revisión sistemática mostró que las estatinas disminuyen la muerte y los eventos cardiovasculares mayores un 20% en pacientes con ERC sin hemodiálisis. (140) Sin embargo, dos ensayos clínicos no pudieron demostrar el beneficio de las estatinas en los pacientes en hemodiálisis. (141,142)

Dada la poca evidencia actual que demuestre el beneficio cardiovascular del uso de fibratos en la ECR, y a pesar de que los pacientes pueden tener triglicéridos elevados, el manejo de las dislipidemias en ellos debe focalizarse en disminuir el riesgo cardiovascular, bajando el C-LDL con estatinas ± ezetimibe. Dado que las estatinas reducen el riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC, se indican en forma independiente de la presencia de dislipidemia. Si el paciente inicia terapia de sustitución renal, las estatinas deben continuar, pero no deben iniciarse en hemodiálisis ya que en esta etapa de la enfermedad es demasiado tarde para obtener beneficios con su uso.

Hipercolesterolemia familiar y pacientes con C-LDL muy elevado (>190 mg/dL)

Un reciente subanálisis del estudio WOSCOPS demostró que, en los pacientes en prevención primaria con un C-LDL basal ≥ 190 mg/dL, la administración de pravastatina en comparación con el placebo redujo el riesgo de eventos cardiovasculares mayores un 25% durante el seguimiento del ensayo original y disminuyó el riesgo de muerte cardiovascular y muerte de cualquier causa un 25% y 18%, respectivamente, en el seguimiento observacional posterior al estudio a 20 años. (143)

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar se consideran de alto o muy alto riesgo cardiovascular. Dado que los niveles de C-LDL en estos pacientes suelen ser muy elevados, en la mayoría de los casos es necesario combinar fármacos hipolipemiantes para disminuir el C-LDL y, en consecuencia, el riesgo cardiovascular. Las estatinas de alta intensidad han demostrado seguridad y eficacia en pacientes con hipercolesterolemia grave (muchos de ellos con hipercolesterolemia familiar). (144) Del mismo modo, los inhibidores de PCSK9 han demostrado eficacia y seguridad en esta población. (145)

Objetivos lipídicos e indicación de tratamiento farmacológico

Los ensayos clínicos aleatorizados que compararon estatinas contra placebo, o dosis altas vs. dosis bajas de estatinas, no guiaron el tratamiento basándose en “metas” de colesterol plasmático. Consecuentemente, algunos autores se mostraron a favor de la estrategia “Fire and Forget”, indicando estatinas en dosis fijas (esquemas evaluados en los ensayos), justificada por el respaldo de la evidencia, porque simplifican la administración de estatinas y porque fortalecía la indicación de estatinas de alta potencia. Establecer metas en prevención secundaria puede ocasionar, además, que muchos pacientes reciban incorrectamente dosis moderadas o bajas de estatinas si su C-LDL cumple con el objetivo terapéutico. Sin embargo, una asociación lineal entre los valores de C-LDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular fue informada sistemáticamente por múltiples estudios de aleatorización mendeliana, estudios epidemiológicos de cohorte y ensayos clínicos. Del mismo modo, al observar ciertos análisis secundarios de algunos ensayos clínicos y metanálisis, la evidencia muestra una relación directa entre los valores de C-LDL alcanzados y los eventos clínicos, sin encontrar un valor mínimo de colesterol C-LDL por debajo del cual el descenso de sus niveles no traiga aparejado un descenso del riesgo. Esto último se vuelve a observar (y con valores más bajos aún de C-LDL) en los últimos ensayos clínicos que agregaron fármacos no estatínicos a pacientes en prevención secundaria medicados con estatinas (ezetimibe e inhibidores de la PCSK9). La teoría de “cuanto más bajo mejor”, en cuanto a los niveles de C-LDL, termina imponiéndose.

Asimismo, un ensayo aleatorizado franco-coreano comparó dos estrategias (basadas en metas lipídicas) en pacientes con antecedentes cerebrovasculares. (146). Las estrategias daban libertad a los médicos tratantes en cuanto al tipo de medicación hipolipemiente. Los pacientes que alcanzaron la meta más exigente estuvieron más frecuentemente medicados con estatinas de alta intensidad o combinación de fármacos. El estudio determinó que seguir una estrategia en busca de una meta lipídica más exigente (C-LDL < 70 mg/dL), en comparación

con una estrategia en busca de una meta menos exigente (C-LDL 90-110 mg/dL), se asoció con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares.

Tal como sucede con el C-LDL no se diseñaron trabajos clínicos aleatorizados con el objetivo de buscar metas terapéuticas de C-no HDL. Sin embargo, varios estudios muestran que el C-no HDL fue un excelente marcador de partículas aterogénicas y mejor predictor de eventos vasculares en comparación con el C-LDL. (147,148)

En consecuencia, este Consenso establece objetivos o metas lipídicas acordes con el riesgo del paciente. Esto es, a mayor riesgo cardiovascular, metas lipídicas más exigentes.

Indicaciones de tratamiento y metas lipídicas recomendadas según el riesgo cardiovascular

Población	Tratamiento	Clase de recomendación	Nivel de C-LDL sugerido como meta (mg/dL)	Nivel de C-no HDL sugerido como meta (mg/dL)
Prevención secundaria				
Prevención secundaria de muy alto riesgo .	Estatinas de alta intensidad.	I A	<55 y 50% de reducción	<85
Antecedentes cardiovasculares con alguna de las siguientes características asociadas: -Diabetes. -Hipercolesterolemia familiar. -Síndrome isquémico agudo. -Recurrencia de eventos. -Enfermedad panvascular.	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica. Agregar inhibidores de iPCSK9 cuando, a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas y ezetimibe, el C-LDL persiste >70 mg/dL.	I A I A		
Prevención secundaria (sin las características citadas).	Estatinas de alta intensidad. Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica. Agregar iPCSK9 cuando, a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas y ezetimibe, el C-LDL persiste arriba de 100 mg/dL.	I A I A I A	<70 y 50% de reducción	<100
Prevención primaria				
Hipercolesterolemia familiar de alto riesgo .	Estatinas de alta intensidad.	I C	<70 y 50% de reducción	<100
Alguna de las siguientes características asociadas: -Ateromatosis subclínica. -Lp(a) >50 mg/dL -Diabetes. -Otros dos o más FR asociados (HTA, TBQ, obesidad, sexo masculino).	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica. Agregar iPCSK9 cuando, a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas y ezetimibe, el C-LDL persiste por encima de 100 mg/dL.	I C I C		
Hipercolesterolemia familiar de moderado riesgo. Sin las características de alto riesgo.	Estatinas de alta intensidad. Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica. Agregar iPCSK9 cuando, a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de estatinas y ezetimibe, el C-LDL persiste arriba de 130 mg/dL.	I C I C I C	<100 y 50% de reducción	<130
C-LDL >190 mg/dL (sin hipercolesterolemia familiar)	Estatinas de alta intensidad. Agregar ezetimibe cuando a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas no se cumple la meta lipídica.	I B I C	<100	<130
IRC moderada (TFG 30-59 mL/min/1,73 m ²) sin hemodiálisis	Estatinas de moderada/alta intensidad. Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica.	I B I B	<100	<130

(continúa)

(continuación)

IRC grave (TFG <30 mL/ min/1,73m ²) sin hemodiálisis	Estatinas de moderada/alta intensidad.	I B	<70	<100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica.	I B		
Diabético con 1 o más factores de riesgo asociados o daño de órgano blanco.	Estatinas de alta intensidad.	I A	<70	<100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica.	I B		
Diabético sin 1 factores de riesgo asociados o daño de órgano blanco.	Estatinas de moderada/alta intensidad	Ila A	<100	<130
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis de estatinas tolerada, no se cumple la meta lipídica.	Ila B		
Riesgo CV alto o muy alto por puntaje de riesgo.	Estatinas de moderada o alta intensidad.	I B	<70	<100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica.	Ila C		
Riesgo CV moderado por puntaje de riesgo con 1 o más FR o PCR >2 mg/L	Estatinas de moderada a alta intensidad.	Ila B	<100	<130
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica.	Ila C		
Ateromatosis subclínica: – Placa arterial detectada por ultrasonido – Puntaje de calcio coronario >percentil 75 o >100 unidades Agatston – Placa coronaria en angiotomografía	Estatinas de moderada a alta intensidad.	Ila C	<70 y 50% de reducción	<100
	Agregar ezetimibe cuando, a pesar de la máxima dosis tolerada de estatinas, no se cumple la meta lipídica.	Ila C		

Recomendaciones del manejo de pacientes con hipertrigliceridemia

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– En el paciente con hipertrigliceridemia leve a moderada se recomienda priorizar la disminución del C-LDL y el C-no HDL con estatinas/ezetimibe, según el riesgo cardiovascular.	I	C
– Ante la persistencia de TG elevados a pesar del tratamiento no farmacológico y farmacológico, es razonable asociar fibratos y/u omega 3, fundamentalmente ante pacientes con TG > 500 para disminuir el riesgo de pancreatitis.	I	C
– En pacientes con diabetes que, a pesar del tratamiento con estatinas ± ezetimibe, persisten con hipertrigliceridemia >200 mg/dL y HDLc <35 mg/dL, el uso de fenofibrato podría reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.	Ila	B
– En los casos de hipertrigliceridemia grave (>880 g/dL) se recomienda priorizar el uso de fibratos para reducir el riesgo de pancreatitis, derivar el paciente a un especialista en lípidos y asociar estatinas/ezetimibe cuando la condición clínica lo requiera.	I	B
– Se debe evitar la combinación de estatinas y gemfibrozil.	III	B

Lipoproteína (a)

El vínculo entre las concentraciones de Lp(a) y la enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, ACV y enfermedad vascular periférica) se ha descrito hace más de 2 décadas. Los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que las concentraciones de Lp(a) son causales independientes de ECV, más allá de los niveles de LDL, en todos los grupos étnicos. (149) La mayoría de la población tiene concentraciones de Lp(a) por debajo de 50 mg/dL, aunque 1 de cada 5 individuos tendrá valores superiores a esa cifra, lo que constituye la dislipidemia de causa genética más común. (150,151)

Analizando su composición se observa que es un tipo de lipoproteína de baja densidad, con la apoproteína B 100 unida covalentemente a la apoproteína (a) a través de un puente disulfuro. (152) La partícula de Lp(a) contiene apo(a) y apo B100 en una proporción molar de 1:1. Tiene <70 nm de diámetro y puede fluir libremente a través de la barrera endotelial. La cadena apo(a) contiene dominios ricos en cisteína conocidos como “kringles” (KIVy KV), que están relacionados con su funcionalidad. (153) Además, la apo(a) tiene una alta homología estructural con el plasminógeno, característica que podría explicar su vínculo con la aterosclerosis y el sistema de fibrinólisis. (154)

Los niveles séricos de Lp(a) están fuertemente determinados genéticamente, con escaso impacto en su concentración por factores como la edad, el sexo, dieta o ayuno, la inflamación o el estilo de vida. Más del 90% de la variabilidad en los niveles Lp(a) puede explicarse por el gen LPA (cromosoma 6q25.3), en particular los polimorfismos del Kringle IV tipo 2. (155)

La prevalencia de Lp(a) elevada es mayor en personas con HF heterocigota (HFHe). En los pacientes con HF, la Lp(a) elevada aumenta aún más el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se desconocen las causas de la asociación entre HFHe y el exceso de Lp(a). (156)

La medida de los niveles de Lp(a) puede realizarse en suero o plasma obtenido sin ayuno previo, a través de métodos inmunológicos como el ELISA, la nefelometría y la turbidimetría, este último el recomendable para laboratorios de rutina. La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) ha efectuado grandes esfuerzos para desarrollar métodos que empleen calibradores de amplio rango con trazabilidad al material de referencia internacional (WHO/ IFCC SRM-2B) y, particularmente, independientes de las isoformas del kringle IV tipo 2 y de la apo(a). De acuerdo con la metodología empleada, la unidad más apropiada para ser utilizada sería nmol/L. A su vez, es imprecisa la conversión de nmol/L a mg/dL y solo sería necesaria para corregir los valores de C-LDL por concentración de Lp(a). (157,158)

Mecanismos por los cuales genera el daño

- 1) Interfiere en la fibrinólisis, debido a la similitud estructural de la apo(a) con el plasminógeno; la Lp(a) compete con la unión de este a moléculas y células, lo cual altera la activación del plasminógeno, la generación de plasmina y la fibrinólisis. (159) Por otro lado, la Lp(a) también aumenta la trombosis mediada por factores tisulares. (160)
- 2) La Lp(a) también se une a los macrófagos mediante un receptor de alta afinidad que promueve la formación de células espumosas y el depósito de colesterol en las placas ateroscleróticas. (161)
- 3) Unión al endotelio y componentes de la matriz extracelular, generando disfunción endotelial. (162)
- 4) Aumento de la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1, lo que deriva en el reclutamiento de monocitos a la pared arterial y la unión a macrófagos, y esto promueve la formación de células espumosas y la localización de Lp(a) en placas ateroscleróticas. (163)

Opciones terapéuticas

Varios estudios de aleatorización mendeliana evidencian que la reducción farmacológica de la concentración de Lp(a) en aproximadamente 100 mg/dL debería reducir el riesgo de cardiopatía coronaria (muerte por cardiopatía coronaria o infarto de miocardio no mortal) en aproximadamente un 22a 25% en un ensayo aleatorizado de 3 a 5 años. (164)

En cuanto a la terapéutica para la reducción, la dieta y el ejercicio tienen muy poco impacto, y las opciones farmacológicas actuales son limitadas. Hasta la fecha, no sabemos si la reducción de los niveles de Lp(a) con una intervención farmacológica reduce los eventos vasculares. Un reciente metanálisis observó un aumento significativo en los valores de Lp(a) con el uso de **estatinas**, sin un claro impacto clínico de este aumento en el riesgo residual. (165) La niacina redujo la Lp(a) entre un 20 y un 25%. Sin embargo, los ensayos clínicos con estos agentes no mostraron una reducción de los episodios cardiovasculares. (166) A diferencia de la niacina, sí se ha demostrado que los inhibidores de PCSK9 reducen los niveles de Lp(a) y disminuyen los eventos cardiovasculares. (11,103) Sin embargo, es muy difícil atribuir el efecto a la reducción de Lp(a) cuando el C-LDL se redujo aproximadamente un 60% con estos fármacos. El mipomersen (en población con HF) y la féresis de Lp(a) podrían ser opciones para pacientes muy seleccionados. (167,168). Las terapias específicamente diseñadas para reducir los valores de Lp(a), como por ejemplo los oligonucleótidos antisentido que se unen selectivamente al ARNm que codifica la apolipoproteína (a), se encuentran actualmente en desarrollo. (125)

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda la medición de lipoproteína(a) al menos una vez en la vida.	I	C
– Se recomienda la optimización de todos los factores de riesgo en los pacientes con Lp(a) elevada.	I	C

Derivación a especialista

En los últimos años, y dada la complejidad creciente de la lipidología moderna, algunos autores han sugerido criterios para derivar a los pacientes a un especialista en lípidos. (169) Ciertas condiciones clínicas, valores lipídicos extremos o sospecha de enfermedades genéticas constituyen algunos ejemplos.

- Sospecha o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar o alguna otra dislipidemia genética.
- Hiper Lp(a) (>50 mg/dL o >120 nmol/L).
- Hipertrigliceridemia grave (>880 mg/dL).
- Alteraciones en los niveles de C-HDL. Concentraciones de C-HDL inferiores a 20 mg/dL o bien superiores a 100 mg/dL en hombres y a 113 mg/dL en mujeres.
- Hipocolesterolemia, pacientes sin tratamiento con concentraciones de C-LDL inferiores a 50 mg/dL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel W, Dawber T, Kagan A, Revostskie N, Stokes J. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease. Six-Year Follow-up. *Ann Int Med* 1961;50:33-50. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-55-1-33>
2. Ference B, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
3. Boren J, Chapman J, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313-30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
4. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793>
5. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, Boden WE, Chapman MJ, Cuchel M, et al. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2013;7:484-525. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2013.08.001>
6. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*. 1977;55:767-72. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.55.5.767>
7. 4.a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud de la República Argentina. Acceso: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/4ta-encuesta-nacional-de-factores-de-riesgo-2019-informe-definitivo>.
8. Vicens J, Perman G, Aliperti V, Masson W, Schargrodsky H, Pramparo P, y col. Análisis Del Descenso De Muertes Por Enfermedad Coronaria Entre 1995 Y 2010. Estudio IMPACThd Argentina. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*. 2019;76:92-100. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n2.22915>
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
10. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour M, Wiviott SD, Murphy SA. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
12. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>
13. Masson W, Lobo M, Manente D, Vitagliano L, Rostan M, Siniawski D, et al. Response to Statins in Cardiovascular Prevention: Hypo-Responders' Evaluation. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:34-41. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v82.i1.2882>
14. Orringer CE, Tokgozoglu L, Maki KC, Ray KK, Saseen JJ, Catapano AL. Transatlantic Lipid Guideline Divergence: Same Data But Different Interpretations. *J Am Heart Assoc*. 2020;9: e018189. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018189>
15. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, Ference BA. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1287-95. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3780>
16. Krauss RM Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:35-311
17. Julve J, Martín-Campos JM, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clin Chim Acta* 2016;455:134-48 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.004>
18. Miksztowicz V, Schreier L, McCoy M, Lucero D, Fassio E, Billheimer J, et al. Role of SN1 lipases on plasma lipids in metabolic syndrome and obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:669-75. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.303027>
19. Wu SA, Kersten S, Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32:48-61. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.11.005>
20. Watt MJ, Steinberg GR. Regulation and function of triacylglycerol lipases in cellular metabolism. *Biochem J* 2008;414:313-25. <https://doi.org/10.1042/BJ20080305>

21. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:431-8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179564>
22. Miller YI, Choi SH, Fang L, Tsimikas S. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis. *Subcell Biochem* 2010;51:229-51. https://doi.org/10.1007/978-90-481-8622-8_8
23. Chowaniec Z, Skoczynska A. Plasma lipid transfer proteins: The role of PLTP and CETP in atherogenesis. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:429-36. <https://doi.org/10.17219/acem/67968>
24. Rached FH, Chapman MJ, Kontush A. HDL particle subpopulations: Focus on biological function. *Biofactors* 2015;41:67-77. <https://doi.org/10.1002/biof.1202>
25. Pownall HJ, Rosales C, Gillard BK, Gotto AM Jr. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:712-23. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00538-z>
26. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;64:1006-33. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037>
27. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944-58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>
28. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology* 2019;51:131-41. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.09.062>
29. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020;294:46-61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005>
30. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502. <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>
31. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta* 2010;41:1774-80. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.07.034>
32. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013;310:2061-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280532>
33. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, Lloyd-Jones DM. Discordance Between Apolipoprotein B and LDL-Cholesterol in Young Adults Predicts Coronary Artery Calcification: The CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:193-201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.055>
34. Fonseca L, Paredes S, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol. *Lipids Health Dis* 2020;19:127. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01292-w>
35. Viney NJ, Yeang C, Yang X, Xia S, Witztum JL, Tsimikas S. Relationship between “LDL-C”, estimated true LDL-C, apolipoprotein B-100, and PCSK9 levels following lipoprotein(a) lowering with an antisense oligonucleotide. *J Clin Lipidol* 2018;12:702-10. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.02.014>
36. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull World Health Organ* 1970;43:891-915.
37. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17093. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.93>
38. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: The next frontier in CVD prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes* 2016;65:1767e78. <https://doi.org/10.2337/db16-0046>
39. Taghizadeh E, Esehani RJ, Sahebkar A, Parizadeh SM, Rostami D, Mirinezhad M, et al. Familial combined hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. *IUBMB Life*. 2019;71:1221-9. <https://doi.org/10.1002/iub.2073>
40. Tremblay K, Methot J, Brisson D, Gaudet D. Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2010.11.004>
41. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity* 2013;21:E439-E447. <https://doi.org/10.1002/oby.20135>
42. Vezza T, Canet F, de Marañón AM, Bañuls C, Rocha M, Víctor VM. Phytosterols: Nutritional Health Players in the Management of Obesity and Its Related Disorders. *Antioxidants (Basel)* 2020;9:1266. <https://doi.org/10.3390/antiox9121266>
43. Gylling H, Strandberg TE, Kovanen PT, Simonen P. Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration with Plant Stanol Esters to Reduce the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events at a Population Level: A Critical Discussion. *Nutrients*. 2020;12:2346. <https://doi.org/10.3390/nu12082346>
44. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Health Benefits of Dietary Fibre. *Nutrients* 2020;12:3209. <https://doi.org/10.3390/nu12103209>
45. Borges JH, Carter SJ, Bryan DR, Hunter GR. Exercise training and/or diet on reduction of intra-abdominal adipose tissue and risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2019;73:1063-8. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0318-4>
46. Estruch R, Ros E. The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:315-27. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09579-0>
47. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610033351401>
48. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5)

49. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811053391902>
50. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3)
51. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-X)
52. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan III A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061894>
53. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:1172-80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx566>
54. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>
55. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
56. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>
57. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45. <https://doi.org/10.1001/jama.294.19.2437>
58. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;82:438-45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.04.070>
59. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511163332001>
60. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22. <https://doi.org/10.1001/jama.279.20.1615>
61. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2998-3007. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2998>
62. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
63. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1155-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69472-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69472-5)
64. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>
65. Yusuf, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600176>
66. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1):CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>
67. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J* 2019;210:18-28. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.007>
68. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624890>
69. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C-60C. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.010>
70. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlöf B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389:2473-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)
71. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol* 2016; 35:1334-55. <https://doi.org/10.1037/hea0000416>
72. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10:739-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.05.002>
73. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
74. Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK, Leveille SG, Davis RB, Mittleman MA. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 2012;125:176-82. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.08.007>
75. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012;6:208-215. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>
76. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Int Med* 2013;158:526-34. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004>
77. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597-603. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.06.004>

78. de Denu S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24: 584e91. <https://doi.org/10.1592/phco.24.6.584.34738>
79. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007;120:706e12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.07.033>
80. Masson W, Lobo M, Masson G, Molinero G, Casciato P. Statin use in patients with elevated serum hepatic transaminases at baseline: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:1357-64. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.01.026>
81. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)
82. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.860>
83. Sehayek E. Genetic regulation of cholesterol absorption and plasma plant sterol levels: commonalities and differences. *J Lipid Res* 2003;44:2030-8. <https://doi.org/10.1194/jlr.R300008-JLR200>
84. Davis HR Jr, Tershakovec AM, Tomassini JE, Musliner T. Intestinal sterol transporters and cholesterol absorption inhibition. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:467-78. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32834c7c28>
85. Davis HR Jr, Lowe RS, Neff DR. Effects of ezetimibe on atherosclerosis in preclinical models. *Atherosclerosis* 2011;215:266-78. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.010>
86. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;223:251-61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016>
87. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Tershakovec AM, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1191-210. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.571239>
88. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis* 2005;4:16. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-4-16>
89. Zambrano T, Saavedra N, Lanaz F, Caamaño J, Salazar LA. Efficacy of ezetimibe is not related to NPC1L1 gene polymorphisms in a pilot study of Chilean hypercholesterolemic subjects. *Mol Diagn Ther* 2015;19:45-52. <https://doi.org/10.1007/s40291-014-0128-x>
90. Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, et al. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2015;240:482-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.004>
91. Farnier M, Averna M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe-simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63:547-59. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02022.x>
92. Reckless JP, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, Vandormael K, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe-simvastatin 10-40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int J Clin Pract* 2008;62:539-54. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01697.x>
93. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Molinero G, Masson G, et al. Role of non-statin lipid-lowering therapy in coronary atherosclerosis regression: a meta-analysis and meta-regression. *Lipids Health Dis* 2020; 19:111. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01297-5>
94. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)
95. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019; 140:992-1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>
96. Stroes E, Robinson JG, Raal FJ, Dufour R, Sullivan D, Kassahun H, et al. Consistent LDL-C response with evolocumab among patient subgroups in PROFICIO: A pooled analysis of 3146 patients from phase 3 studies. *Clin Cardiol* 2018;41:1328-35 <https://doi.org/10.1002/clc.23049>
97. McCullough PA, Ballantyne CM, Sanganalmath SK, Langslet G, Baum SJ, Shah PK, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in High-Risk Patients With Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from 5 Placebo-Controlled ODYSSEY Trials). *Am J Cardiol* 2018;121:940-48. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.12.040>
98. Henry RR, Müller-Wieland D, Taub PR, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Letierce A, et al. Effect of alirocumab on lipids and lipoproteins in individuals with metabolic syndrome without diabetes: Pooled data from 10 phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1632-41. <https://doi.org/10.1111/dom.13273>
99. Filippatos TD, Kei A, Rizos CV, Elisaf MS. Effects of PCSK9 Inhibitors on Other than Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lipid Variables. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23:3-12. <https://doi.org/10.1177/1074248417724868>
100. Toth PP, Descamps O, Genest J, Sattar N, Preiss D, Dent R, et al. Pooled Safety Analysis of Evolocumab in Over 6000 Patients From Double-Blind and Open-Label Extension Studies. *Circulation* 2017;135:1819-31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025233>
101. Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: an update of clinical data. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:611-21. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1620730>
102. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
103. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
104. Ross S, D'Mello M, Anand SS, Eikelboom J, Stewart AF, Samani NJ, et al. Effect of Bile Acid Sequestrants on the Risk of Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:618-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000952>
105. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>
106. Alder M, Bavishi A, Zumpf K, Peterson J, Stone NJ. A Meta-Analysis Assessing Additional LDL-C Reduction from Addition of a Bile Acid Sequestrant to Statin Therapy. *Am J Med* 2020;133:1322-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.056>

107. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.19.2088>
108. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60656-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60656-3)
109. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD009753. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009753.pub2>
110. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.020>
111. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM et al. Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *NEJM* 2022;387:1923-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
112. Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C, Aikawa M, Rasadi KA, Amarenco P, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARM α) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential. A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:71. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0864-7>
113. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000014682.14181.F2>
114. Nicholls SJ, Lincoff M, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:2268-80. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
115. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)
116. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
117. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;3:CD003177. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub5>
118. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
119. Brandts J, Ray KK. Clinical implications and outcomes of the ORION Phase III trials. *Future Cardiol*. 2021;17:769-77. <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0150>
120. Lekuona I, Pintó X. Clinical development of bempedoic acid: phase 2 and phase 3 clinical trials. *Clin Investig Arterioscler* 2021;33Suppl 1:58-64.
121. Masson W, Lobo M, Lavalle-Cobo A, Molinero G. Effect of Bempedoic Acid on atherogenic lipids and inflammation: A meta-analysis. *Clin Investig Arterioscler* 2021;33:117-26. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2021.06.001>
122. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023; disponible online. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
123. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:2307-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031049>
124. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
125. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0)
126. Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1576-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.051>
127. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019;381:531-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>
128. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty PM, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:264-75. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00046-2)
129. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019;4:846-54. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2306>
130. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:1637-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1)
131. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)
132. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)
133. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006;27:2323-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl220>
134. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-6. <https://doi.org/10.2337/dc05-2465>

135. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Pinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-82. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>
136. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618-28.
137. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30313-3)
138. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341-52. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.536>
139. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:29-40. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9402-z>
140. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD007784.41. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007784.pub2>
141. Wanner C, Krane V, März W, Mann JF, Ruf G, Ritz E, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353:238-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>
142. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360:1395-407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>
143. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, et al. LDL-cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of LDL-cholesterol levels of 190 mg/dL or above: Analyses from the WOSCOPS 5-year randomised trial and 20-year observational follow-up. *Circulation* 2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027966>
144. Stein EA, Amerena J, Ballantyne CM, Brice E, Farnier M, Guthrie RM, et al. Long-term efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2007;100:1387-96. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.06.029>
145. Li B, Hao PP, Zhang Y, Yin RH, Kong QZ, Cai XJ, et al. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody in adults with familial hypercholesterolemia. *Oncotarget*. 2017;8:30455-63. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10762>
146. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910355>
147. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:316-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.024>
148. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012; 110:1468-76. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.007>
149. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.10.1082>
150. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016; 57:1953-75. <https://doi.org/10.1194/jlr.R071233>
151. Erqou S. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-3. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1063>
152. Steyrer E, Durovic S, Frank S, et al. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase for lipoprotein (a) assembly. Structural integrity of low-density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *J Clin Invest* 1994;94:2330. <https://doi.org/10.1172/JCI117598>
153. Albers JJ, Kennedy H, Marcovina SM. Evidence that Lp[a] contains one molecule of apo[a] and one molecule of apoB: evaluation of amino acid analysis data. *J Lipid Res* 1996; 37:192. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)37647-1](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)37647-1)
154. Maranhão R, Carvalho P, Strunz C, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology, and clinical implications. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:76-84. <https://doi.org/10.5935/abc.20140101>
155. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992; 90:52. <https://doi.org/10.1172/JCI115855>
156. Trinder M, DeCastro ML, Aizi H, et al. Ascertainment Bias in the Association Between Elevated Lipoprotein(a) and Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2682. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.065>
157. Cegla J. Lp(a): When and how to measure it. *Annals of Clinical Biochemistry* 2021; 58:16-21. <https://doi.org/10.1177/0004563220968473>
158. Cegla J. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis* 2019;291: 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011>
159. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990;10:240. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.10.2.240>
160. Deb A, Caplice NM. Lipoprotein(a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 2004;27:258. <https://doi.org/10.1002/clc.4960270503>
161. Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, et al. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. *J Clin Invest* 1991;87:767. <https://doi.org/10.1172/JCI115079>
162. Schachinger V, Halle M, Minners J, et al. Lipoprotein(a) selectively impairs receptor-mediated endothelial vasodilator function of the human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:927. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00237-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00237-4)
163. Poon M, Zhang X, Dunsky KG, et al. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997;96:2514. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.8.2514>
164. Burgess. Association of LPA Variants with Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a) Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3: 619-27. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>
165. Tsimikas et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 2020;41:2275-84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>

166. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>
167. Leebmann J. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)- hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013;128:2567-76 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432>
168. Santos RD. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:689-99. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304549>
169. Sanchez-Chaparro MA, Perez-Martinez P, Ibarretxe D, Suarez-Tembra M, Valdivielso P. Criteria for referring patients to Spanish Atherosclerosis Society lipid units. *Clin Investig Arterioscler* 2019;31:26-30. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2019.01.002>

7. DIABETES MELLITUS

Coordinador: Hugo Sanabria

Grupo de redacción: Ezequiel Forte^{MTSAC}, Carolina Gómez Martín, Augusto Lavalle Cobo^{MTSAC}, Matías Re, Emiliano Salmeri^{MTSAC}

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más importantes a nivel global y uno de los factores de riesgo que mayor impacto presenta en la salud cardiovascular. Se estima una prevalencia de DM en la población de alrededor de un 9,3%, aunque en mayores de 65 años estos valores alcanzan un 19%. (1) El incremento de esta entidad en los últimos años genera una gran preocupación; se estima que, de continuar esta tendencia, para el año 2045, más de 700 millones de personas en el mundo presentarán DM. (2)

La prevalencia de DM, registrada por autoinforme en la 4.^a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, fue del 12,7% en el año 2018, observándose un incremento del 34% comparado con los registros de 2005. (3) Esta tendencia negativa podría explicarse, en parte, por el hecho de que la obesidad y el sobrepeso se encuentran también en permanente incremento (49% año 2005 y 61,6% año 2018).

Otros estudios epidemiológicos locales registraron resultados similares. La prevalencia de DM en la Ciudad de Buenos Aires resultó del 6,2% en una población con edad media de 44,6 años (estudio CARMELA) (4) y del 8,4% en la Ciudad de San Carlos de Bariloche (estudio CESCAS). (5) Otro dato relevante es el hecho de que una de cada cuatro personas con DM desconoce padecer la enfermedad, y, de los pacientes con diagnóstico, menos de la mitad presentan adecuado control glucémico. (6)

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad en las personas con DM. La prevalencia de ECV varía según la población y la edad, pero se estima alrededor del 30-40%; la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca son las complicaciones más frecuentes. (7) Las personas con DM tienen el doble de riesgo de presentar enfermedad cardiovascular y entre 2,5 y 5 veces mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. (8) Entre los pacientes con DM que acuden al consultorio de cardiología en la República Argentina, la prevalencia de enfermedad cardiovascular asciende a un 48,1% y la presencia de insuficiencia cardíaca al 27%. (9) Por otra parte, la DM sigue siendo la causa más frecuente de ingreso en diálisis y de amputaciones de etiología no traumática, así como también una de las causas más importantes de ceguera en adultos secundaria a retinopatía diabética.

Además, el costo médico derivado del cuidado de los pacientes con DM se incrementa 4 veces si existen complicaciones crónicas. (10) No menor es el hecho de que el resultado de hospitalizaciones por causa cardiovascular multiplica por 6 el costo provocado por internaciones por otras causas. (11)

Definición de diabetes mellitus

La DM es un trastorno metabólico crónico, caracterizado por la elevación de la glucemia y asociado con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, consecuencia de resistencia a la insulina, déficit de su secreción o ambos.

Cabe destacar que, más allá de la necesidad de colocar un punto de corte en un valor glucémico para la definición de la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular como otras complicaciones relacionadas con la DM es expresión de un conjunto de múltiples factores de un individuo que interacciona en un medioambiente. Este hecho implica que el diagnóstico y la progresión de la DM ocurre a lo largo de un “continuo” no necesariamente lineal, que involucra diferentes mecanismos celulares que incluyen alteraciones de la señalización de la insulina, cambios en el transporte de glucosa, disfunción de las células β -pancreáticas, así como también la desregulación de genes clave implicados en el estrés oxidativo y la inflamación, entre otros. (12) Estos cambios, en la mayoría de los casos, preceden en años al diagnóstico de DM.

Los criterios actualmente aceptados para el diagnóstico de DM es la presencia de uno de los tres siguientes (Tabla 1): (13)

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes

- Síntomas característicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) junto a una glucemia plasmática aislada ≥ 200 mg/dL.
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (posterior a un ayuno de 8 horas).
- Glucemia plasmática obtenida a las 2 horas de la ingestión de 75 g de glucosa anhidra disuelta en 375 mL de agua en el contexto de una prueba de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dL.
- Hemoglobina glucosilada A1c $\geq 6,5\%$ *

*La hemoglobina glucosilada es otro parámetro sugerido para el diagnóstico de diabetes. Sin embargo, en nuestro medio, la falta de estandarización de los métodos de medición dificulta muchas veces su utilización glucosilada como método diagnóstico.

En ausencia de hiperglucemia franca, estos criterios deben ser confirmados nuevamente repitiendo alguna de las determinaciones.

Existen individuos que presentan glucemias por encima de los valores normales pero que no llegan a los niveles sugeridos para el diagnóstico de DM. Dentro de esa categoría se diagnostica la glucemia de ayuno alterada (GAA) cuando las glucemias de ayuno se encuentran entre 100 mg/dL y 125 mg/dL y la intolerancia a la glucosa en aquellos individuos que, luego de la sobrecarga con 75 g de glucosa anhidra en 375 mL de agua (PTOG), evidencian glucemia basal menor de 126 mg/dL pero a las 2 horas estas se encuentra entre 140 mg/dL y 199 mg/dL (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de disglucemia

- Glucemia de ayuno alterada: glucemias de ayuno entre 100 mg/dL y 125 mg/dL.
- Intolerancia a la glucosa: glucemia de ayuno menor de 126 mg/dL pero a las 2 horas, luego de la sobrecarga con 75 g de glucosa anhidra en 375 mL de agua, se encuentra entre 140 mg/dL y 199 mg/dL.

Tanto la GAA como la intolerancia a la glucosa son, por un lado, factores de riesgo para el desarrollo de ECV y, por otro, conllevan un riesgo aumentado de desarrollo de DM (4% por año en GAA y 9% por año en intolerancia a la glucosa).

Pesquisa de diabetes mellitus

El diagnóstico temprano de algún grado de disglucemia es de fundamental importancia, ya que impacta en forma directa en el pronóstico del paciente y permite establecer medidas adecuadas con importantes implicancias clínicas. Dado que entre un 25 y un 50% de las personas con DM permanecen sin diagnóstico, es clave un adecuado tamizaje, en especial ante la presencia de factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad.

La pesquisa se debería considerar en toda persona adulta con un índice de masa corporal (IMC) igual a 25 kg/m² o mayor y que tenga uno o más factores de riesgo adicionales tales como: (14)

- Sedentarismo.
- Familiares de primer grado con DM.
- Etnias con mayor riesgo.
- Antecedentes de DM gestacional o recién nacidos con peso mayor de 4 kg.
- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mm Hg o con tratamiento establecido).
- HDL colesterol menor de 35 mg/dL y/o triglicéridos mayores de 250 mg/dL.
- Diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (mujeres).
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 5,7\%$, intolerancia a la glucosa o GAA en estudios anteriores.
- Otras condiciones clínicas asociadas a insulinoresistencia (obesidad grave, acantosis *nigricans*).
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En el resto de la población, la pesquisa de DM debería comenzar luego de los 45 años de edad. Si los resultados son normales, debería repetirse cada 3 años, pero se puede acortar el período de tiempo dependiendo de los resultados iniciales y del nivel de riesgo. Los estudios diagnósticos deberían ser la glucemia en ayunas o la PTOG con 75 g.

Finalmente, se enfatiza la importancia de la pesquisa rutinaria de DM ante la presencia de enfermedad cardiovascular o de insuficiencia cardíaca.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda realizar la pesquisa de DM en todo adulto mayor con sobrepeso u obesidad y factores de riesgo asociados o ante la presencia de ECV o insuficiencia cardíaca, utilizando glucosa plasmática en ayunas o PTOG.	I	B

Clasificación

La hiperglucemia es la característica común de todos los tipos de diabetes; sin embargo, la etiología, los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes, la evolución natural y el tratamiento varían en cada caso. (15)

1. Diabetes tipo 1 (incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta o LADA)
2. Diabetes tipo 2
3. Tipos específicos de diabetes
4. Diabetes mellitus gestacional

La diabetes tipo 1 (DM1) y la diabetes tipo 2 (DM2) son enfermedades heterogéneas en las que la presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente.

Diabetes tipo 1

No se dispone de datos precisos sobre las tendencias mundiales en la prevalencia e incidencia de DM1, pero se estima un aumento anual de 3-4%. (16)

La tasa de destrucción de las células β es rápida en algunos individuos y lenta en otros. (17) Entre el 70 y el 90% de las personas con DM1 al momento del diagnóstico presentan evidencia de un proceso inmunomediado con autoanticuerpos GAD65, IA-2 o ZnT8. (18) La patogenia específica en aquellos sin características inmunitarias no está clara, aunque algunos pueden tener formas monogénicas de diabetes.

La medición de los autoanticuerpos puede tener un papel importante cuando existe incertidumbre sobre si una persona tiene DM1 o DM2. Sin embargo, la decisión de utilizar insulina va a depender de la condición clínica y no de la presencia de dichos marcadores.

Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 representa entre el 90 y el 95% de la diabetes, con las proporciones más altas en los países de ingresos bajos y medios. Es un problema de salud global común y grave que ha evolucionado en asociación con rápidos cambios culturales, económicos y sociales, el envejecimiento de la población, la urbanización creciente y patrones de comportamiento poco saludables. Es más frecuente en adultos, pero también afecta a un número cada vez mayor de niños y adolescentes. (19)

En DM2, la hiperglucemia es consecuencia de grados variables de resistencia a la insulina provocada por una combinación de factores, como la predisposición genética, el sedentarismo, el sobrepeso y el exceso de tejido adiposo visceral. Pero además se requiere disfunción de las células β con déficit relativo de insulina para el desarrollo de DM2. (20-23)

Diversos factores aumentan el riesgo de desarrollar DM2, incluida la edad, la obesidad, los estilos de vida poco saludables y, en las mujeres, el antecedente de diabetes gestacional previa (DMG). La frecuencia de DM2 varía entre diferentes subgrupos raciales y étnicos, especialmente en personas jóvenes y de mediana edad. También se asocia a menudo con una fuerte predisposición familiar, probablemente genética, y con variables epigenéticas. (24)

Formas híbridas de diabetes

Los intentos de distinguir la DM1 de la DM2 entre los adultos han dado como resultado nuevas categorías y nomenclaturas de enfermedades propuestas, que incluyen diabetes LADA y DM2 propensa a la cetosis. (25) Durante muchos años se ha descrito una forma de diabetes inmunomediada de evolución lenta, con mayor frecuencia en adultos que presentan clínicamente lo que inicialmente se cree que es DM2, pero que tienen evidencia de autoanticuerpos pancreáticos GAD, IA-2 o ZnT8. Esta forma de diabetes a menudo se conoce como “diabetes autoinmune latente en adultos” (LADA). Este grupo de personas no requiere habitualmente tratamiento con insulina al momento del diagnóstico, pero progresa más rápidamente al reemplazo hormonal que las personas con DM2 típica. (26,27)

Se necesitan avances en la comprensión de las diversas vías y mecanismos etiopatológicos que conducen a la hiperglucemia y la diabetes, a fin de desarrollar sistemas de clasificación más nuevos. Si bien la DM1 clásica y la DM2 por lo general se pueden distinguir clínicamente, muchas personas con diabetes presentan características que dificultan la distinción entre ambas.

Tratamiento

Plan alimentario

Prevención o retraso de la DM2

Varios ensayos controlados aleatorizados importantes, como el estudio DPP, (28) el estudio finlandés (DPS) (29) y el estudio Da Qing (30), demuestran que el estilo de vida con un plan de alimentación individualizado reducido en calorías es muy eficaz para prevenir la DM2 y mejorar otros marcadores cardiometabólicos, como la presión arterial, los lípidos y la inflamación. (31) El DPP demostró que una intervención intensiva en el estilo de vida reduce la incidencia de DM en un 58% a los 3 años de seguimiento. Los dos objetivos principales de la intervención intensiva de estilo de vida en dicho estudio fueron lograr y mantener un mínimo de 7% de pérdida de peso y 150 minutos de actividad física por semana similar en intensidad a la caminata rápida.

La distribución de macronutrientes debe basarse en una evaluación individualizada de los patrones alimentarios, las preferencias y los objetivos metabólicos, (32) debido a que no existe un porcentaje ideal de calorías provenientes de carbohidratos, proteínas y grasas para prevenir la aparición de diabetes. Aumentar el consumo de alimentos saludables, en especial cereales integrales, legumbres, frutos secos, frutas y verduras y reducir alimentos procesados, se asocian con un menor riesgo de diabetes tipo 2. (36-38)

Diversos estudios observacionales también han demostrado que los patrones de alimentación vegetarianos o a base de vegetales (pueden incluir algunos productos animales) y los enfoques dietéticos para detener la hipertensión (DASH) están asociados con un menor riesgo de desarrollar DM2. (33-35)

Terapia nutricional en DM2

La terapia nutricional desempeña un papel fundamental en el tratamiento de la diabetes, y cada persona con diabetes debe participar activamente en la educación, el autocontrol y la planificación del tratamiento con su equipo de atención médica. Un plan de alimentación individualizado (39) se asocia con disminuciones absolutas de HbA1c de 1,0-1,9% para personas con diabetes tipo 1 y 0,3-2,0% para personas con diabetes tipo 2. (40)

Los objetivos de la terapia nutricional para adultos con diabetes son:

- **Promover alimentación saludable**, con variedad de alimentos ricos en nutrientes, en porciones apropiadas, para mejorar la salud general, alcanzar metas en peso corporal, control glucémico, de presión arterial y lípidos, de forma de retrasar o prevenir las complicaciones de la diabetes.
- Abordar **necesidades nutricionales individuales** basadas en preferencias personales y culturales, conocimientos de salud, acceso a alimentos saludables, disposición y capacidad para realizar cambios de comportamiento y barreras existentes para el cambio. (41)
- **Mantener el placer de comer** con mensajes positivos sobre la elección de alimentos y limitándolos solo cuando lo indique la evidencia científica.
- Brindar a la persona con diabetes las herramientas prácticas para desarrollar **planes de alimentación saludables** en lugar de centrarse en macronutrientes, micronutrientes o alimentos individuales.

Factores clave que son comunes entre los planes: enfatizar en minimizar los azúcares añadidos y refinados y elegir hidratos de carbono de absorción lenta y alimentos integrales en lugar de alimentos altamente procesados.

La reducción de la ingesta de carbohidratos para las personas con DM2 ha demostrado mejorar la glucemia y puede aplicarse en una variedad de planes de alimentación que satisfagan las necesidades y preferencias individuales. (39) Dado que los planes de alimentación bajos en carbohidratos generalmente presentan dificultades en el mantenimiento a largo plazo, es importante reevaluarlos e individualizarlos con regularidad, reconociendo que la insulina y otros medicamentos para la diabetes pueden necesitar ser ajustados para prevenir hipoglucemias.

El **método del plato** es un enfoque visual comúnmente utilizado para proporcionar una guía básica para la planificación de comidas. Es un gráfico simple que muestra una distribución de alimentos basada en una mitad del plato para las verduras sin almidón, 1/4 del plato para las proteínas y 1/4 del plato para los carbohidratos.

El conteo de carbohidratos es una herramienta más avanzada, que ayuda a planificar y realizar un seguimiento de la cantidad de carbohidratos que se consumen en las comidas y es el método de elección para DM1 y DM2 que requieren múltiples dosis de insulina porque permite optimizar e individualizar la administración de las insulinas prandiales.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
- El plan de alimentación del paciente con DM debe ser individualizado, con reducción calórica en aquellos con exceso de peso corporal.	I	A
- Se deben indicar hidratos de carbono de absorción lenta, restricción de grasas saturadas, proporciones adecuadas de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas y proteínas acorde con la función renal.	I	B

Actividad física

La actividad física retrasa la evolución de la intolerancia a la glucosa a la DM2 así como también la aparición de sus complicaciones. El ejercicio aeróbico y de fuerza mejoran la acción de la insulina, el control glucémico, los niveles de lípidos y la presión arterial. Los ensayos clínicos en adultos con DM han proporcionado evidencia del impacto sobre la reducción de la HbA1c del entrenamiento y de un beneficio aditivo del ejercicio combinado aeróbico y de fuerza. El ejercicio aeróbico estructurado y el ejercicio de fuerza reducen la HbA1c en aproximadamente 0,6% en pacientes con DM.

Una mayor cantidad de tiempo sedentario se asocia con un aumento de la mortalidad y la morbilidad. En personas con (o en) riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, el tiempo sedentario prolongado también se asocia con un control glucémico más deficiente y un riesgo metabólico aumentado. (42)

Si bien el entrenamiento con ejercicio estructurado se asoció con una reducción más pronunciada de la HbA1c en comparación con los consejos de actividad física, (43) promover el aumento de la actividad física en cualquier nivel es beneficioso; incluso un incremento adicional de 1000 pasos por día aporta beneficios y puede ser una adecuada estrategia inicial para los pacientes. Por otro lado, los pacientes con disglucemia o DM deberían hacer dos sesiones por semana de ejercicios de fuerza.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda realizar actividad física de moderada a alta intensidad, en particular una combinación de ejercicio aeróbico y de fuerza, mayor de 150 min/semana para la prevención y el control de la DM.	I	A
– Los pacientes con diabetes deben reducir el tiempo diario que pasan en un comportamiento sedentario.	I	B

Objetivos glucémicos

Un metanálisis de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT, que compararon los efectos de un tratamiento intensivo de la glucemia versus un tratamiento estándar, sugirió que en DM2, una reducción de HbA1c 1% se asocia con una reducción del riesgo relativo del 15% en infarto de miocardio (IM) no fatal, sin efectos beneficiosos sobre el accidente cerebrovascular, muerte CV o de cualquier causa u hospitalización por IC. (44-45) El control intensivo de glucosa resultó beneficioso para la reducción de eventos CV en pacientes con DM de corta duración, menor HbA1c al inicio del estudio y sin ECV previa. Los estudios DCCT / EDIC en DM1 y UKPDS en DM2 mostraron que es necesario un seguimiento prolongado para observar un efecto beneficioso sobre las complicaciones macrovasculares, y que el control de la glucemia en los primeros años después del diagnóstico se asocia con beneficios CV a largo plazo (efecto legado). (46)

Un objetivo de HbA1c <7% y aun <6,5% reduce otras complicaciones relacionadas con la diabetes como nefropatía y retinopatía, mientras que la evidencia de un objetivo específico de HbA1c para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares es menos claro. Sin embargo, los objetivos de HbA1c deben ser individualizados, con metas más estrictas <6,5% en pacientes más jóvenes, con DM de corta duración y sin comorbilidades significativas, siempre que se eviten hipoglucemias significativas. Objetivos de HbA1c menos estrictos, por ejemplo <8-8,5%, pueden ser adecuados para pacientes de edad avanzada con diabetes de larga duración, múltiples complicaciones y/o comorbilidades y riesgo aumentado de hipoglucemias. (47)

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda individualizar objetivos de control glucémico de acuerdo con el riesgo de hipoglucemias.	I	A
– Se sugiere un objetivo de A1c menor del 7% minimizando el riesgo de hipoglucemias.	I	A
– Se sugiere A1c menor de 6,5% siempre que se evite la utilización de fármacos con riesgo de hipoglucemias.	I	B

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la DM2 experimentó a lo largo de su evolución varios puntos de conflicto con la esfera CV. Los potenciales efectos adversos CV de algunos fármacos para el control glucémico motivaron a las agencias regulatorias, en el año 2008, a solicitar estudios de seguridad CV para la aprobación de nuevos tratamientos. De allí en más hemos sido testigos de un cuerpo de evidencia con gran impacto en los esquemas actuales de tratamiento. Sin embargo, pese a no contar con estudios de seguridad CV para grupos farmacológicos previamente aprobados, estos continúan siendo importantes a la hora de alcanzar un adecuado control metabólico.

Biguanidas: actualmente la única disponible es la metformina con un mecanismo de acción complejo con efectos a nivel hepático, intestinal y muscular (48) que permiten una reducción de los niveles de glucosa en parte al mejorar la sensibilidad a la insulina. Si bien desde hace muchos años es un pilar indiscutible del tratamiento antidiabético, curiosamente la evidencia sobre su potencial efecto positivo a nivel CV proviene mayoritariamente de estudios observacionales y de un subgrupo de 342 pacientes con obesidad del estudio UKPDS en los que se evidenció reducción significativa de infarto agudo de miocardio (IAM) y de mortalidad por cualquier causa, relacionada con DM. (49) Los efectos metabólicos positivos, la seguridad CV, el bajo riesgo de hipoglucemia y su bajo costo apoyan el uso de metformina como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes con DM2.

Sulfonilureas (SU): su efecto hipoglucemiante deriva de la estimulación de liberación de insulina a partir del bloqueo de los canales de potasio en las células β . Este grupo está conformado por fármacos como glibenclamida, glimepirida, glipizida y gliclazida; las dos últimas presentan un menor riesgo de hipoglucemia y al no presentar metabolitos activos pueden ser utilizadas con tasas de filtrado glomerular más bajas. (50) Si bien años atrás existió controversia sobre la seguridad CV de las SU por atribuírseles, en varios estudios observacionales, efectos proarrítmicos, incremento del área de infarto y mayor tasa de eventos isquémicos, (51) el UKPDS primero, diversos metanálisis y recientemente el estudio CAROLINA (52) (en el que se comparó glimepirida con un inhibidor DPP-4) demostraron que estos fármacos parecen ser seguros desde el punto de vista CV. (53) Por su efecto hipoglucemiante y su bajo costo, este grupo farmacológico continúa siendo una opción terapéutica en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemia en los cuales es necesario alcanzar un mejor control metabólico. A la hora de seleccionar un agente de este grupo se sugiere evitar el uso de glibenclamida por su mayor riesgo de hipoglucemia.

Tiazolindinedionas: otro de los grupos en torno a los cuales existe gran controversia por su impacto CV son las tiazolindinedionas, de las cuales la pioglitazona y la rosiglitazona son sus principales exponentes. Se caracterizan por estimular los receptores PPAR gamma que intervienen en el metabolismo glucémico teniendo además efectos a nivel lipídico, en el tejido adiposo, en la función endotelial así como también efectos antiinflamatorios. (54) En 2007 dos metanálisis cuestionaron severamente la seguridad de las glitazonas después que se asoció a la rosiglitazona con un incremento en la incidencia de IAM y una tendencia al aumento de la mortalidad CV. (55,56) Posteriormente, en el estudio RECORD, el agregado de rosiglitazona al tratamiento antidiabético en pacientes con DM2 no se asoció a un incremento de la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, pero evidenció un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y fracturas. (57) En lo que respecta a pioglitazona, el estudio PROactive fue neutro con respecto al primario (combinado de muerte de causa CV, IAM no fatal, ACV no fatal, revascularización y amputaciones) pero, sin embargo, se evidenció reducción del combinado secundario de muerte por cualquier causa, IAM no fatal y ACV no fatal. (58) En otro estudio, esta vez en pacientes con ACV sin DM2, pero con insulinoresistencia, pioglitazona se asoció a reducción del combinado de ACV no fatal e IAM comparado con placebo. (59) Por último, en otro metanálisis que incluyó 12.026 pacientes con insulinoresistencia, prediabetes y DM2, se observó que el uso de pioglitazona se asoció a una reducción de eventos cardiovasculares mayores del 17% en pacientes con DM2 (RR 0,83; IC 95%: 0,72-0,97) pero a un incremento del riesgo de IC (RR 1,32; IC 95%: 1,14-1,54) y edemas (RR 1,63 IC 95%: 1,52-1,75). (60) De todo lo anterior se desprende que, si bien algunos pacientes podrían beneficiarse con el uso de este grupo, no debe utilizarse en aquellos con riesgo de desarrollar IC. (61)

Inhibidores DPP-4: el mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa-4 a partir de lo cual se inhibe la degradación de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) endógeno. El efecto sobre el control glucémico es modesto, pero sin riesgo de hipoglucemias, a la vez que no presenta efectos adversos ni interacciones medicamentosas de relevancia. Los primeros resultados de los estudios de seguridad CV provienen de este grupo farmacológico. Los estudios SAVOR-TIMI 53, (62) TECOS, (63) EXAMINE (64) y CARMELINA (65) evaluaron la seguridad CV de saxagliptina, sitagliptina, alogliptina y linagliptina, respectivamente, en más de 40 000 pacientes con DM2 con diferente riesgo CV. Si bien no demostraron beneficios CV, evidenciaron ser seguros (no inferioridad) con respecto a placebo en términos de MACE, mortalidad por cualquier causa o mortalidad CV. Solo cabe mencionar un aumento del riesgo de internaciones por IC (HR 1,27; IC 95%: 1,07-1,51; $p = 0,007$) observado con el uso de saxagliptina especialmente entre aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca y/o insuficiencia renal previa. Pese a no demostrar beneficio cardiovascular, este grupo farmacológico permite alcanzar un mejor control metabólico con un buen perfil de seguridad, lo cual facilita su utilización en pacientes añosos, frágiles o con un alto riesgo de hipoglucemia.

Fármacos con beneficio CV demostrado

En los estudios de seguridad cardiovascular, dos grupos farmacológicos, iSGLT2 y los arGLP-1, demostraron no solo ser seguros desde el punto de vista CV, sino que su uso se asoció a reducción de eventos CV; incluso, en algunos grupos de riesgo, la reducción se extendió a la mortalidad.

Inhibidores del cotransportador SGLT2: su efecto antidiabético se debe a la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 ubicado en el segmento contorneado del túbulo proximal, el cual es responsable de la absorción del 90% de la glucosa excretada, generando glucosuria y un aumento de la natriuresis. Estos efectos permiten la reducción de glucosa sin riesgo de hipoglucemia así como también cierto impacto en el peso corporal como en la presión arterial. El primer estudio de seguridad cardiovascular de este grupo fue el estudio EMPAREG OUTCOME que evaluó empagliflozina. (66) En una población de pacientes con DM2 y enfermedad CV establecida, el tratamiento con empagliflozina se asoció a una disminución significativa de MACE (combinado de muerte CV, IAM no fatal y ACV no fatal) del 14% (HR 0,86; IC 95%: 0,74-0,99), muerte CV del 38% (HR 0,62; IC 95%: 0,49-0,77), muerte por cualquier causa del 32% (HR 0,68; IC 95%: 0,57-0,82) y de las internaciones por IC de 35% (IC 95%: 0,50-0,85). También se evaluaron objetivos renales: la empagliflozina presentó menor incidencia de insuficiencia renal (IR) aguda que placebo. Canagliflozina fue evaluada en el CANVAS Program (67) incluyendo 60% de pacientes con DM2 y ECV. Se observó un descenso significativo de MACE del 14% (HR 0,86; IC 95%: 0,75-0,97) sin impacto en mortalidad CV o total. Se observó, sin embargo, un aumento significativo del 3 cada 1000 personas-año en la tasa de amputaciones de miembros inferiores en el grupo de tratamiento activo. Posteriormente, el estudio CREDENCE (68) en una población de pacientes con DM2 e insuficiencia renal crónica (IRC) confirmó los efectos CV y renales positivos de la molécula, sin aumentar la tasa de amputaciones. El estudio DECLARE (69) comparó dapagliflozina vs. placebo en una población que incluyó un 60% de pacientes sin antecedentes de ECV. Dapagliflozina demostró ser no inferior con respecto a MACE (HR 0,93; IC 95%: 0,84-1,03) y se observó superioridad en el objetivo coprimario evaluado de internación por IC o muerte CV (HR 0,83; IC 95%: 0,73-0,95; $p = 0,005$) a expensas del descenso de internaciones por IC del 27%. Ertugliflozina, en el estudio VERTIS, (70) incluyó una población similar a la evaluada en el estudio de empagliflozina, pero a diferencia de este último solo se observó superioridad estadística en la reducción de internaciones por IC, 30% (HR 0,70; IC 95%: 0,54-0,90). Sotagliflozina, un inhibidor dual SGLT-1/SGLT-2, evaluó pacientes con DM2 y muy alto riesgo CV en dos estudios, SCORED (DM2 + IRC) (71) y SOLOIST-WHF (DM2 + internación reciente por IC). (72) En el primero de ellos se evidenció una reducción del 26% (HR 0,74; IC 95%: 0,63-0,88) en el objetivo combinado de muerte CV, internación por IC y visita urgente al Servicio de Emergencias por IC y un 16% en la incidencia de MACE (HR 0,84; IC 95%: 0,72-0,99). En el segundo de los estudios, durante 9 meses de seguimiento, el uso de sotagliflozina se asoció a una reducción de un 33% (IC 95%: 0,52-0,85) del mismo objetivo combinado primario. En resumen, este grupo farmacológico demostró reducción de eventos CV y renales cuando se añade a la terapia convencional para el tratamiento de los pacientes con DM2 con alto y muy alto riesgo CV. La reducción del riesgo de internaciones por IC fue consistente con todos los fármacos del grupo y con las diferentes poblaciones evaluadas, lo que llevó a expandir su uso al tratamiento de pacientes con IC con o sin DM2.

Agonistas del receptor GLP-1: este grupo de fármacos generan su efecto antidiabético aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la de glucagón a través de la estimulación de receptores de GLP-1 a partir de un mecanismo dependiente de la glucosa, lo cual se traduce en un bajo riesgo de hipoglucemia. Presentan mayor potencia que los inhibidores sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en términos de reducción de HbA1c y un mayor impacto en el descenso del peso corporal. A diferencia de los iSGLT2, los resultados de los estudios de seguridad CV fueron más heterogéneos, en parte por los diferentes diseños de los estudios, pero además por tratarse de moléculas con estructuras farmacológicas diferentes. Entre las moléculas derivadas de la exendina se encuentran lixisenatida, exenatida y efpeglenatida. El estudio ELIXA (73) incluyó pacientes con síndrome coronario agudo en los 180 días previos demostrando no inferioridad de lixisenatide en términos de un MACE ampliado. Similares resultados se observaron en el estudio EXSCEL (Exenatide), (74) también en una población compuesta en su mayoría por pacientes con ECV. Diferentes resultados se observaron en el estudio AMPLITUD-O (efpeglenatida), el cual incluyó pacientes con DM2 y ECV o IRC seguidos durante 1,8 años. (75) Se observó con efpeglenatida una reducción de MACE del 27% (HR 0,73; IC 95%: 0,58-0,92) al igual que una reducción en el compuesto renal. Mayor consistencia en los resultados se observó con los agonistas de GLP-1 con mayor homología al GLP-1 humano. El estudio LEADER aleatorizó, en una población de pacientes con DM2 y predominantemente con ECV previa (81%), liraglutida vs. placebo. (76) A diferencia de los estudios anteriormente mencionados se evidenció, luego de 3,1 años de seguimiento, superioridad de liraglutida en términos de reducción de MACE (13%), muerte CV (22%) y muerte por cualquier causa (15%), retardando además la progresión de enfermedad renal. En el mismo sentido y en una población de características similares, en el estudio SUSTAIN-6, que evaluó semaglutida (una dosis semanal), se evidenció una reducción en el riesgo de MACE y de MACE ampliado (MACE + revascularización coronaria o periférica, internaciones por angina inestable o IC) en un 26%, principalmente a expensas de un 39% de reducción de ACV no fatal y de la incidencia de revascularizaciones en un 35%. Al igual que en el estudio anterior, el beneficio también se extendió a los objetivos renales. (77) Por su parte, en el estudio HARMONY,

el uso de albiglutida administrado en forma semanal disminuyó significativamente MACE, MACE ampliado con revascularización y la incidencia de IAM, sin observarse reducción significativa de ACV, mortalidad total ni CV. (78) Semaglutida en su formulación no inyectable (oral) fue evaluada en el estudio PIONEER-6. (79) A diferencia de la formulación subcutánea, demostró ser segura (no inferior) pero no alcanzó superioridad, aunque el estudio no fue diseñado para tal fin. Finalmente, el estudio REWIND en el que se evaluó dulaglutida incluyó en su mayoría pacientes sin enfermedad cardiovascular (69%) y mostró una reducción de MACE del 12% (HR 0,88; IC 95%: 0,79-0,99). En los puntos individuales se evidenció reducción de ACV no fatal del 24% sin impacto en mortalidad CV ni total. (80) En síntesis, podemos afirmar que ciertas moléculas de este grupo se asociaron a reducción de MACE y mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y a reducción de MACE en pacientes sin ECV previa. Por otro lado, si bien el impacto en *puntos finales* renales es inferior al observado con el uso de iSGLT2, también se observó beneficio especialmente en reducción y progresión de albuminuria. Es importante resaltar que el uso de antagonistas de los receptores de GLP-1 se asocia a mayor pérdida de peso y reducción de HbA1c que el resto de los fármacos antidiabéticos, junto con reducción de TA y cambios a nivel lipídico y efectos antiinflamatorios indirectos (a nivel intestinal) y directos (pared vascular) que contribuirán al beneficio cardiovascular observado en los estudios.

Fármacos con beneficio cardiovascular demostrado sin metformina

Si bien la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios de seguridad cardiovascular recibían metformina, dado el gran número de personas incluidas, el subgrupo de pacientes que recibió iSGLT2 o arGLP-1 sin metformina no fue menor (incluso muy superior al número de pacientes que ingresaron en el estudio UKPDS 34. Varios análisis *post hoc* que evaluaron este subgrupo en distintos estudios e incluso en dos metanálisis evidenciaron que persistía el beneficio cardiovascular independiente de la terapia de base con metformina. (81-84)

Insulina

El reemplazo hormonal con insulina es, a pesar de los avances en el tratamiento farmacológico, una estrategia para el control de la hiperglucemia de uso frecuente en DM2 ante el fracaso de otros antidiabéticos. Algunos estudios observacionales cuestionan el impacto cardiovascular de la insulino terapia. Sin embargo, los resultados del estudio ORIGIN realizado con insulina glargina U100 utilizada para conseguir niveles normales de glucosa plasmática en ayunas vs. placebo en pacientes con DM2 en un seguimiento a más de 6 años se asociaron a un efecto neutro sobre los eventos cardiovasculares (85) respaldando la seguridad cardiovascular de la insulino terapia.

En la Tabla 3 se resumen posologías, contraindicaciones y efectos adversos de los diferentes grupos farmacológicos utilizados en DM2.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida, independientemente del control metabólico, se recomienda el uso de iSGLT2 con beneficio cardiovascular demostrado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.	I	A
– En pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida, independientemente del control metabólico, se recomienda el uso de arGLP-1 con beneficio cardiovascular demostrado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.	I	A
– En pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca se recomienda el uso de iSGLT2 con beneficio cardiovascular demostrado.	I	A
– En caso de utilizar sulfonilureas, se desaconseja la utilización glibenclamida para el tratamiento de la hiperglucemia del paciente con DM2.	III	A
– En pacientes con DM2 y alto riesgo de desarrollar IC se desaconseja el uso de saxagliptina.	III	B
– En pacientes con DM2 con riesgo de desarrollar IC se desaconseja el uso de tiazolidinedionas.	III	A

Tabla 3. Fármacos antidiabéticos, dosificación y precauciones

Fármaco	Posología	Dosis Máxima	Ajuste según función renal	Contraindicaciones	Efectos adversos
Metformina	1-3 veces por día	2000-2500 mg/d	ClCr 30-45 mL/min No usar: ClCr < 30 mL/min	ClCr < 30 mL/min Complicaciones agudas: IC, sepsis, insuficiencia hepática	Gastrointestinales, acidosis láctica, evaluar déficit vitamina B ₁₂
Pioglitazona	1 vez por día	45 mg/d	No requiere ajuste	Absoluta: IC, embarazo y lactancia, hepatopatía activa, transaminasas × 3 Relativa: edemas, osteoporosis y/o antecedentes de fracturas	Aumento de peso, edemas, anemia, aumento riesgo de fracturas
Gliclazida	1-2 veces por día	120 mg/d	Precaución ClCr < 60 mL/min	DM1, ClCr < 30 mL/min, embarazo y lactancia	Hipoglucemia, aumento de peso
Sitagliptina	1 vez por día	100 mg/d	ClCr 30-50 mL/min: 50 mg/día ClCr: < 30 mL/min 25 mg/día	Alcoholismo Insuficiencia hepática	Raros, cefaleas, constipación, mareos, reacciones cutáneas, dolores articulares
Vildagliptina	2 veces por día	50 mg	ClCr < 50 mL/min: 50 mg/día	Embarazo y lactancia	
Saxagliptina	1 vez por día	5 mg/d	ClCr < 50 mL/min: 2,5 mg/día		Saxagliptina: riesgo de IC
Linagliptina	1 vez por día	5 mg/d	No se ajusta		
Teneligliptina	1 vez por día	20 mg/d	No se ajusta		Teneligliptina: prolongación de QT
Liraglutida	1 vez por día (SC)	1,8 mg/día	No se ajusta No dar ClCr < 15 mL/min	Gastroparesia grave Antecedentes de pancreatitis	Más frecuentes al inicio Náuseas
Dulaglutida	1 vez por semana (SC)	1,5 mg/semana	No se ajusta No dar ClCr < 15 mL/min	Antecedentes de carcinoma medular de tiroides	Vómitos Diarrea
Semaglutida	1 vez por semana (SC)	1 mg/semana	No se ajusta No dar ClCr < 15 mL/min	Embarazo y lactancia	
Empagliflozina	1 vez por día	25 mg/día	No se ajusta No dar ClCr < 30 mL/min	Insuficiencia renal terminal Isquemia crítica de miembros inferiores Embarazo y lactancia	Infecciones genito-urinarias (vulvovaginitis, balanopostitis), disuria, poliaquiuria, hipotensión ortostática
Dapagliflozina	1 vez por día	10 mg/día	No se ajusta No dar ClCr < 30 mL/min	Precaución en pacientes con infecciones genitourinarias reiteradas	
Canagliflozina	1 vez por día	300 mg/día	ClCr 45-60: 100 mg/día No dar ClCr < 30 mL/min		

Cirugía metabólica

Se entiende por cirugía metabólica toda intervención quirúrgica realizada en el tubo digestivo con el objeto de conseguir mejoría o remisión de la DM y reducción del riesgo cardiometabólico. Tradicionalmente se enfoca en relación con el índice de masa corporal entre 30 y 35 kg/m² dado que, para cifras mayores, la indicación y beneficio se expresa en relación con la cirugía bariátrica propiamente dicha. Dentro del subgrupo de pacientes que clasifican para ingresar en el programa quirúrgico de la DM, múltiples trabajos han mostrado beneficio en materia de control. De ellos se desprende que la tasa de remisión de la enfermedad observada oscila entre el 39 y el 90%, permaneciendo en todos los casos por encima del grupo control destinado a tratamiento médico optimizado. (86) En el seguimiento a largo plazo, la evidencia también demuestra la consistencia de la intervención. En efecto, un trabajo con seguimiento a 8 años demostró disminución significativa en el grupo quirúrgico en relación con el grupo en tratamiento médico del punto final primario combinado de MACE, primer evento coronario, primer evento cerebrovascular, IC, fibrilación auricular (FA), nefropatía y muerte de cualquier causa. Asimismo, este trabajo muestra mejoría significativa en forma independiente de cada uno de los elementos que integran este combinado. (87) En un seguimiento a 10 años, otro trabajo agrega la disminución significativa del tratamiento quirúrgico en la incidencia tanto de la patología microvascular como macrovascular del paciente con DM, agregando una sensible mejoría de la calidad de vida. (88) De las múltiples técnicas quirúrgicas aprobadas en cirugía bariátrica, cuando se circunscribe a pacientes con los criterios de índice de masa corporal descriptos, y metabólicamente comprometidos, la evidencia señala que el *bypass* gástrico en Y de Roux (BPGYR) logra mejores resultados con respecto a la gastroplastia vertical o manga gástrica (GV). En efecto, el BPGYR es significativamente más exitoso en la remisión de DM, pérdida de peso, control del perímetro de cintura, objetivos de HbA1c menor del 7% y control de C-LDL. (89)

Para ser elegible para el tratamiento quirúrgico, los pacientes deben cumplir los siguientes criterios básicos: (90)

- Diagnóstico de DM2 desde al menos 2 años atrás
- Edad <65 años
- HbA1c >8% por un año a pesar del tratamiento adecuado
- IMC >30 kg/m²
- Perímetro de cintura abdominal >102/88 cm (hombres/mujeres, respectivamente)
- Péptido C en ayunas >1 ng/dL
- Evidencia de compromiso y adherencia al tratamiento
- Posibilidad de seguimiento adecuado
- La indicación debe partir del especialista en enfermedades endocrinometabólicas con acuerdo del equipo quirúrgico tratante.

A su vez, entre los pacientes que cumplan con los criterios básicos, se debe analizar la presencia de criterios mayores o menores, siendo recomendable para aquellos pacientes que reúnan al menos dos criterios mayores o uno mayor asociado al menos a dos menores. (Tabla 4)

Tabla 4. Criterios mayores y menores

Criterios mayores	Criterios menores
HTA sostenida (TAS/TAD > 139/89 mm Hg)*	Insulinemia de ayuno > 20 µU/mL #
Dislipidemia (CT/LDL/TGL/C no HDL > 200/> 100/> 150/> 100mg/dL)*	Espesor íntima-media ≥ 1 mm
Antecedentes de enfermedad microvascular o macrovascular	Antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular presente
SAHOS moderado a grave	Esteatosis hepática no alcohólica

*Con tratamiento o sin él; # en pacientes no tratados con insulina.

Resulta importante destacar que la cirugía metabólica es una herramienta más en el tratamiento de pacientes con diabetes. Considerando que la diabetes y la obesidad son enfermedades crónicas, se aconseja continuar en el postoperatorio con medicación tanto oral como inyectable para evitar recidivas y reganancia de peso.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se sugiere considerar la cirugía bariátrica en pacientes con IMC igual a 40 kg/m ² o mayor (IMC >37,5 en asiáticos), independientemente del nivel de control metabólico o la complejidad del tratamiento, y en pacientes con IMC entre 35-39,9 (IMC 32,5-37,4 kg/m ² en asiáticos) con glucemias inadecuadamente controladas a pesar de los cambios del estilo de vida y el tratamiento médico óptimo, asociado a 2 criterios mayores o 1 mayor y dos menores.	Ila	C
– Se sugiere considerar cirugía metabólica en pacientes con IMC 30-34.9 kg/m ² (27.5-32.4 en asiáticos) con glucemias inadecuadamente controlada a pesar del tratamiento médico óptimo ya sea por vía oral o inyectable, incluyendo insulina.	Ila	C

Poblaciones especiales

Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 representa menos del 10% de los casos de diabetes. Se caracteriza por la destrucción de las células productoras de insulina del páncreas, que –en la mayoría de los casos– está causada por una reacción autoinmunitaria. Se presenta con mayor frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes. (91)

Hombres y mujeres con DM1 menores de 40 años de edad tienen un riesgo relativo 5 y 10 veces mayor, respectivamente, de padecer un evento coronario; y este riesgo es aún mayor en aquellos diagnosticados a menor edad. A los 20 años del diagnóstico, la expectativa de vida está reducida en cerca de 12 años, y aproximadamente un tercio del exceso de riesgo es atribuible a ECV. Algunos autores observaron una mayor incidencia de IC en pacientes con DM1 comparada con DM2. (92)

Diversas complicaciones crónicas relacionadas con DM1 tienen impacto en el riesgo de desarrollo de complicaciones cardiovasculares. La neuropatía autonómica cardíaca (NAC) puede afectar hasta el ~40% de las personas con DM1 generando anormalidades en la respuesta cardíaca ante diferentes estímulos: se manifiestan diversas alteraciones como taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, pérdida de la declinación nocturna de la tensión arterial (TA), intolerancia al ejercicio, isquemia miocárdica silente y un mayor riesgo de muerte súbita. Un indicador temprano de NAC es la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC), que puede conllevar FC en reposo fija y elevada entre 80-90 lpm. La presencia de hipotensión ortostática nos indica la presencia de NAC grave. (93) La nefropatía diabética es otra complicación frecuente en DM1 y fuertemente asociada a la ECV. El riesgo de mortalidad por todas las causas aumenta con la gravedad de la enfermedad renal, desde microalbuminuria hasta macroalbuminuria y enfermedad renal terminal. En una cohorte danesa, los pacientes con DM1 con microalbuminuria aislada tenían un riesgo 4,2 veces mayor de ECV y aquellos con macroalbuminuria, un riesgo 37 veces mayor. Este aumento de riesgo se debe a múltiples factores: superposición y empeoramiento de los factores de riesgo (FR), la nefropatía como marcador de una DM1 de larga data y pobre control metabólico y otros mecanismos como la anemia, alteraciones del metabolismo fosfo-fosfocálcico entre otros contribuyen al mayor riesgo de eventos vasculares. (93) Por otra parte, los pacientes con DM1 y retinopatía diabética tienen más probabilidades de desarrollar ECV (OR 2,16; IC 95%: 1,16-4,02; *p* = 0,015). La retinopatía diabética y la ECV comparten varios factores de riesgo, como la edad, la duración de la diabetes, la hipertensión, un IMC más alto y la enfermedad renal crónica (ERC). (94) De estos datos se desprende la necesidad de reconocer la presencia de complicaciones microvasculares como factores que incrementan aún más el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares mayores.

Los niveles elevados de glucemia en DM1 están asociados con aterosclerosis subclínica, pruebas de función endotelial anormal, rigidez arterial y alteraciones en la función ventricular izquierda. El tratamiento intensivo de la DM1 ha demostrado prevenir el aumento en la FC basal (como marcador de NAC) y mejorar la función ventricular izquierda (95). Además un metanálisis que incluye los estudios DCCT-EDIC, con aproximadamente 1800 pacientes, el RR para cualquier evento cardiovascular en el grupo de control glucémico intensivo fue más bajo: 0,38 (IC 95%: 0,26-0,56). (96)

Los pacientes con DM1, dada la deficiencia absoluta de insulina, pueden presentar una mayor variabilidad glucémica (VG) que los pacientes con DM2. Con el aumento de la VG incluso con niveles de HbA1c “dentro de objetivos” hay 2,92 veces más de riesgo de mortalidad cardiovascular. La hipoglucemia grave también se asocia con un mayor riesgo de mortalidad después de un evento cardiovascular. Este aumento del riesgo puede deberse en parte a un aumento del estrés oxidativo y la inflamación. Algunas estrategias para reducir la VG son: el uso de análogos lentos de insulina, insulinas prandiales más rápidas y el monitoreo continuo de glucosa (MCG). (97) El MCG ha demostrado mejorar el control metabólico y reducir la VG en pacientes tratados con microinfusores de insulina y con múltiples inyecciones. El aumento del tiempo en rango de adecuado control (70 a 180 mg/dL) se asocia con una reducción de las complicaciones microvasculares. Los sistemas de infusión de insulina con sensor de glucosa y suspensión predictiva reducen el tiempo en hipoglucemia y la VG. (98) En este sentido, algunos

agentes antidiabéticos utilizados en DM2 como los iSGLT2 han demostrado reducir la VG (99) y podrían en el futuro ser estrategias adicionales para los pacientes con DM1.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se deben individualizar los objetivos glucémicos en pacientes con DM1 de acuerdo con la edad del paciente, la duración de la enfermedad, las comorbilidades y la esperanza de vida esperada intentando mantener un objetivo de HbA1c cercana a lo normal, pero minimizando el riesgo de hipoglucemia grave.	I	A
– Se recomienda insulino terapia intensificada (insulina basal + insulina prandial o infusión de insulina subcutánea) para alcanzar un adecuado control metabólico.	I	A
– Se debe considerar el uso de monitoreo continuo de glucosa para el ajuste de la terapia en los pacientes con diabetes tipo 1.	I	B

Diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DMG) se define como la alteración de la tolerancia a la glucosa que se manifiesta o diagnostica durante la gestación. (100) En la Argentina complica al 9,8% de los embarazos. (101) En la mayoría de los casos, el trastorno de la glucosa revierte después del parto, pero el riesgo de desarrollar DM2 en el futuro es 8,3 (IC 95%: 6,5-10,6) veces mayor que en las mujeres que no cursaron con DMG. Este riesgo se incrementa en los primeros años posparto: un tercio de las mujeres con DMG desarrollará DM2 dentro de los 15 años posteriores al embarazo índice. (102) Cada unidad de IMC adicional ganada se asocia con un 28% más de riesgo de DM2 (IC 95%: 0,98-1,67) ajustado por edad al momento del parto, raza/etnia, IMC antes del embarazo y años desde el parto. Las mujeres que perdieron peso posterior al parto tenían un 39% menos de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (IC 95%: 0,33-1,12) en comparación con las mujeres que mantuvieron su peso; por ello es fundamental promover la pérdida de peso luego del embarazo. (16) Por otro lado, el antecedente de DMG se asocia a un mayor riesgo de desarrollar eventos CV. Un metanálisis agrupado de nueve estudios (5.390.591 mujeres-101.424 eventos cardiovasculares) mostró que, en comparación con embarazadas sin DMG, las mujeres con DMG tenían un riesgo dos veces mayor de eventos cardiovasculares futuros (RR 1,98; IC 95%: 1,57- 2,50). Cuando se restringió a mujeres que no desarrollaron DM2, la DMG permaneció igualmente asociada con un riesgo 56% mayor de eventos cardiovasculares futuros (RR 1,56; IC 95%: 1,04; -2,32). La DMG confirió un riesgo 2,3 veces mayor de eventos cardiovasculares en la primera década posparto (RR 2,31; IC 95%: 1,57 - 3,39). (103).

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes con DMG se debe reevaluar el estado metabólico con PTOG a las 6 semanas posparto.	I	A
– En pacientes con antecedentes de DMG se debe intensificar el control de factores de riesgo cardiovascular.	I	A

Adulto mayor

La atención de los adultos mayores con diabetes se complejiza por su heterogeneidad clínica, cognitiva y funcional. Algunas personas mayores pueden tener diabetes de larga evolución y con complicaciones importantes; otras diagnosticadas recientemente pueden haber tenido años de diabetes no diagnosticada y finalmente otras personas mayores pueden tener una enfermedad de inicio verdaderamente reciente con pocas o ninguna complicación. Es importante considerar que los adultos mayores de 75 años, con múltiples comorbilidades están ausentes o subrepresentados en los ensayos clínicos; por tanto, las indicaciones basadas en dichos ensayos deben interpretarse y aplicarse con cautela y requieren estricta vigilancia. (104)

Aunque el control de la hiperglucemia puede ser importante en las personas mayores con diabetes, es probable que se produzcan mayores reducciones en la morbilidad y la mortalidad como resultado del control de otros factores de riesgo cardiovascular en lugar del control estricto de la glucemia únicamente. Por ejemplo, existe sólida evidencia –a partir de ensayos clínicos– del valor del tratamiento de la hipertensión en adultos mayores, así como de los beneficios de algunas intervenciones como el uso de estatinas.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se sugiere buscar objetivos glucémicos más bajos (A1c < 7=7,5%) en adultos mayores con pocas enfermedades crónicas coexistentes, función cognitiva y estado funcional intactos; mientras que en aquellos con múltiples enfermedades crónicas, deterioro cognitivo o con dependencia , los objetivos glucémicos pueden ser menos estrictos (como A1c < 8,0-8,5%).	I	A
– Se sugiere priorizar grupos farmacológicos con bajo riesgo de hipoglucemia.	I	B

Enfermedad renal

La ERC es una complicación frecuente de la DM y se asocia con el mayor riesgo de ECV. Aproximadamente el 30% de los pacientes con DM1 y el 40% con DM2 la desarrollarán. La ERC se define como una reducción del filtrado glomerular (FG) <60 mL/min y/o de la proteinuria persistente (relación albúmina urinaria: creatininuria >30 mg/g), sostenida durante >90 días. La monitorización de la DM debe incluir la evaluación de la función renal mediante el FG y el cociente albuminuria: creatininuria, respectivamente. Una disminución en el FG hace que el control glucémico sea más desafiante y aumenta los riesgos de eventos adversos inducidos por fármacos, como la hipoglucemia.

Optimizar el control glucémico reduce el riesgo de progresión de nefropatía. Pero es más complejo en la enfermedad renal diabética debido a que la caída en el FG restringe el uso de varios fármacos antidiabéticos orales: la metformina debe usarse con precaución hasta un FG de 30 mL/min. Las sulfonilureas excretadas por vía renal pueden acumularse y aumentar la probabilidad de hipoglucemia. Los arGLP1 liraglutida, dulaglutida y semaglutida se pueden administrar con un FG >15 mL/min. A medida que la función renal se deteriora, el uso de insulina en lugar de regímenes orales está indicado para alcanzar un mejor control glucémico.

Los nuevos fármacos antidiabéticos han demostrado efectos beneficiosos sobre las complicaciones renales. Se ha observado nefroprotección en los estudios de seguridad cardiovascular con arGLP1-RA a expensas fundamentalmente de la reducción en la progresión de albuminuria. Por su parte, los inhibidores de SGLT-2 han demostrado tanto enlentecer la caída de filtrado glomerular como reducir la aparición o progresión de albuminuria en un amplio grupo de pacientes con DM2. El estudio CREEDENCE (68) aleatorizó canagliflozina vs. placebo en pacientes con DM2, FG 30 a <90 mL/min y albuminuria. En esa investigación, 4401 pacientes fueron seguidos durante 2,6 años y el riesgo relativo del resultado primario (una combinación de enfermedad renal en etapa terminal, una duplicación de los niveles de creatinina sérica o muerte renal o CV) se redujo en un 30% (43,2 frente a 61,2/1000 pacientes-año, p = 0,00001). Estos hallazgos confirman los resultados de los puntos secundarios de los ensayos clínicos, y refuerzan la importancia de incluir los iSGLT2 en el tratamiento de los pacientes con diabetes y enfermedad renal, con ECV asociada y sin ella.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda evaluar la función renal mediante medición de creatinina, estimación de FG por fórmula y relación albúmina- creatininuria una vez al año.	I	A
– Se sugiere utilizar un bloqueante del SRAA (IECA o ARA II) para el tratamiento de la HTA en pacientes con DM y enfermedad renal.	I	A
– Se recomienda utilizar un iSGLT2 (empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina) en pacientes con DM2 y ERC, independientemente del control glucémico.	I	A
– El tratamiento con liraglutida, semaglutida o dulaglutida está asociado a un menor riesgo de eventos renales y debería ser considerado en pacientes con DM y ERC.	Ila	B

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona, IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina, ARAII: antagonista del receptor tipo II de angiotensina.

Consideraciones finales

Los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de complicaciones, una mayor mortalidad, y requieren –de parte del equipo tratante– una adecuada planificación de los tratamientos y una comprehensiva evaluación y seguimiento con el fin de prevenir o retrasar las complicaciones relacionadas con la enfermedad, así como también lograr una mejoría de la calidad de vida del paciente. Esta planificación requiere una adecuada comunicación entre el paciente y el equipo de salud, quienes deberán tener en cuenta las características, expectativas y preferencias del paciente al momento del desarrollo del plan de tratamiento y el seguimiento.

En las visitas de seguimiento se debe organizar una evaluación médica integral que incluya anamnesis, examen físico, estudios complementarios y el manejo de las complicaciones y comorbilidades. Por otra parte, no debemos olvidar aspectos nutricionales, psicosociales y la supervisión de los parámetros de autocontrol glucémico en aquellos casos en que se efectúen (Tabla 5).

Tabla 5. Evaluación y seguimiento del paciente con diabetes

Evaluación	Prueba	Frecuencia
Anamnesis y examen físico	Bucal: gingivitis, estado de piezas dentarias	Anualmente
	Peso/IMC*	En cada visita
	Piel	En cada visita
	<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con DM en tratamiento con insulina evaluar sitios de inyección 	
	Pies	
	<ul style="list-style-type: none"> Inspección visual: evaluar deformidades y alteraciones ortopédicas, integridad de la piel, presencia de hiperqueratosis y lesiones en uñas Evaluar neuropatía: al menos sensibilidad vibratoria (diapasón 256 Hz) o evaluación táctil profunda por monofilamento 10 gramos. Otros: reflejos osteotendinosos, signo del abanico (hipotrofia muscular), temperatura Evaluación vascular: pulsos periféricos. (véase Evaluación cardiovascular): 	Anualmente
	Presión arterial: sentado, 3 veces con intervalos y obteniendo promedios (considerar evaluación de hipotensión ortostática)	En cada visita
Evaluación cardiovascular	Electrocardiograma	Anualmente
	Considerar eco-Doppler cardíaco	Individualizar de acuerdo con el paciente y riesgo CV
	Considerar búsqueda de ateromatosis subclínica (score de calcio coronario, eco vasculares en territorio carotídeo y femoral)	Individualizar de acuerdo con el riesgo CV
	Pruebas evocadoras de isquemia	Individualizar de acuerdo con el riesgo CV
	Evaluación vascular de miembros inferiores: índice tobillo-brazo o eco-Doppler vascular	Individualizar de acuerdo con el riesgo CV
	Evaluar prueba de variabilidad de frecuencia cardíaca y presión arterial	
Evaluación hepática	Ecografía hepática (evaluar presencia de hígado graso) Hepatograma (véase Laboratorio)	Al menos una vez
Evaluación oftalmológica	Agudeza visual, examen de retina	Anualmente
Evaluación neurocognitiva	Tamizaje de depresión, ansiedad y deterioro cognitivo	Anualmente
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina glucosilada A1c si no está disponible dentro de los 3 meses y glucemia 	Considerar en cada visita
	<ul style="list-style-type: none"> Función renal y estimación de filtrado glomerular por fórmula 	Anualmente
	<ul style="list-style-type: none"> Relación albuminuria-creatininuria en orina espontánea 	Anualmente
	<ul style="list-style-type: none"> Hepatograma 	Anualmente
	<ul style="list-style-type: none"> Colesterol total. LDL colesterol. HDL colesterol y triglicéridos. Estimación de colesterol no HDL 	Anualmente
	<ul style="list-style-type: none"> TSH en pacientes DM1 Anticuerpos para detección de enfermedad celíaca en DM1 	Anualmente
Inmunización	<ul style="list-style-type: none"> Influenza (gripe) 	Anualmente
	<ul style="list-style-type: none"> Vacuna antineumocócica: Vacuna conjugada de 13 serotipos (VCN13) Vacuna polisacárida de 23 serotipos (VPN23) 	Primera dosis: VCN 13. Segunda dosis: VPN 23 al año de la VCN 13.**
	<ul style="list-style-type: none"> Hepatitis B 	Esquema completo de 3 dosis por única vez
	<ul style="list-style-type: none"> Doble bacteriana 	Cada 10 años

Nota: la frecuencia de evaluaciones se debe ajustar a cada caso individual. *IMC: índice de masa corporal. **Para aquellas personas que hayan comenzado el esquema de vacunación antes de los 65 años, se recomienda un único refuerzo de la VPN23 a partir de los 65 años respetando el intervalo mínimo de 5 años con la última dosis de VPN23. En personas que recibieron como 1.a dosis VPN23, aplicar VCN13 con intervalo mínimo de 12 meses.

Sin duda la atención y el seguimiento del paciente con DM representa un gran desafío pues requiere la participación de un equipo de salud compuesto por especialistas en la atención del paciente con diabetes (endocrinólogos/diabetólogos), nutricionistas, cardiólogos, educadores, etc. Todo profesional formado en el seguimiento de un paciente con diabetes, incluidos los especialistas en cardiología, podrán controlarlo y seguirlo. Sin embargo, en ciertas condiciones, se sugiere la derivación a un endocrinólogo o diabetólogo:

- Paciente con DM1
- Paciente con DM en tratamiento con insulino terapia
- Paciente con DM gestacional o pregestacional
- Paciente con DM y complicaciones relacionadas con su enfermedad o múltiples comorbilidades asociadas
- Paciente con DM con inadecuado control a pesar del tratamiento antidiabético inicial con dos fármacos

La diabetes es una patología prevalente con una incidencia en constante crecimiento asociado al aumento de peso y al envejecimiento de la población. Si bien en términos absolutos la incidencia de algunas complicaciones cardiovasculares se ha reducido en la población de pacientes con diabetes, estos siguen teniendo un riesgo mayor cuando se los compara con pacientes sin diabetes.

El manejo apropiado del control glucémico es central en el manejo de esta patología con demostrado impacto en la reducción de complicaciones; sin embargo, es insuficiente para reducir por sí solo el riesgo CV del paciente con DM. Un manejo integral teniendo en cuenta diferentes variables como peso corporal con un adecuado plan alimentario y ejercicio físico programado, el adecuado control de la presión arterial y lípidos, así como también la utilización oportuna de fármacos con impacto sobre eventos cardiovasculares y renales se han asociado a una reducción significativa de las complicaciones dejando atrás la visión simplista basada en el exclusivo manejo glucémico del paciente con DM.

En la Figura 1 se resume el algoritmo de manejo del paciente con DM2 y alto riesgo cardiovascular.

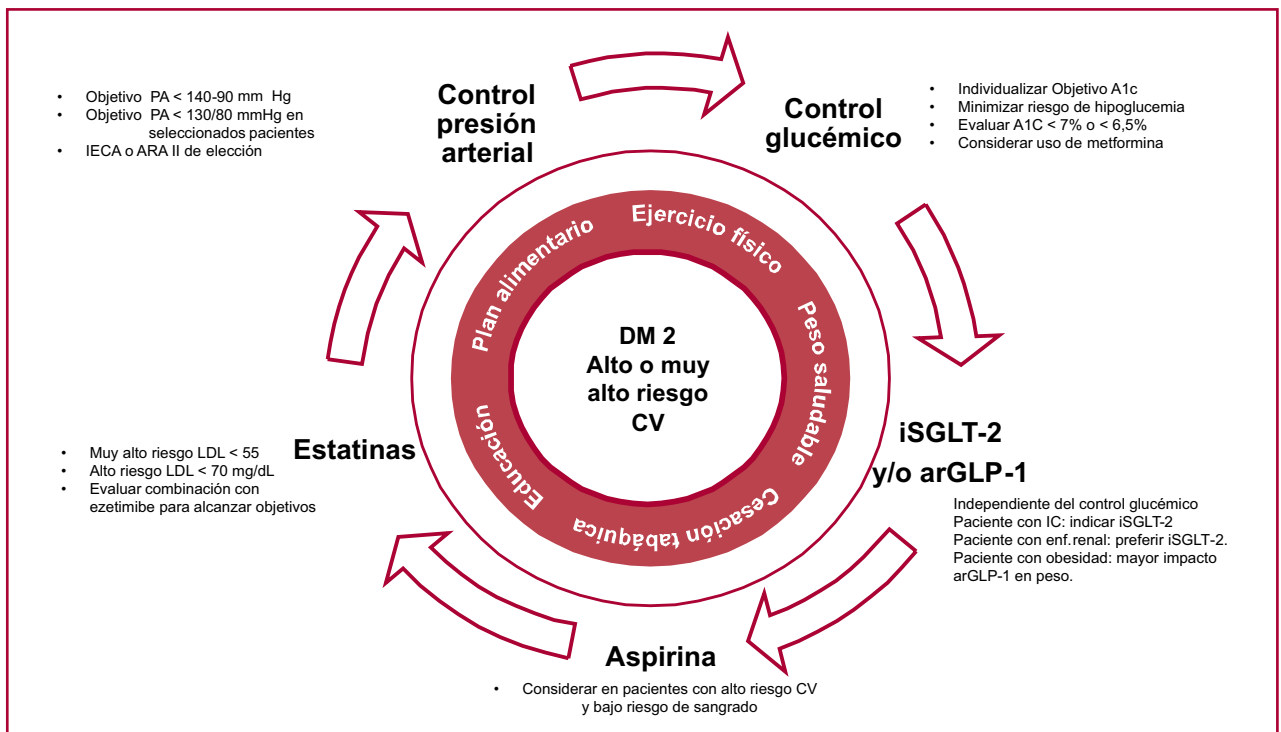


Fig. 1

El impacto en la reducción del riesgo cardiovascular como de la mortalidad es mucho mayor cuando asociamos el control de dichos factores de manera integral y en forma temprana. El estudio STENO aleatorizó 160 pacientes con diabetes tipo 2 a una estrategia de control multifactorial intensiva vs. conservadora. (105) A los 7,8 años de seguimientos, los pacientes en la rama de estrategia de control multifactorial intensivo (que incluía estrategias para modificación de estilo de vida, control de presión arterial y glucemia, uso de estatinas y antiagregación plaquetaria) tuvieron una reducción significativa del 53% en el riesgo de presentar algún evento vascular. Por otro lado, un registro sueco evaluó el riesgo de eventos vasculares en pacientes con diabetes de acuerdo con el

control alcanzado de los diferentes factores de riesgo cardiovasculares. (106) Aquellos pacientes con diabetes que no fumaban, ni presentaban albuminuria elevada y alcanzaban un adecuado control de la glucemia, presión arterial y colesterol presentaban el mismo riesgo de mortalidad cardiovascular que un paciente sin diabetes independientemente de la edad.

Disponemos de evidencias sólidas del impacto en la reducción del riesgo cardiovascular de nuestros pacientes si utilizamos una estrategia de control multifactorial intensiva y temprana; sin embargo, un porcentaje menor de pacientes alcanzan estos objetivos de forma global. En un análisis de datos transversal de pacientes con DM que participaron del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) evaluó las tendencias en Estados Unidos del tratamiento de la diabetes y del control de sus factores de riesgo desde 1999 hasta 2018. (107) Si bien el porcentaje de los participantes en los que se alcanzaron objetivos adecuados de presión arterial, colesterol y hemoglobina glucosilada en forma simultánea se incrementó levemente hasta el año 2010 pero, a partir de entonces, se estabilizó en solo un 22,2% de la población analizada (IC 95%: 17,9 - 27,3). Esta realidad no es ajena a nuestra región. En un estudio observacional efectuado por el Consejo de cardiometabolismo de la Sociedad Argentina de Cardiología sobre 694 pacientes con DM2 analizados, de los cuales el 48% presentó enfermedad cardiovascular, solo el 14 al 19% alcanzó el triple objetivo de control. (9) Por otro lado, el uso de fármacos con impacto CV como los iSGLT2 o los arGL1 entre pacientes con DM que presentan alto riesgo cardiovascular sigue siendo muy bajo tanto a nivel global como local. (108)

Sin duda el desafío actual en DM se basa en lograr una detección temprana tanto de la enfermedad como de sus complicaciones a partir de una apropiada valoración, lograr una mayor proporción de pacientes con adecuado y sostenido manejo no solo del control glucémico sino también de los diferentes factores de riesgo cardiovasculares así como también –de acuerdo con el acceso y balanceando recursos y costos– la utilización de estrategias terapéuticas con impacto en la reducción de eventos cardiovasculares. Para que todo esto ocurra será indispensable la acción conjunta no solo del equipo de salud y el paciente, sino también de otros sectores de nuestra comunidad, como las sociedades científicas, los financiadores en salud y el Estado.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– En todo paciente con DM2 debe efectuarse una intervención sobre los diferentes factores de riesgo de manera integral, a fin de reducir el riesgo de complicaciones CV y otras complicaciones relacionadas con la DM	I	B

ANEXO I

Recomendaciones de control de factores de riesgo

Presión arterial	Recomendación	Clase de recomendación y Nivel de evidencia
	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar tratamiento farmacológico en todo paciente con DM y PA > 140/90 mm Hg 	IA
	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivos de PA: < 130/80 mm Hg puede ser apropiada en ciertos pacientes con DM (jóvenes con albuminuria, HTA y/o uno o más factores de riesgos CV, si es bien tolerado). 	IC
	<ul style="list-style-type: none"> • La terapia farmacológica debe incluir IECA o ARA II pero no ambos fármacos combinados 	IB
Lípidos	Recomendación	Clase de recomendación y Nivel de evidencia
	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomiendan objetivos de LDL colesterol menor de 55 mg/dL en pacientes con DM y ECVA previa o muy alto riesgo CV. 	IA
	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomiendan objetivos de LDL colesterol menor de 70 mg/dL en pacientes con DM y alto riesgo CV. 	IA
	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda utilizar estatinas, como fármacos hipolipemiantes de primera línea, en los pacientes con diabetes para lograr el objetivo terapéutico de C-LDL. 	IA
	<ul style="list-style-type: none"> • Debe agregarse ezetimibe como herramienta complementaria de las estatinas, en caso de no alcanzarse el objetivo terapéutico en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida. 	IA
	<ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes con DM con enfermedad cardiovascular establecida debe considerarse el agregado de un iPCSK9 cuando no se ha logrado el objetivo terapéutico, con la máxima dosis tolerada de estatina y el agregado de ezetimibe, especialmente cuando los niveles de C-LDL son >70 mg/dL. 	IA (IB)
	<ul style="list-style-type: none"> • La adición de fenofibrato al tratamiento con estatinas puede considerarse en pacientes con diabetes que persistan con HDL < 35 mg/dL y triglicéridos >200 mg/dL. 	Ila B (Ilb B)
Control glucémico	Recomendación	Clase de recomendación y Nivel de evidencia
	<ul style="list-style-type: none"> • Individualizar objetivos de control glucémico de acuerdo con el riesgo de hipoglucemias. 	IA
	<ul style="list-style-type: none"> • Se sugiere A1c menor de 7% minimizando riesgo de hipoglucemias. 	IB
	<ul style="list-style-type: none"> • Se sugiere A1c menor de 6,5% siempre que se evite la utilización de fármacos con riesgo de hipoglucemias. 	IB
	<ul style="list-style-type: none"> • Se sugiere utilizar arGLP1 o iSGLT2 independientemente del control glucémico en pacientes con ECVA, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, o en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular 	IA
Antiagregación plaquetaria	Recomendación	Clase de recomendación y Nivel de evidencia
	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda el uso de aspirina en bajas dosis (rango de 75 a 162 mg/día) en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. 	Ila-b A
	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe considerar el uso de aspirina en bajas dosis (rango de 75 a 162 mg/día) en pacientes con alto riesgo CV y bajo riesgo de sangrado teniendo en cuenta las preferencias del paciente. 	

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Statistics about Diabetes: American Diabetes Association. Available at: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/>. Accessed January 29, 2018.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019).
3. https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
4. Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al. High prevalence of DM and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med* 2009;9:864-71 <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02795.x>
5. Irazola V, Rubinstein A, Bazzano L, Calandrelli M, Chung-Shiuan C, Elorriaga N, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of DM and impaired fasting glucose in the Southern Cone of Latin America. *PLoS ONE* 2017;12: e0183953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183953>
6. Giorgi, MA, Litwak LE, Sanabria H, Lavalle-Cobo A, Musso C, Salmeri E, et al. Consenso de Manejo del paciente con Diabetes Mellitus y Patología Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-58.
7. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 DM: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:1-19. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
8. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
9. Forte E, Buso C, Duzcunsky P, Lavalle Cobo A, Harwicz P, Giorgi M y col. Características clínicas y control cardiometabólico de personas con diabetes en el consultorio de cardiología en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:517-24.
10. Caporale JE, Elgart JF, Gagliardino JJ. DM in Argentina: cost and management of DM and its complications and challenges for health policy. *Glob Health* 2013;9:54. <https://doi.org/10.1186/1744-8603-9-54>
11. Caporale JE, Calvo H, Gagliardino JJ: Costos de atención en personas con diabetes previos y posteriores a su hospitalización. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20:361-8. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892006001100001>
12. Paneni F, Costantino S, & Cosentino, F. Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:419. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0419-z>
13. Gagliardino JJ, Sereday M, González C, Domínguez JM, Mazza CM. Consenso sobre criterio diagnóstico de la glucemia de ayunas alterada de la Sociedad Argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2007;41:95-104.
14. World Health Organization. Ginebra. 2003. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International DM Federation meeting.
15. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59:13-20. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3789-z>
16. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018;6:122-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30362-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30362-5)
17. Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2403-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0339>
18. Gianani R, Campbell-Thompson M, Sarkar SA, et al. Dimorphic histopathology of long-standing childhood-onset diabetes. *Diabetologia*. 2010;53:690-98. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1642-y>
19. World Health Organization. Ginebra. 2016. Report of a World Health Organization and International DM Federation meeting
20. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
21. Kahn SE, Cooper ME, del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014;383:1068-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
22. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333- 46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)
23. Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ, et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1995;18:1270-3. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.9.1270>
24. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* 2016;536:41-7. <https://doi.org/10.1038/nature18642>
25. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383:69-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
26. Gale EAM. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2005;48:2195-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1954-5>
27. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994;11:299-303. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00275.x>
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
29. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69701-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69701-8)
30. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474-80. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70057-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70057-9)
31. Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, et al.; Research Group. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia* 2019;62:1319-28. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4928-8>
32. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019;42:731-54. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>
33. Jacobs S, Harmon BE, Boushey CJ, et al. A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Diabetologia* 2015;58:98-112. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3404-8>

34. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr* 2012;142:1009-18. <https://doi.org/10.3945/jn.111.157222>
35. Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and Health Outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:74-100.e11 <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.08.024>
36. Chiu THT, Pan W-H, Lin M-N, Lin C-L. Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: a prospective study. *Nutr Diabetes* 2018;8:12. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0022-4>
37. Lee Y, Park K. Adherence to a vegetarian diet and diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2017;9:E603 <https://doi.org/10.3390/nu9060603>
38. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1335-44. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2195>
39. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019;42:731-54. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>
40. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:659-79. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.03.022>
41. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: a comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. *Patient Educ Couns* 2016;99:1368-76. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.03.017>
42. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39:2065-79. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
43. Umpierre D. Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training and Association With HbA1c Levels in Type 2 Diabetes [Internet]. *JAMA*. 2011;205:1790. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.576>
44. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8)
45. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes [Internet]. *Diabetologia* 2009;52:2288-98. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>
46. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42:416-26. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
47. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S73-84. <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>
48. Tang M, Alquraini H, Mizokami-Stout K, MacEachern M. Metformin: from research to practice. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2016;45:819-43 <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.008>
49. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
50. Deacon C, Lebovitz H. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:333-47. <https://doi.org/10.1111/dom.12610>
51. Brady P, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:950-56. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00038-2)
52. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>
53. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein H, Zoungas S, Davies M. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:821-32. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30025-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30025-1)
54. Stumvoll M, Häring HU. Glitazones: clinical effect and molecular mechanisms. *Ann Med* 2002;34:217-24. <https://doi.org/10.1080/ann.34.3.217.224>
55. Singh S, Loke Y, Furberg C. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. *JAMA* 2007;298:1189-95. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1189>
56. Nissen S, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
57. Home P, Pocock S, Beck-Nielsen H, Curtis P, Gomis R, Hanefeld M, et al. RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)
58. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules I et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
59. Kernan W, Viscoli C, Furie K, Young L, Inzucchi S, Gorman M et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>
60. Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013927. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013927>
61. Erdmann E, Wilcox RG. Weighing up the cardiovascular benefits of thiazolidinedione therapy: the impact of increased risk of heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:12-20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm529>
62. Sirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
63. Gree JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buese JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>

64. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
65. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Alexander JH, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The Carmelina randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
66. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
67. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
68. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
69. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-7 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
70. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;83:1425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
71. Bhatt D, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter L, McGuire D, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021;384:129-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
72. Bhatt D, Szarek M, Steg G, Cannon C, Leiter L, McGuire D, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
73. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
74. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
75. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>
76. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
77. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
78. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)
79. Husain M, Birkenfeld A, Donsemark M, Dungan K, Eliaschewitz F, Franco D, et al. Oral semaglutide and Cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
80. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
81. Hüttner S, Zinman B, Fitchett D, Woo V, Mattheus M, Janista JT, et al. EMPA-REG OUTCOME: empagliflozin (EMPA) reduced the risk of cardiovascular (CV) outcomes and mortality irrespective of metformin (MET) use at baseline. *Diabetologia*. 2017;60(Suppl1):S1-S608
82. Crowley M, McGuire D, Alexopoulos As, Jensen TJ, Rasmussen S, Saevereid H, et al. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Patients With and Without Baseline Metformin Use: Post Hoc Analyses of the LEADER Trial. *Diabetes Care* 2020;43:e108-e110. <https://doi.org/10.2337/dc20-0437>
83. Masson W, Lavallo Cobo A, Lobo M, Masson G, Graciela M. Novel antidiabetic drugs and risk of cardiovascular events in patients without baseline metformin use: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:69-75 <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa074>
84. Escobar C, Barrios V, Cosin J, Gamez Martinez JM, Huelmos Rodrigo AI, Ortiz Cortes Carolina, et al. SGLT2 inhibitors and GLP1 agonist administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: A systematic review. *Diabet Med*. 2021;38:e14502. <https://doi.org/10.1111/dme.14502>
85. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Disglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>
86. El Grupo Internacional de Estudio de Hipoglucemia. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:385-96. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
87. Aminian A, Zajichek A, Arterburn D, Wolski K, Brethauer S, Schauer P, et al. Association of Metabolic Surgery With Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA* 2019;322:1271-82 <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14231>
88. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:293-304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32649-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32649-0)
89. Lee WJ, Keong C, Kong-Han S, Yi-Chih L, Shu-Chun C, Jung-Chien C et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2011;146:143-8. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.326>
90. Aguirre Ackermann M, Alva O, Álvarez MG, Andreoni M, Babor E, Bottino V et Al. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2015;49:95-110. <https://doi.org/10.47196/diab.v49i3.206>
91. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107842. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842>
92. Petrie JR, Sattar N. Excess Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139:744-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038137>
93. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37:2843-63. <https://doi.org/10.2337/dc14-1720>

94. Melo LGN, Morales PH, Drummond KRG, Santos DC, Pizarro MH, Barros BSV, et al. Diabetic Retinopathy May Indicate an Increased Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Type 1 Diabetes-A Nested Case-Control Study in Brazil. *Front Endocrinol*. 2019;10:689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00689>
95. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [Internet]. *Diabetologia*. 1998;41: 416-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s001250050924>
96. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006;152:27-38. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.09.015>
97. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care* 2015;38:1610-4. <https://doi.org/10.2337/dc14-2898>
98. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631-40. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
99. Huang Y, Jiang Z, Wei Y. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2021;21:382. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9813>
100. Salzberg S, de Lapertosa SG, Falcón E. GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE DIABETES GESTACIONAL. ALAD 2016. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*. 2016;50:117-28. <https://doi.org/10.47196/diab.v50i3.45>
101. Gorban de Lapertosa S, Sucani S, Salzberg S, Alvaríñas J, Faingold C, Jawerbaum A, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Argentina according to the Latin American Diabetes Association (ALAD) and International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria and the associated maternal-neonatal complications. *Health Care Women Int*. 2020;1-21. <https://doi.org/10.1080/07399332.2020.1800012>
102. Dennison RA, Chen ES, Green ME, Legard C, Kotecha D, Farmer G, et al. The absolute and relative risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;171:108625. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108625>
103. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62:905-14. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4840-2>
104. Sesti G, Antonelli Incalzi R, Bonora E, Consoli A, Giaccari A, Maggi S, et al. Management of diabetes in older adults [Internet]. Vol. 28, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018;28:206-18. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.11.007>
105. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021778>
106. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
107. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med* 2021;384:2219-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2032271>
108. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P, Davis TME et al. CAPTURE Study Investigators. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:154. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01344-0>

8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Coordinador: Ramiro Sánchez^{MTSAC}

Grupo de redacción: Jessica Barochiner, Carol V. Kotliar, Ana Constanza Lagos, Agustín Ramírez

INTRODUCCIÓN

La determinación de la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) en el mundo se ve afectada por las diferencias en las definiciones de sus valores de corte a lo largo de los países. Sin embargo, más allá de los valores que definen la condición de hipertensión y de sus niveles, es importante recordar que se ha documentado ampliamente que la relación entre los valores de presión arterial (PA) y la morbimortalidad cardiovascular es continua; y se inicia el riesgo desde valores de presión arterial sistólica (PAS) tan bajos como 90-114 mm Hg y presión arterial diastólica (PAD) 60-74 mm Hg. (1)

Como ejemplo se menciona que el Consenso Nacional de la Argentina, (2) las guías latinoamericanas (3) y de la Sociedad Europea de HTA (4) mantienen el umbral de 140/90 mm Hg de PAS/PAD, respectivamente; se conoce que en Estados Unidos de América (5) ese umbral se redujo a 130/80 mm Hg. El impacto de la HTA en la mortalidad se asocia predominantemente a la enfermedad cardíaca y cerebrovascular, además de contribuir significativamente a la incapacidad y a morbilidades. En este contexto, la pesquisa de la real prevalencia aún dista de ser eficaz debido a múltiples limitaciones; algunas de ellas son la obtención de datos a través de autoinforme y/o de mediciones aisladas durante el relevamiento. Los principales registros de la Argentina coinciden en el promedio de prevalencia y distribución según edad y sexo, aceptándose que la HTA es más prevalente en varones hasta la sexta década, y que la PAS se incrementa progresivamente con la edad.

En 2009, algunos datos provenientes del Estudio RENATA (REgistro NAcional de hiperTensión Arterial) (6) correspondieron a 33,5% de prevalencia de HTA en 7 ciudades argentinas. En 2017, el estudio RENATA 2 (7) informó la actualización de esos datos luego de relevar a 25 ciudades e incluir a 5931 personas \geq 18 años a quienes se les midió la presión arterial con presurómetros automáticos validados, con técnica adecuada. La

prevalencia de hipertensión arterial fue del 36,3% (IC 95%: 35,1-37,6%), mayor en hombres (43,7 vs. 30,4%; $p < 0,0001$) y aumentó con la edad en ambos sexos. El 38,8% de los hipertensos desconocían su enfermedad y el 5,7% la conocían, pero no recibían tratamiento. El 55,5% estaban tratados y solo el 24,2% controlados, observándose más control en las mujeres. El 73,4% de los hipertensos tratados recibía monoterapia y solo el 43,6% estaba controlado. Los pacientes adherentes al tratamiento tuvieron mejor control de la PA que los no adherentes (46,9 vs. 40,1%; $p = 0,01$). La prevalencia informada para nuestra región por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (8) coincide con los datos aportados por el estudio RENATA 2, así como los autores del estudio PURE (9) asignan a la región global de Sudamérica un grado similar de desconocimiento (42,9%). Los datos aportados en 2019 por la 4.^a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (10) mostraron que la prevalencia de HTA se mantiene estable desde 2005 afectando a 34% (un tercio) de los habitantes adultos. Un dato importante se refiere a que casi el 85% de los encuestados refirió haber realizado al menos un registro de su PA en los 2 años previos al informe.

En estudios regionales, como el CARMELA y CESCAS I, en los cuales fueron relevadas localidades de distintos países de Sudamérica, la prevalencia de HTA fue dispar de acuerdo con la ciudad y el país analizado, pero las tasas de control, regímenes de tratamiento y conocimiento son similares. (11)

Mecanismos fisiopatológicos

La teoría fisiopatológica más difundida acerca de la HTA fue la descrita por Irvine Page en 1940 (Mosaic Theory of Hypertension) que explicaba la enfermedad como el resultado de la interacción de múltiples factores. (12) El mismo I. Page propuso posteriormente ampliar y modificar ese concepto a través de reconocer el papel en la regulación de la PA de condiciones de inflamación, genética, estrés oxidativo, homeostasis de sodio y microbioma. Actualmente se acepta que participan diferentes sistemas pero que actúan de manera interdependiente.

Las alteraciones de la regulación de la PA proceden de interacciones genotípicas y fenotípicas que se aplican tanto a casos de hipertensión esencial como secundaria, si bien ha sido más estudiada en estos últimos. Además, los mecanismos fisiopatogénicos a través de los cuales se desencadena este proceso presor pueden ser diferentes no solo entre individuos sino también en la misma persona a lo largo de su historia evolutiva.

Dentro de los mecanismos más reconocidos se ha considerado que una reducción en el área de filtración renal es una alteración fundamental para el inicio de la hipertensión esencial y su evolución, considerándose que los mecanismos adaptativos renovasculares, si se hallasen indemnes, podrían amortiguar los factores presores. (13) En las personas vulnerables, cuando las respuestas adaptativas renales no son suficientes para contrarrestar la disminución del filtrado glomerular, se desarrolla la HTA. (14) La heredabilidad de la HTA se vincula a este mecanismo a partir de alteraciones nutricionales y de sistemas neurohormonales. (14) Los mecanismos fisiopatológicos neuroendocrinos más vinculados a la HTA actúan a partir de la modificación del tono del sistema nervioso autónomo (SNA) predominantemente, con desequilibrio de los sistemas simpático y parasimpático. Este desequilibrio puede manifestarse por incremento de la secreción de renina, el aumento en la reabsorción tubular de agua y sodio y la vasoconstricción periférica y central. (15)

La activación inadecuada y presora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un punto en común con la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos. Los avances acerca del SRAA en los últimos años han sido importantes, ya que se han identificado nuevos componentes, como el receptor MAS, la AG 1-7 y otros, que participan en un complejo sistema de contrarregulación, profundamente relacionado con el SNA y los mecanismos cerebrovasculares de regulación. (16)

La interacción de las alteraciones genotípicas con el medioambiente, junto a su identidad bioquímica y fisiológica, determinan el fenotipo y el grado de vulnerabilidad individual. A un mismo valor de PA (fenotipo) pueden corresponderle diferentes mecanismos (identidades + efectores transcripcionales) y genotipos. En cada uno de los pacientes hipertensos pueden encontrarse alterados varios mecanismos de control de la PA, que participan de un complejo e intrincado sistema de regulación patológica. Dado que el valor de la PA será en la clínica el resultado de la relación hemodinámica final entre índice cardíaco, resistencias vasculares y volumen intravascular, se puede abordar el estudio de los mecanismos fisiopatológicos desde su caracterización según el predominio de un patrón de aumento del índice cardíaco, de las resistencias o del volumen, sabiendo que la interacción de ellos es dinámica y variable. (17)

Diagnóstico

Si bien la relación entre la presión arterial (PA) y el riesgo cardiovascular es continua, en la práctica se establecen valores de corte y categorías que permiten la toma de decisiones clínicas y en salud pública (Tabla 1). (18)

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial en consultorio (adultos)

Categoría	Sistólica (mm Hg)		Diastólica (mm Hg)
PA normal	< 130	y	<85
PA límitrofe	130-139	y/o	85-89
Hipertensión			
HTA nivel 1	140-159	y/o	90-99
HTA nivel 2	160-179	y/o	100-109
HTA nivel 3	≥180	y/o	≥110
HTA sistólica aislada	≥140	y	<90

El diagnóstico de HTA puede realizarse por medio de 3 métodos: la medición de presión arterial de consultorio, el monitoreo ambulatorio de presión arterial y el monitoreo domiciliario de presión arterial. (18-21) En la Tabla 2 se establecen los diferentes umbrales para definir HTA. (18)

Tabla 2. Umbrales de definición de HTA

		PAS/PAD (mm Hg)
PA de consultorio		≥140 y/o ≥90
MAPA	Promedio de 24 horas	≥130 y/o ≥80
	Promedio en vigilia	≥135 y/o ≥85
	Promedio durante el sueño	≥120 y/o ≥70
MDPA		≥135 y/o ≥85

MAPA, monitoreo ambulatorio de presión arterial; MDPA, monitoreo domiciliario de presión arterial; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica.

Presión arterial de consultorio

La PA puede mostrar una importante variabilidad, por lo que el diagnóstico de HTA no debería, en general, basarse en mediciones de PA aisladas en una única visita al consultorio. Por lo tanto, dicho diagnóstico se establece tras la obtención de dos o tres registros ≥140 y/o 90 mm Hg en por lo menos dos mediciones en consultorio consecutivas, durante un período de 1 a 4 semanas, dependiendo del nivel de PA y del riesgo cardiovascular del paciente.

La PA en consultorio puede medirse a través del método auscultatorio o, cada vez más frecuentemente, a través del oscilométrico. Los equipos deben estar debidamente validados, de acuerdo con condiciones y protocolos estandarizados. Para la correcta medición de la PA, deben seguirse una serie de consideraciones (22) (Tabla 3).

Tabla 3. Consideraciones para la medición de la presión arterial en consultorio

Condiciones	Ambiente silencioso y con temperatura confortable Evitar fumar, consumir cafeína o realizar ejercicio los 30 minutos previos a la medición Vaciar la vejiga antes de la medición Permanecer sentado en reposo 3-5 minutos antes de la medición Ni el paciente ni quien realiza las mediciones deben hablar durante o entre ellas
Posición	El paciente debe estar sentado, con el brazo desnudo a nivel del corazón, apoyado sobre una superficie lisa, la espalda relajada en un respaldo, sin cruzar las piernas y con los pies apoyados en el piso
Equipo	Método auscultatorio (equipo debidamente calibrado, anerode o híbrido): registrar el primer sonido de Korotkoff para la sistólica y el quinto sonido para la diastólica, con una lenta tasa de desinsuflado (2 mm Hg/segundo) Método oscilométrico: utilizar equipos validados de brazo (véase: www.dableducational.org)
Brazalete	El tamaño del brazalete debe ser acorde con la circunferencia braquial del paciente (los brazaletes demasiado pequeños podrían sobreestimar la PA y los demasiado grandes podrían subestimarla) Método auscultatorio: la vejiga de goma del brazalete debe cubrir el 80% de la circunferencia braquial Método oscilométrico: utilizar brazalete de acuerdo con las instrucciones del fabricante
Protocolo	Realizar al menos dos registros de PA, con intervalo de 1 minuto Realizar el promedio, sin redondeos Si hay más de 5 mm Hg de diferencia entre las mediciones, considerar lecturas adicionales En la primera visita, medir la PA en ambos brazos y utilizar el brazo de mayor PA como referencia. Medir la PA con el paciente parado, para excluir hipotensión ortostática (caída de la PA sistólica ≥ 20 mm Hg y/o caída de la PA diastólica ≥ 10 mm Hg, luego de por lo menos 1 minuto en esa posición. Registrar la frecuencia cardíaca y palpar el pulso para excluir arritmias.

PA, presión arterial.

Monitoreo ambulatorio de presión arterial

Las mediciones de PA fuera del consultorio (ya sea por MAPA o por MDPA) son más reproducibles que las de consultorio, están más fuertemente asociadas al daño de órgano blanco inducido por la HTA y al riesgo de eventos cardiovasculares, a la vez que permiten identificar la HTA de guardapolvo blanco y la HTA oculta.

El MAPA es una técnica no invasiva y totalmente automática, que provee un promedio de PA durante un extenso período (usualmente 24 horas), registrando valores de PA cada 15-30 minutos y permitiendo evaluar el sueño y la vigilia por separado. La posibilidad de valorar la PA nocturna, el mejor predictor de complicaciones cardiovasculares, constituye una de sus principales ventajas. Se requiere como mínimo un 70% de lecturas satisfactorias para considerar el estudio válido (≥ 20 mediciones diurnas y ≥ 7 mediciones nocturnas). Al igual que para la PA de consultorio, es fundamental que los equipos estén debidamente validados y que los brazaletes sean adecuados a la circunferencia braquial del paciente. (23-26) Los valores umbrales para definir HTA se muestran en la Tabla 1, mientras que las indicaciones de MAPA y las consideraciones para uso clínico se encuentran en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

Además de la determinación de los valores promedio de la PA en cada uno de los períodos, el MAPA permite la evaluación de otros aspectos del comportamiento de la PA, como su descenso nocturno, la estimación de la variabilidad de la PA en cada período considerado y la evaluación del ascenso matinal de la PA, entre otros. El valor pronóstico agregado de varios de estos índices no está claramente definido, por lo que actualmente no tienen un papel en el uso clínico rutinario. (26)

Tabla 4. Indicaciones para la realización de MAPA y MDPA

Diagnóstico de HTA
Sospecha de HTA de guardapolvo blanco o HTA oculta
Evaluación de la respuesta terapéutica
Hipotensión ortostática y/o posprandial en personas tratadas y no tratadas
Sospecha de hipotensión asociada al tratamiento
Evaluación de la HTA resistente
Variabilidad elevada de la PA en el consultorio
Indicaciones específicas donde se prefiere el MAPA por sobre el MDPA:
Evaluación de la PA nocturna (SAHOS, IRC, DBT, HTA endocrina, disfunción autonómica)

DBT, diabetes; HTA, hipertensión arterial; IRC, insuficiencia renal crónica; MAPA, monitoreo ambulatorio de presión arterial; MDPA, monitoreo domiciliario de presión arterial; SAHOS, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Tabla 5. Consideraciones para uso clínico de MAPA y MDPA

	MAPA	MDPA
Condiciones	Día laboral	Igual que en consultorio (ver Tabla 2)
Posición	Evitar actividad extenuante. Brazo quieto y relajado durante la medición	Igual que en consultorio (ver Tabla 2)
Equipo	Equipos validados (ver www.dableducational.org)	
Brazalete	Tamaño del brazalete acorde a la circunferencia braquial del individuo	
Protocolo	Monitoreo de 24 hs, a intervalos de 15-30 minutos durante el día y la noche. Al menos 20 lecturas válidas durante el día y 7 durante la noche	3-7 días de monitoreo, con mediciones por duplicado (separadas por 1 minuto) a la mañana (antes de la medicación si está tratado) y a la tarde-noche

MAPA, monitoreo ambulatorio de presión arterial; MDPA, monitoreo domiciliario de presión arterial.

Monitoreo domiciliario de presión arterial (MDPA)

El MDPA es una técnica simple y económica, que permite obtener muchas lecturas, representativas de la PA habitual durante largos períodos. Al igual que el MAPA, el MDPA es un mejor predictor de morbimortalidad cardiovascular y tiene las ventajas sobre el primero de ser menos costoso, mejor tolerado por los pacientes y estar más ampliamente disponible. (27,28). Por otra parte, esta herramienta ha cobrado particular relevancia en el contexto del aislamiento social impuesto por la pandemia COVID-19, ya que permite monitorear la PA del paciente sin que este abandone su hogar.

Es importante distinguir entre “automediciones de la PA”, que son las que realiza el paciente fuera del consultorio, en condiciones y con equipos no supervisados, y MDPA, que es una práctica protocolizada, con equipos validados y mediciones estandarizadas que implican el entrenamiento del paciente. El registro de la PA debe seguir los mismos criterios que para la determinación en consultorio (véase Tabla 3) y se recomienda la utilización de equipos automáticos validados de brazo y con memoria (véase Tabla 5). Las indicaciones para este método, así como el protocolo de mediciones, se detallan en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

Existe también evidencia de que el MDPA puede mejorar la adherencia al tratamiento y el grado de control de la presión, especialmente cuando se lo combina con medidas educativas. Finalmente, otras utilidades del MDPA, que aún no ha sido muy explotadas, son, por un lado, la posibilidad de teletransmitir los registros de PA desde el domicilio (telemonitoreo) a un agente de salud que los reciba y realice una pronta devolución al paciente (por ejemplo, vía telefónica), adecuando el plan terapéutico y evitando así que se traslade al centro de salud; por otro lado, existen en la actualidad equipos de MDPA que pueden ser programados para realizar mediciones nocturnas en forma automática. Los valores obtenidos muestran una alta correlación con los del MAPA, y comparable asociación con distintos índices de daño de órgano blanco subclínico.

Hipertensión de guardapolvo blanco e hipertensión oculta

El uso de técnicas de medición de la PA fuera del consultorio, en combinación con la PA de consultorio, permite identificar personas con HTA de guardapolvo blanco (PA elevada en el consultorio y normal fuera de este) y con HTA oculta (PA normal en consultorio y elevada fuera de este). Estas entidades son frecuentes, tanto en individuos tratados como en no tratados: 10-30% para la HTA de guardapolvo blanco y 10-15% para la HTA oculta. Mientras que en las personas que presentan HTA de guardapolvo blanco deben pesquisarse otros factores de riesgo cardiovascular; indicar cambios en el estilo de vida y monitorearlos periódicamente porque es más probable que desarrollen HTA sostenida; la HTA oculta conlleva un riesgo cardiovascular elevado, similar al de la HTA sostenida, y muchos expertos abogan a favor de su tratamiento farmacológico. (28,29)

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda el uso de técnicas de medición de la PA fuera del consultorio para la detección de HTA del guardapolvo blanco e hipertensión arterial oculta.	I	A
– Iniciar tratamiento farmacológico ante el hallazgo de HTA oculta.	Ila	C

Evaluación del paciente hipertenso

Una vez hecho el diagnóstico de HTA, la evaluación del paciente apunta a:

- Determinar el riesgo cardiovascular global
- Detectar posibles causas de HTA secundaria
- Establecer la presencia de daño de órgano blanco

Anamnesis y examen físico

En el interrogatorio debe recabarse información sobre el tiempo de evolución de los registros elevados de PA, tratamientos antihipertensivos previos, otros tratamientos que recibe el paciente, historia familiar de HTA, enfermedad vascular y renal, estilo de vida del paciente (tipo de alimentación, variaciones en el peso, actividad física, uso de tabaco, alcohol o drogas ilícitas, actividad laboral, entorno social), síntomas sugestivos de enfermedades coexistentes (ángor, palpitaciones, edemas, cefalea, disnea, etc.) y sugestivos de HTA secundaria (ronquidos, sudoración excesiva, calambres, etc.), antecedentes de embarazos previos, uso de anticonceptivos, menopausia (Tabla 6).

Tabla 6. Anamnesis del paciente hipertenso

Factores de riesgo
Historia personal y familiar de HTA, diabetes, enfermedad vascular y renal, factores de riesgo asociados (por ejemplo: hipercolesterolemia familiar)
Antecedentes de tabaquismo, uso de alcohol o drogas ilícitas
Tipo de alimentación/consumo de sodio/realización de actividad física
Historia gineco-obstétrica/antecedentes de HTA en embarazos previos
Antecedentes de disfunción sexual eréctil
Antecedentes y síntomas de daño de órgano blanco o enfermedad vascular establecida
Ángor, disnea, edemas, palpitaciones, cefalea, síncope, visión borrosa, poliuria, nocturia, claudicación intermitente
Antecedentes sugestivos de HTA secundaria
Comienzo de HTA grave en menores de 40 años o rápidamente progresiva en personas mayores; historia familiar de enfermedad renal (por ejemplo: poliquistosis renal); debilidad muscular/tetania provocada por diuréticos (hiperaldosteronismo primario); episodios de sudoración, cefalea, palpitaciones, hipotensión postural, palidez (feocromocitoma); fatiga, letargia, ganancia de peso, caída de cabello, confusión, debilidad muscular (hipotiroidismo); somnolencia diurna, ronquidos, cefaleas matinales (SAHOS)
Tratamiento farmacológico
Tratamiento antihipertensivo previo: fármacos usados, eficacia y efectos adversos; adherencia al tratamiento
Otros tratamientos farmacológicos: uso concomitante de fármacos presores (AINE, corticoides, vasoconstrictores tópicos [gotas nasales]); uso de fármacos que presenten potenciales interacciones con los antihipertensivos (por ejemplo: antidepresivos, inmunosupresores)
Aspectos psicosociales
Actividad laboral
Entorno social/familiar/estrés
Grado de conocimiento y comprensión de su enfermedad

AINE, antiinflamatorios no esteroides; HTA, hipertensión arterial; SAHOS, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Además de la correcta medición de la PA, el examen físico debe incluir el cálculo del índice de masa corporal y la medición del perímetro de cintura, la palpación del pulso, la auscultación cardíaca, pulmonar, carotídea, femoral y abdominal, la palpación abdominal, la inspección cutánea y el examen neurológico con evaluación cognitiva (18) (Tabla 7).

Tabla 7. Examen físico del paciente hipertenso

Hábito corporal
Peso y talla, con cálculo del índice de masa corporal (peso/talla ² , kg/m ²)
Perímetro de cintura
Signos de daño de órgano blanco
Examen neurológico y estado cognitivo
Ritmo de galope, rales crepitantes
Edemas en miembros inferiores, palidez cutánea, disminución o asimetría en los pulsos, extremidades frías, lesiones en piel por isquemia
Anormalidades en el fondo de ojo
Hallazgos sugestivos de HTA secundaria
Inspección cutánea: manchas café con leche, tumores cutáneos (neurofibromatosis), estrías rojo-vinosas, cara en luna llena, giba dorsal (Cushing)
Palpación de agrandamiento renal (riñón poliquístico)
Auscultación de soplo sistodiastólico abdominal (HTA renovascular)
Comparación del pulso radial con el femoral (coartación aórtica)

HTA, hipertensión arterial.

Estudios complementarios

En todo paciente con HTA debe realizarse una serie de estudios básicos (Tabla 8).

Tabla 8. Estudios básicos en la evaluación del paciente con HTA

Estudio	Propósito
Laboratorio	
Glucemia en ayunas	Permite sospechar o confirmar la presencia de diabetes, otro factor de riesgo
Colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos, C-no HDL.	Permite detectar dislipidemia, un factor de riesgo frecuentemente asociado a la HTA
Uricemia	Permite la selección más apropiada del tratamiento antihipertensivo
Creatinina plasmática, filtrado glomerular por fórmula de Cockcroft-Gault o MDRD	Permite una mejor valoración del riesgo cardiovascular, así como la selección más apropiada del tratamiento antihipertensivo
Ionograma plasmático	Permite sospechar aldosteronismo primario y detectar efectos adversos de fármacos como la hiponatremia e hipotasemia por diuréticos y la hiperpotasemia por bloqueantes del sistema renina-angiotensina- aldosterona
Orina completa con sedimento urinario	Permite sospechar la existencia de enfermedad parenquimatosa renal
Electrocardiograma	Permite la detección de hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular, signos de cardiopatía isquémica previa

C-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; C-no HDL: colesterol en lipoproteínas no HDL. MDRD: modelo de estimación de filtrado glomerular sobre la base de *Modification of Diet in Renal Disease*.

Adicionalmente, otros estudios más avanzados pueden proveer información complementaria sobre la presencia de daño de órgano blanco subclínico, contribuyendo a optimizar el manejo de la HTA. Su realización estará supeditada a la disponibilidad. Estas pruebas se detallan en la Tabla 9.

Tabla 9. Estudios adicionales al estudio básico del paciente con HTA

Estudio	Propósito
Índice albúmina/creatina en muestra aislada de orina o microalbuminuria en orina de 24 horas	Indicador temprano de daño renal
Ecocardiografía	Permite evaluar la estructura y función cardíacas, lo que puede influir en las decisiones terapéuticas
Velocidad de onda de pulso	Útil en adolescentes y jóvenes con HTA sistólica aislada, frente a la sospecha de HTA espuria juvenil
Presión aórtica central	Indicador de lesión de órgano blanco vascular. Útil frente a la sospecha de EAP
Índice tobillo-brazo	Permite detectar la presencia de placa o estenosis carotídea o femoral, lo que modifica el pronóstico del paciente
Placas ateroscleróticas en carótidas/femorales	Permite el ajuste del tratamiento de acuerdo con la situación hemodinámica del paciente. Útil en la HTA resistente
Cardiografía por impedancia	Es discutida su utilidad como estudio de rutina en la evaluación del paciente con HTA, pero la emergencia hipertensiva (encefalopatía) y la concurrencia de HTA y diabetes son una indicación formal
Fondo de ojo	Permiten evaluar la cognición en pacientes con queja cognitiva y en mayores de 40 años con riesgo cardiovascular intermedio o alto
Pruebas neurocognitivas	

EAP, enfermedad arterial periférica; HTA, hipertensión arterial.

Finalmente, la estratificación del riesgo cardiovascular global (Tabla 10) permite la identificación de pacientes de mayor riesgo, en los cuales las intervenciones terapéuticas deben realizarse con mayor celeridad e intensidad con el propósito de mejorar el pronóstico. (1)

Tabla 10. Estratificación del riesgo cardiovascular global (Modificada del Consenso Argentino de HTA 2018)

Factores de riesgo adicionales	PA limítrofe PAS 130-139 mmHg PAD 85-89 mmHg	Nivel 1 PAS 140-159 mmHg PAD 90-99 mmHg	Nivel 2 PAS 160-179 mmHg PAD 100-109 mmHg	Nivel 3 PAS \geq 180 mmHg PAD \geq 110 mmHg
Sin factores de riesgo	Riesgo promedio	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo
1-2 factores de riesgo adicionales	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Moderado riesgo	Muy alto riesgo
3 factores de riesgo DOB asintomático, DM	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Condición clínica asociada	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La disminución de las cifras elevadas de presión arterial tiene como objetivo la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, cerebral y renal. Un estilo de vida saludable, además de su efecto sobre la presión arterial, previene y detiene la enfermedad aterosclerótica. Es por esto por lo que los cambios hay que plantearlos no solo en pacientes con HTA definida, sino en la población general. (2,31,32) Este tratamiento no presenta efectos adversos, no genera grandes costos y potencia el efecto del tratamiento farmacológico.

La alimentación como factor favorecedor de disminución de TA

Antiguamente se hablaba de alimentos perjudiciales o beneficios, pero la visión actual va más allá de analizar alimentos por separado: está centrada en un patrón alimentario saludable que implique cambios de conductas. (33)

La disminución de la ingesta de sodio causa disminución de los valores de presión arterial tanto en pacientes con hipertensión como en aquellos con cifras normales de presión arterial. (34-38) El estudio INTERSALT encontró una significativa relación entre la excreción urinaria de sodio y la PA. (39) Este efecto es variable según los diferentes grados de “sensibilidad a la sal” característica de cada individuo, por la cual la presión arterial varía según la ingesta salina. A su vez, esta sensibilidad al sodio se incrementa con la edad. (40,41) La utilización de sales que sustituyen parcial o totalmente el sodio por otros minerales puede resultar beneficiosa, colaborando con la reducción de PA. (42)

Con respecto al potasio, diversos estudios han demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular en dietas ricas en potasio, aunque no están indicados los suplementos. (42,43)

Como mencionábamos, lo ideal es englobar dichas recomendaciones en el contexto de un patrón alimentario, como es la dieta DASH, que ha demostrado un descenso en las presiones sistólicas y diastólicas de 5,5/3,5 mm Hg, respectivamente (44-46), o la dieta mediterránea, que también ha demostrado efecto hipotensor. (47,48)

Consumo moderado de alcohol

Si bien existe controversia con respecto al vínculo entre eventos cardiovasculares y consumo de alcohol en el paciente hipertenso, no se recomienda iniciar el consumo de alcohol como medida de prevención cardiovascular. (49,50) Diversos estudios aleatorizados han demostrado que reducir el consumo diario de alcohol disminuye las cifras de presión arterial. (51,52)

Mantenimiento de peso adecuado

El aumento de peso se acompaña de aumento en los valores de presión arterial; el sobrepeso y la obesidad son predictores del desarrollo de HTA. Se observa un incremento del sodio corporal en los obesos, debido a una mayor reabsorción tubular de sodio (ocasionado por el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), la estimulación del SRAA y la compresión renal). Esto causa incremento del volumen extracelular e intravascular. Para contrarrestarlo, el riñón produce vasodilatación, hiperfiltración y aumento de la presión hidrostática glomerular. Si este mecanismo se mantiene en el tiempo, produce glomeruloesclerosis. (53,54) Por tales motivos, es importante mantener un IMC adecuado, considerando que por cada kg de descenso de peso se observa una reducción aproximada de 1 mm Hg de la PAS tanto en pacientes con hipertensión como en normotensos. (55,56)

Reducción del estrés

Múltiples investigaciones han relacionado el estrés crónico con la HTA. Varios estudios realizados en pacientes con desventajas socioeconómicas han demostrado que presentaban cifras más elevadas de PA o mayor riesgo de desarrollar HTA. (57) El estrés genera una prolongada exposición a glucocorticoides y catecolaminas, disminuyendo la excreción de sodio e incrementando el sodio y el calcio intracelulares. Esto deriva en aumento de la contractilidad e hipertrofia de las fibras musculares de los vasos, e incremento de la resistencia periférica. (33) No hay resultados concluyentes acerca de qué medidas podría implementarse para modificar el estrés crónico; a pesar de eso, se sugieren técnicas de relajación. (58)

Actividad física regular

El ejercicio físico presenta efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos y antioxidantes, (59) por lo cual resulta fundamental para mantener y mejorar la salud cardiovascular.

El entrenamiento aeróbico puede lograr un descenso de la PAS de 5 a 7 mm Hg en pacientes con hipertensión; incluso ejercicios de corta duración e intensidad leve reducen el riesgo cardiovascular. (60-62)

También existe evidencia sólida que demuestra que el entrenamiento con ejercicios de resistencia dinámica produce un descenso de 6 mm Hg de PAS y 5 mm Hg de PAD en pacientes con hipertensión. (63) Estos ejercicios se basan en una contracción muscular contra una resistencia, cambiando la longitud del músculo y movilizándolo los segmentos óseos. (64)

Finalmente, en el ejercicio isométrico hay una contracción muscular contra una resistencia sin cambio de la longitud del músculo, sin observar movimiento. No hay suficientes estudios al respecto, pero en un metanálisis se han informado descensos de hasta 13,5 mm Hg de la PAS y 6,1 mm Hg de la PAD. (65)

Recomendación		Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Cambio en el estilo de vida	Sugerencia		
Disminución de la ingesta de sodio	Menos de 2 gramos de sodio (5 gramos de sal)	I	A
Aumento de ingesta de alimentos ricos en potasio	Al menos 3,5 g/día	I	A
Patrón alimentario saludable	Dieta DASH	I	A
Consumo de alcohol moderado **	Menos de 20 a 40 g/d alcohol en mujeres y de 40 a 60 g/d en varones	I	A
Mantenimiento de peso adecuado	Perímetro de cintura < 94 cm en varones y < 80 cm en mujeres	I	A
Ejercicio aeróbico	Al menos 150 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada, o 75 minutos de alta intensidad, entre 3 y 5 días/semana	I	A
Ejercicio de resistencia dinámica	2-3 series de 8-12 repeticiones con una intensidad del 60-80%, al menos 2 días/semana	Ila	B
Ejercicio isométrico		Ilb	C

(*) Véase capítulo 3: Alimentación saludable. La dieta DASH está compuesta por frutas, verduras, cereales, lácteos descremados, ácidos grasos monoinsaturados, pescados, aves, nueces; es pobre en ácidos grasos saturados, carne roja, dulces y bebidas azucaradas. La dieta mediterránea se basa en frutas, legumbres, pan, nueces, aceite de oliva y dosis moderada de vino tinto. Otras modificaciones en la alimentación: incorporar suplementos de calcio y magnesio, dieta vegetariana, restricción de ácidos grasos saturados e hidratos de carbono, consumo de proteínas vegetales, fibras, ácidos grasos monoinsaturados, omega 3 y 6. (**) No debe indicarse iniciar el consumo de alcohol como medida de prevención cardiovascular, pues la recomendación afecta a aquellos individuos que consumen alcohol habitualmente.

TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Una vez hecho el diagnóstico, y en consideración del enfoque del tratamiento farmacológico, en primera instancia debemos conocer cuáles son los objetivos de PA para lograr con el tratamiento. Es así como el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial (2) aconseja inicialmente reducir los valores de la PA por debajo de los 140/90 mm Hg. En los pacientes mayores de 80 años se sugiere un valor inferior a los 150/90 mm Hg.

En los últimos años se ha generado debate sobre el beneficio adicional de reducir el objetivo de PA a niveles más bajos. (66-68) En este punto, debe considerarse lo referido en un informe final del estudio SPRINT que incluye el seguimiento posterior al estudio (3,88 años en total), donde los beneficios del tratamiento intensivo se mantienen, así como también los eventos adversos (hipotensión arterial, síncope, anormalidades electrolíticas, insuficiencia o fallo renal agudo). (68) Estos últimos fueron significativamente más frecuentes en el grupo con tratamiento intensivo. Ello significa un llamado de atención cuando se decide descender los valores de la PA por debajo de los 120/70 mm Hg con relación al control de los eventos adversos, tolerancia de la terapéutica, aspectos para considerar en particular en ancianos con fragilidad.

En poblaciones especiales (diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares con expresión clínica, etc.), los objetivos difieren ligeramente de los enunciados con relación al riesgo cardiovascular (RCV) implícito y evidencias recientemente presentadas.

Con tal información se han integrado estos conceptos, tratando de simplificarlo en un diagrama de flujo donde se muestra la clasificación de los valores de PA y, en función de ellos, los criterios con respecto al enfoque terapéutico (Figura 1).

Recomendaciones en función de los valores de PA	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Rápida iniciación del tratamiento de la PA en aquellos pacientes con estadio 2 de HTA con cualquier nivel de RCV asociado simultáneamente con el inicio de los cambios de hábito de vida.	I	A
– En pacientes HTA estadio 1: Se recomienda iniciar con cambios de estilo de vida y evaluar si la PA se normaliza.	II	B
– En los pacientes con HTA estadio 1 con un riesgo cardiovascular bajo o moderado y sin evidencias de daño de órgano blanco, se recomienda el tratamiento farmacológico si su PA no se normaliza luego de 30 días bajo cambios de hábito de vida.	I	A
– En pacientes con HTA estadio 1 y con alto RCV o evidencia de daño de órgano blanco (DOB), se recomienda que el tratamiento farmacológico se inicie rápidamente en simultáneo a los cambios del estilo de vida.	I	A
– En aquellos pacientes mayores de 65 años, sin fragilidad y con HTA, aun en aquellos mayores 80 años, se recomienda comenzar el tratamiento farmacológico cuando su presión arterial sistólica sea igual a 160 mm Hg o mayor.	I	A
– En los pacientes ancianos sin fragilidad con edad entre los 65 y 80 años se recomienda la reducción de la PA y los cambios de estilo de vida, cuando la presión arterial sistólica se ubique en el estadio 1 (140-159 mm Hg) en la medida en que el tratamiento sea bien tolerado.	I	A
– No se recomienda retirar el tratamiento farmacológico sobre la base de la edad, aun en pacientes mayores de 80 años, siempre y cuando el tratamiento sea bien tolerado.	III	A
– En pacientes con hipertensión limítrofe o normal alta (130-139/85-89 mm Hg) deben indicarse los cambios de hábito de vida y controles periódicos.	I	A
– En estos pacientes puede considerarse el tratamiento farmacológico cuando el riesgo cardiovascular sea muy alto debido a ECV establecida, tal como la enfermedad coronaria.	IIb	A

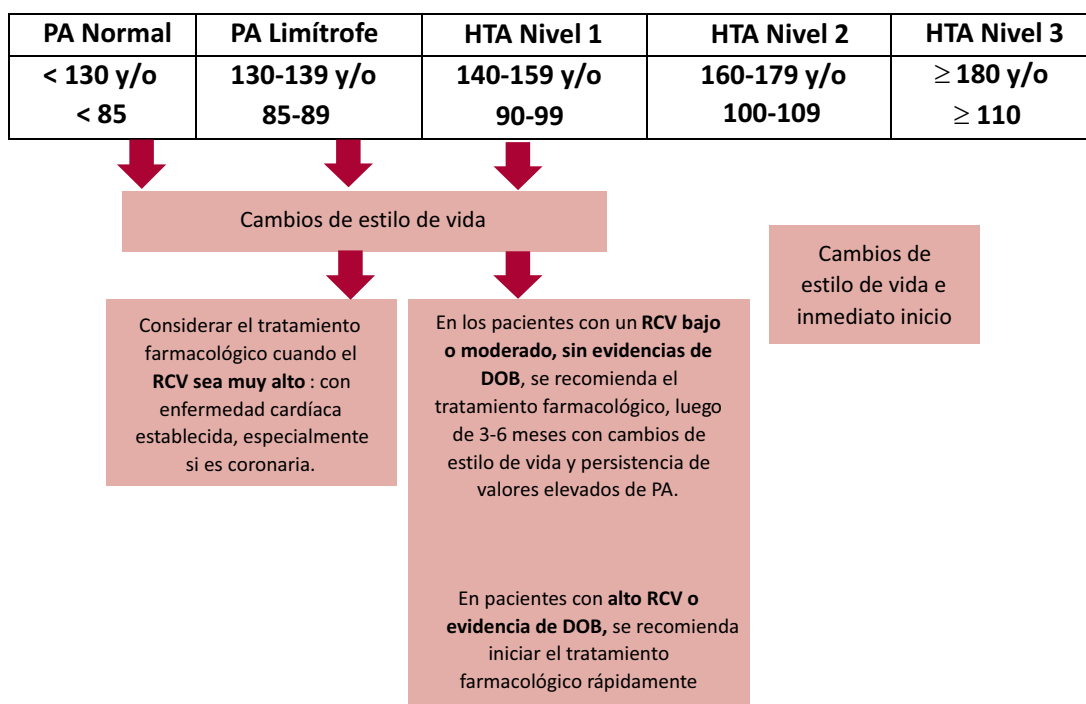


Fig. 1. Enfoque terapéutico según los valores de la presión arterial (mm Hg).

Como puede observarse, en aquellos pacientes con valores de PA en el rango de PA normal, hipertensión limítrofe e hipertensión arterial (HTA) estadio 1, el enfoque terapéutico hace que los cambios de hábito de vida (sobrepeso, obesidad, sedentarismo, alcohol, tabaco, etc.) sea un factor común independientemente de los valores de la PA o estadios de la HTA.

Por otro lado, queda establecido que, en el rango de hipertensión arterial estadios 2 y 3 (PA \geq 160/ \geq 100 mm Hg), el tratamiento farmacológico debe ser instaurado de inmediato. (69)

En los pacientes con PA en el rango de hipertensión limítrofe, la conducta terapéutica sugerida es que solo se considerará el tratamiento farmacológico cuando el riesgo cardiovascular sea muy alto, especialmente si se debe a enfermedad cardiovascular establecida y especialmente en aquellos con cardiopatía isquémica. (70)

En los pacientes con valores de PA en estadio 1, con un riesgo cardiovascular bajo o moderado y sin evidencias de daño de órgano blanco, se recomienda el tratamiento farmacológico, si el objetivo terapéutico no se alcanza luego de 3-6 meses bajo cambios de hábito de vida. (71,72)

En los pacientes mayores de 65 años, sin fragilidad, con HTA, aun en aquellos mayores de 80 años, se recomienda comenzar el tratamiento farmacológico cuando su presión arterial sistólica sea igual a 160 mm Hg o mayor (73-75). En aquellos con edad entre los 65 y 80 años se recomienda la reducción de la PA y los cambios de estilo de vida cuando la presión arterial sistólica se ubique en el estadio 1 (140-159 mm Hg), en la medida en que el tratamiento sea bien tolerado. (76)

En aquellos ancianos frágiles se puede también considerar el tratamiento farmacológico siempre y cuando este sea bien tolerado. (77)

Objetivos terapéuticos

A partir de toda la evidencia presentada se recomienda, en primera instancia, lograr el descenso de la PA por debajo de los 140/90 mm Hg y, en la medida en que sea bien tolerado por el paciente, tratar de llegar a los objetivos mencionados en la Tabla 11:

Tabla 11. Objetivos terapéuticos en hipertensión arterial

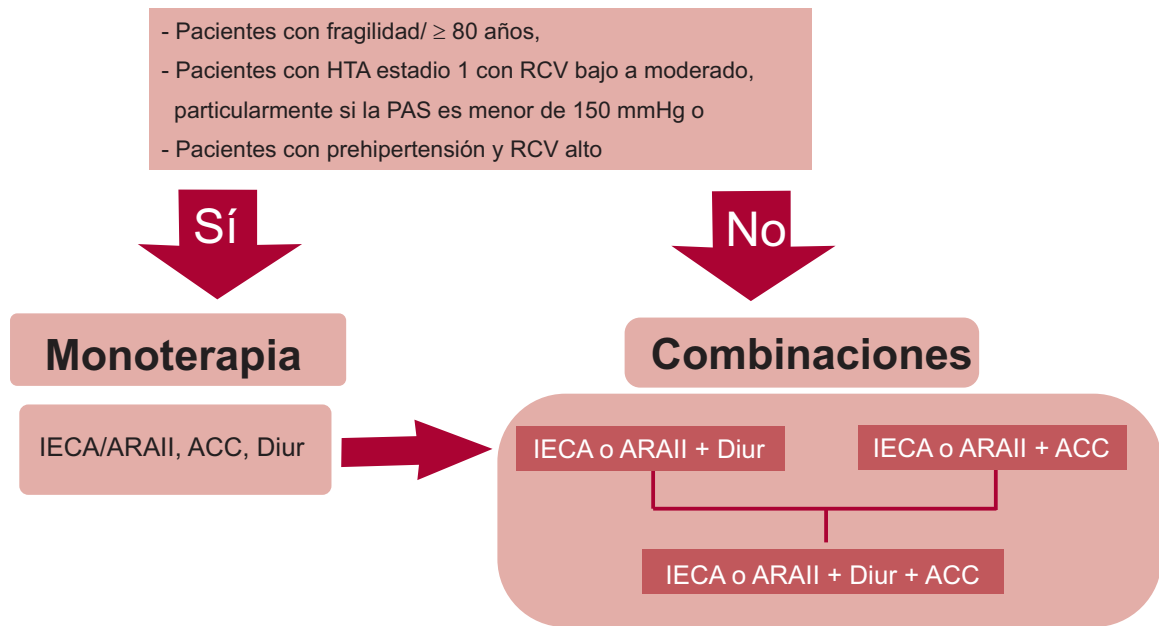
Hipertensión arterial	Rango:	Objetivo terapéutico:	
		PAS	PAD
Sin otra Patología	Menor de:	130	80
	Mayor de:	120	70
+ EC o IC o DBT o ACV / AIT	Menor de:	130	80
	Mayor de:	120	70
+ IRC	Menor de:	140	90
	Mayor de:	130	80
\geq 80 años	Menor de:	150	90*

Los valores de PA se expresan en mm Hg. EC, enfermedad coronaria; IC, insuficiencia cardíaca; DBT, diabetes mellitus; ACV, accidente cerebrovascular; AIT, accidente cerebrovascular transitorio; IRC, insuficiencia renal crónica. (*) Los valores inferiores de PA pueden considerarse si son bien tolerados.

Esquemas de tratamiento

Los esquemas del tratamiento farmacológico deben utilizarse teniendo en cuenta las siguientes consideraciones (Figura 2):

1. Una diversidad de fármacos antihipertensivos ha demostrado buena eficacia para el descenso de la PA y el RCV, por lo cual cualquiera de ellos puede ser utilizado como base en el tratamiento de la HTA, teniendo en cuenta el uso prioritario de aquellos fármacos con una cobertura terapéutica de 24 horas.
2. Lograr una rápida reducción de la PA, en un tiempo no mayor de 30 días, con una mayor y eficaz protección del RCV, para lo cual se sugiere iniciar el tratamiento con combinaciones farmacológicas. Sin embargo, debemos considerar que, en los pacientes con valores de PA entre los 140-159/90-99 mm Hg o aquellos en el rango de 130-139/85-89 mm Hg con RCV muy alto, un solo fármaco puede ser eficaz para lograr el objetivo farmacológico.
3. Debe considerarse la edad y fragilidad de los pacientes mayores de 65 años; en ellos se debe titular las dosis y el número de fármacos para utilizar. Se debe tener particular cuidado en los pacientes octogenarios y/o frágiles, para evitar efectos colaterales. Por lo tanto, en función del objetivo terapéutico, el tratamiento farmacológico puede iniciarse con un solo fármaco, titular el tratamiento y, cuando sea factible, pasar a combinaciones fijas en un solo comprimido, para mejorar la adherencia a la terapéutica.



IECA/ARAI: inhibidores de la enzima de conversión/Antagonistas de los receptores de angiotensina II; ACC: antagonistas de los canales de calcio; Diur: diurético.

Fig. 2. Recomendación para el inicio del tratamiento farmacológico

Fármacos de uso en hipertensión arterial

Los fármacos más utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial y que han demostrado disminuir no solo la PA, sino también los eventos cardiovasculares son aquellos que inhiben el sistema renina-angiotensina (IECA/ARAI), los antagonistas del calcio (ACC) y los diuréticos (Diur). Los bloqueantes de receptores β -adrenérgicos se reservan en asociación con los anteriores, para adultos menores de 60 años y aquellos pacientes que tienen ciertas condiciones clínicas asociadas como insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias, frecuencia cardíaca elevada, mujeres en edad fértil, u otra condición que lo amerite; pero sobre todo se prefieren los beta-bloqueantes de segunda y tercera generación (bisoprolol, carvedilol, nebivolol, labetalol).

En la Figura 2 se propone un algoritmo de selección de tratamiento farmacológico con monodroga o combinaciones. Las combinaciones se recomiendan para la mayoría de los hipertensos como terapéutica de inicio; los preferidos son aquellos compuestos por un fármaco que inhiba el sistema renina-angiotensina (IECA/ARAI) sea con un Diur o un ACC. Sin embargo, otras combinaciones entre las diferentes clases también son factibles. (79,80) Debe considerarse la excepción al uso inicial de combinaciones para los pacientes ancianos con fragilidad, si la presión arterial sistólica es menor de 150 mm Hg, aquellos pacientes con HTA estadio I y bajo o moderado riesgo y para los pacientes con prehipertensión arterial y riesgo cardiovascular muy elevado. (81)

En caso de no lograrse el objetivo terapéutico con 2 fármacos (IECA/ARAI + Diur o ACC), considerar agregar agregado de un tercer fármaco (ACC o Diur), idealmente en combinación en un solo comprimido. (81)

Si con esta triple combinación no se logra el objetivo terapéutico, debe agregarse un antagonista de recetor de mineralocorticoides, como cuarto fármaco de elección. En caso de intolerancia puede suplantarse por otro diurético (amilorida, indapamida, furosemida), un β -bloqueante o un bloqueante de receptores α -adrenérgicos. Por último, también tenemos a disposición los bloqueantes de receptores α -adrenérgicos y aquellos de acción central y los vasodilatadores de acción directa.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Utilización de IECA/ARAI, Diur, β -bloqueante ACC, ARM	I	A
– Utilizar combinaciones para la mayoría de los pacientes como terapéutica de inicio, preferiblemente IECA/ARAI + Diur o un ACC	I	A
– Considerar como excepción a los pacientes ancianos con fragilidad, si la presión arterial sistólica es menor de 150 mm Hg.	I	B
– Si no se logra el objetivo con dos fármacos, considerar un tercero idealmente en combinación en un solo comprimido (ACC/ Diur)	I	A
– Si con triple combinación no se logra el objetivo, debe agregarse un ARM o, en caso de intolerancia, suplantarse por otro diurético (amiloride, indapamida, furosemida), un β -bloqueante o un bloqueante de receptores α -adrenérgicos	I	B
– Utilizar $B\beta$ combinado con cualquiera de los fármacos antes mencionados en situaciones clínicas específicas (cardiopatía isquémica crónica, posinfarto agudo de miocardio, o el control de la frecuencia cardíaca elevada o arritmias).	I	A

ARM, antagonistas de receptor de mineralocorticoides; ACC: cálcico, Diur: diurético, IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina.

BIBLIOGRAFÍA

- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1)
- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Suplemento 2).
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 2018;00:1-98.
- Wyss F, Coca A, Lopez-Jaramillo P, Ponte-Negretti C. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the Interamerican Society of Cardiology, Position statement of the Interamerican Society of Cardiology on the current guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension 2017-2020. *Intern J Cardiol Hypertens* 2020; 6. <https://doi.org/10.1016/j.ijchy.2020.100041>
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-15 <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>
- Marín M, Fábregues G, Rodríguez P, Díaz M, Páez O, Alfie J y cols. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:121-9.
- Delucchi A, Majul C, Vicario A, Cerezo G, Fabregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:354-60.
- WHO. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis 2013. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/>
- Chow C, Teo K, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high, middle and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
- Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos Octubre de 2019 Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) - Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación ISBN 978-950-896-554-7
- Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27:963-75. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283282f65>
- Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension. The Mosaic Theory and Beyond. *Circulation Research* 2021;128:847-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318082>
- Brenner, B. M., Chertow, G. M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171-5. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80967-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80967-X)
- Tomat AL. Fisiología de la hipertensión arterial y evaluación del estrés oxidativo. Cap 37, pp 251-357. *Tratado de Hipertensión Arterial y Mecánica Vascular*, Editores C. Kotliar, R. Esper, M. Barontini. Ed 1, Buenos Aires, 2010
- Carnevale D. Neural Control of Immunity in Hypertension: Council on Hypertension Mid Career Award for Research Excellence. *Hypertension* 2020;76:622-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14637>
- Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM, Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;316:H958-70. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00723.2018>
- S Taler, J Agustine, S Textor. A Hemodynamic Approach to Resistant Hypertension. *Heart Failure* 2000;6:90-3. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2000.80145.x>
- Delucchi A, Marín M, Páez O, Bendersky M, Rodríguez P; en representación de los participantes designados por la Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Principales conclusiones del Consenso

Argentino de Hipertensión Arterial [Principal conclusions of the Argentine Consensus on Arterial Hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc* 2019;36:96-109. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2019.01.001>

19. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D y col. International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens* 2020;38:982-1004. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002453>
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:2284-309. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001961>
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C y col. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;138:e426-83. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000597>
22. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2019;73(5):e35-e66. <https://doi.org/10.1161/HYP000000000000087>
23. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF y col.; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA* 2019;322:409-20. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9811>
24. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J y col.; IDACO Investigators. The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2033-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.035>
25. O'Brien E, White WB, Parati G, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:1108-111. <https://doi.org/10.1111/jch.13275>
26. Sánchez RA, Boggia J, Peñaherrera E, Barroso WS, Barbosa E, Villar R et al. Ambulatory blood pressure monitoring over 24 h: A Latin American Society of Hypertension position paper-accessibility, clinical use and cost effectiveness of ABPM in Latin America in year 2020. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22:527-43. <https://doi.org/10.1111/jch.13816>
27. Villar R, Sánchez RA, Boggia J, Peñaherrera E, Lopez J, Barroso WS y col. Recommendations for home blood pressure monitoring in Latin American countries: A Latin American Society of Hypertension position paper. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22:544-54. <https://doi.org/10.1111/jch.13815>
28. Asayama K, Thijs L, Brguljan-Hitij J, Niiranen TJ, Hozawa A, Boggia J y col. International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) investigators. Risk stratification by self-measured home blood pressure across categories of conventional blood pressure: a participant-level meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001591. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001591>
29. Barochiner J, Aparicio LS, Martínez R, Alfie J, Marín MJ. Prognostic value of masked uncontrolled apparent resistant hypertension detected through home blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2021;39:2141. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002913>
30. ACC/AHA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000725>
31. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
32. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Sexto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de 10 sociedades y expertos invitados). Desarrollada con la contribución especial de la European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Rev Esp Cardiol* 2016;69:939.e1-e87. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.08.009>
33. Esper R, Kotliar C, Barontini M, Forcada P. (2010). La dieta en la hipertensión arterial. Patrón alimentario y estilo de vida saludables. Janson J (Ed.) *Tratado de mecánica vascular e hipertensión arterial* (pp.929-932). Inter-Médica.
34. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966-78. <https://doi.org/10.1056/NEJMra064486>
35. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17:471-80. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001575>
36. Miura K, Nakagawa H. Can dietary changes reduce blood pressure in the long term? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:253-7. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000165892.05996.f1>
37. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a metaanalysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761-70. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001459>
38. Stamler R. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997;65:626S-42S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.2.626S>
39. Weinberger, MH; fineberg NS. Sodium and volumen sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18:67-71. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.18.1.67>
40. Rodriguez BL, Labarthe DR, Huang B, LopezGomez J. Rise of blood pressure with age. New evidence of population differences. *Hypertension* 1994;24:779-85. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.24.6.779>
41. World Health Organization. Sodium intake for adults and children 2012 http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake/en/
42. World Health Organization. Guideline: potassium intake for adults and children. December 2012. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504829>
43. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346:f1378. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1378>
44. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
45. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-24. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704173361601>

46. Champagne C. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev* 2006;64 (2 Pt 2):S53-S56. <https://doi.org/10.1301/nr.2006.feb.S53-S56>
47. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>
48. Cicero AFG, Grassi D, Tocci G, Galletti F, Borghi C, Ferri C. Nutrients and nutraceuticals for the management of high normal blood pressure: an evidence-based consensus document. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019;26:9-25. <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0296-6>
49. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and hypertension. *Hypertension* 2006;47:1035-8. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000218586.21932.3c>
50. Beilin LJ. Alcohol and hypertension: Balancing the risks and benefits. *J Hypertens* 2005; 23:1953-5. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000187255.19998.29>
51. Tobe SW, Soberman H, Kiss A, Perkins N, Baker B. The effect of alcohol and gender on ambulatory blood pressure: results from the Baseline Double Exposure study. *Am J Hypertens* 2006;19:136-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.06.029>
52. Anderson P, Gual A, Colon J. Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. 2008. https://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_atencion_primaria.pdf
53. Pausova Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Current Opinion in Nephrology and hypertension* 2006;15:173-8. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000214775.42103.a5>
54. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubert PM. Mechanism of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324:127-37. <https://doi.org/10.1097/00000441-200209000-00003>
55. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.00000094221.86888.AE>
56. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012;13:275-86. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x>
57. Matthews KA, Katholi CR, McCreath H, Whooley MA, Williams DR, Zhu S, Markovitz JH. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation* 2004;110:74-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133415.37578.E4>
58. Solano Lopez AL. Effectiveness of the mindfulness-based stress reduction program on blood pressure: a systematic review of literature. *Worldviews Evid Based Nurs* 2018;15:344-52.
59. Actualización del consenso de prevención cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología, Área de Consensos y Normas. *Rev Argent Cardiol* 2016;84 (Suplemento 2). <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/12/actualizacion-del-consenso-de-prevencion-cardiovascular-2016-1.pdf>
60. Moore SC, Patel A V, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, et al. Leisure Time Physical Activity of Moderate to Vigorous Intensity and Mortality: A Large Pooled Cohort Analysis. *PLoS Med* 2012;9:1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001335>
61. Samitz G, Egger M, Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40:1382-400. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr112>
62. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e004473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>
63. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-59. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213feb>
64. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011; 58:950-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177071>
65. MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, Livingston J, Forsyth KC, Kraemer WJ, et al. Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(10) pii: e003231. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003231>
66. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613-22. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000881>
67. SPRINT Research Group: Wright JTJ, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
68. The SPRINT Research Group: Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021;384:1921-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901281>
69. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, metaanalyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285-95. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
70. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure lowering treatment on outcome incidence. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150-60. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001547>
71. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:23-34. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832aa6b5>
72. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>
73. Persu A, Lopez-Sublet M, Abd El-Hady Algharably E, Kreutz R: Controversies in Hypertension - Pro Side of the Argument. *Hypertension* 2021;77: 800-5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.12857>
74. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
75. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82. <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2073>
76. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-82. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>

77. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
78. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Inicial monoterapia y combinación de terapia y control de la hipertensión el primer año. *Hypertension* 2012;59:1124-31. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167>
79. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of anti-hypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816>
80. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ III, Graff A, Shojaaee A, et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil W hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:04-12. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x>
81. Jeemon P, Severin T, Amodeo C, Balabanova D, Campbell NRC, Gaita D et al. World Heart Federation Roadmap for Hypertension- A 2021 Update. *Global Heart* 2021; 16(1):63. <https://doi.org/10.5334/gh.1066>

9. OBESIDAD

Coordinación: Paola Harwicz^{MTSAC}

Grupo de redacción: Carla Gauna, Susana Gutt, Juliana Mociulsky, Susana Fuentes

INTRODUCCIÓN

Desde 1980, la prevalencia de obesidad se ha triplicado y alcanza actualmente a 650 millones de personas adultas en el mundo. (1) Si bien ha sido incorporada como enfermedad en 1950, podemos decir que hoy se ha transformado en la gran pandemia que afecta no solo a adultos, sino también a niños y adolescentes. (2)

La Argentina no es ajena a lo que ocurre en el resto del mundo. De los resultados de la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo se desprende que 6 de cada 10 argentinos padecen sobrepeso u obesidad (36,2% y 25,4%, respectivamente). (3)

Por otra parte, además de ser una enfermedad con impacto cardiovascular *per se*, la obesidad predispone y empeora el control de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia (DLP), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica.

Definición

La obesidad es una enfermedad crónica compleja, multifactorial, recurrente y progresiva (4), en cuya etiopatogenia encontramos factores genéticos, biológicos, psicológicos y medioambientales. La forma más utilizada de definir la presencia de sobrepeso y obesidad sigue siendo el índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$). La Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza un valor de IMC de entre 25 y 29,9 kg/m² para definir sobrepeso, mientras que la obesidad se define con valores ≥ 30 kg/m². (5) Sin embargo, el IMC presenta limitaciones en su capacidad predictiva para estimar la adiposidad, variando además en forma considerable sobre la base del sexo, edad, raza y etnia de las personas. (6) A partir de esto se introducen nuevos conceptos y una nueva definición de obesidad. La obesidad como enfermedad crónica basada en la adiposidad ABCD (Adiposity Based Chronic Disease [ABCD]), utiliza una definición basada en tres dimensiones: 1) etiología, 2) grado de adiposidad y 3) riesgos para la salud. (7) Se deben evaluar, ante la presencia del aumento del tejido adiposo (TA), los procesos patológicos que están involucrados en el desarrollo de la enfermedad, teniendo en cuenta las consecuencias de fuerzas físicas para la expansión de la masa grasa y las consecuencias producto de las respuestas endocrinas e inflamatorias, que van a definir las diferentes etapas de la clasificación ABCD. (8)

El órgano adiposo es dinámico e interviene en múltiples procesos biológicos. La disfunción del TA ocurre por expansión de la masa grasa ligada a su localización. Existe un fuerte vínculo entre la grasa visceral y el depósito ectópico de esta en el desarrollo de la resistencia a la insulina (IR), DLP, HTA, aterosclerosis y remodelado cardíaco adverso, entre otras. (9) El perímetro de cintura (PC), el índice cintura-talla y el índice cintura-cadera son marcadores indirectos de la grasa visceral, con el agregado de que son mediciones de fácil implementación en el consultorio. (10,11) El IMC debe seguir utilizándose en la práctica diaria. Sin embargo, debe clasificarse en forma adicional el grado de obesidad como el riesgo asociado para la salud del paciente individual. (8) Se mencionan a continuación los parámetros más utilizados para dicho fin:

- Índice de masa corporal: $\text{Peso}/\text{Talla}^2$. Se propone como abordaje inicial del paciente con obesidad. (12)
- Perímetro de cintura: permite categorizar el riesgo cardiometabólico. Valores normales < 88 cm en la mujer y < 102 cm en los hombres. (13)
- Medición de la composición corporal: existen múltiples técnicas desarrolladas con la intención de evaluar la distribución del tejido adiposo, haciendo foco en el tejido adiposo visceral como signo de impacto en la salud. La bioimpedancia eléctrica es la más utilizada, pero se encuentran limitaciones para su uso en pacientes con $IMC > 35$ kg/m². (14) Otros estudios como la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear o el

dexa-Scan son de mayor exactitud en la evaluación de este perfil de pacientes, pero presentan como limitación para su uso los costos y las dificultades en su interpretación.

Se propone determinar inicialmente el IMC para categorizar el grado de obesidad y posteriormente combinar el PC con el IMC para estratificar el riesgo cardiometabólico (Tabla 1). Se sugiere que la utilización de métodos de composición corporal sea indicada en casos individuales por el especialista.

Tabla 1. Perímetro de cintura como marcador de riesgo cardiometabólico. Diagnóstico. (12)

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Hombre <102 cm Mujer <88 cm	Hombre >102 cm Mujer >88 cm
Sobrepeso	≥25 y <29,9	Incrementado	Alto riesgo
Obesidad			
Obesidad Grado I	≥30 y <34,9	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Obesidad Grado II	≥35 y <39,9	Muy alto riesgo	Muy alto riesgo
Obesidad Grado III	≥40	Extremadamente alto riesgo	Extremadamente alto riesgo

Adaptada de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> 2021

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se sugiere medir, pesar y realizar el cálculo de IMC en todos los individuos adultos para categorizar el riesgo cardiometabólico, según el grado de sobrepeso y obesidad.	Ila	B
– Se sugiere medir el perímetro de cintura en los individuos con IMC entre 25 y 35 kg/m ² para definir la distribución de la grasa corporal.	Ilb	B

Fisiopatología

Los nuevos conceptos fisiopatológicos consideran el TA como un órgano endocrino-metabólico cuya funcionalidad se relaciona con sus propiedades mecánicas y secretoras.

El órgano adiposo es el principal depósito de almacenamiento de lípidos con capacidad para adaptarse a cambios en la ingesta. El TA subcutáneo es el primer escalón para almacenar la energía en forma de triglicéridos; si excede su capacidad de expansión, se producirá un depósito ectópico a nivel visceral, musculoesquelético, de riñón, páncreas, corazón e hígado. Estas condiciones determinan efectos locales y sistémicos, (15) con impacto metabólico y cardiovascular. La secreción de adipocitoquinas y la insulinoresistencia (IR) periférica favorecen el desarrollo de enfermedades asociadas o comorbilidades.

Comorbilidades

La expansión y disfunción adipocitaria afectan la regulación de la homeostasis energética y predisponen a la infiltración grasa de otros órganos, promueven su disfunción y, según la predisposición individual, esta inflamación crónica de bajo grado secundaria a la secreción de adipocitoquinas y la IR periférica favorecen el desarrollo de comorbilidades, como: DM2, MAFLD, HTA, gota, litiasis biliar y un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de colon, riñón, esófago, endometrio y mama.

Se consideran comorbilidades con impacto cardiovascular:

- 1. Enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD)**
- 2. Enfermedad renal crónica (IRC) asociada a obesidad**
- 3. Apnea del sueño asociada a enfermedad cardiovascular (ECV)**
- 4. Incremento de riesgo de DM2**

IMPACTO CARDIOVASCULAR DE LA OBESIDAD

La obesidad constituye un factor de riesgo independiente de ECV y se asocia con enfermedad coronaria, aterosclerosis y muerte cardiovascular. (16-17). La expectativa de vida disminuye a medida que aumenta el IMC. Un análisis de 57 estudios prospectivos que incluyó 894.576 participantes determinó que el IMC es un fuerte predictor de mortalidad. Por cada aumento de 5 puntos en el IMC, el riesgo relativo de mortalidad total aumenta un 30%,

el riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa en un 40%, en tanto que la mortalidad por cáncer lo hace en un 10%. (18) En el estudio Framingham se observó que la obesidad es un factor de riesgo independiente de EC, insuficiencia cardíaca (IC) y mortalidad de causa cardiovascular. Los individuos que presentaban obesidad a los 40 años tuvieron una expectativa de vida 7 años menor comparados con los que presentaban un peso normal a dicha edad, mientras que aquellos que presentaron sobrepeso redujeron 3 años su expectativa de vida. (19). Otro metanálisis que incluyó más de 850.000 participantes evidenció que la obesidad incrementó un 20% el riesgo de enfermedad cardiovascular. (20). Wentworth y cols. (21) publicaron un estudio en el que la prevalencia de EC y accidente cerebrovascular (ACV) tanto en hombres como en mujeres era proporcional al incremento del IMC, siendo la prevalencia en los hombres aproximadamente el doble que en las mujeres. Finalmente, una revisión de estudios observacionales, aleatorizados y metanálisis que analizan la relación de causalidad entre obesidad y riesgo cardiovascular informó que el aumento de la adiposidad se asocia a mayor riesgo CV considerado un factor causal de riesgo para la ECV (infarto agudo de miocardio [IAM], insuficiencia cardíaca [IC], fibrilación auricular [FA]) pero no para mortalidad CV y ACV. Estos resultados fueron consistentes en ambos sexos y podrían deberse a las adipocitoquinas secretadas por el TA disfuncional, las cuales generan alteraciones del perfil lipídico, coagulación y fibrinólisis asociados a inflamación, todos determinantes de la disfunción endotelial y riesgo de aterosclerosis. (22) Es importante destacar que la obesidad también es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Por cada unidad de aumento del IMC se incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca un 5% en varones y un 7% en mujeres. (23)

Abordaje terapéutico

Cambios en el estilo de vida

Los objetivos más relevantes del tratamiento de la obesidad son prevenir las complicaciones y tratar las comorbilidades asociadas. Además, es importante evitar la estigmatización y colaborar en restablecer el bienestar, la imagen corporal positiva y fortalecer la autoestima. (24) Se debe incluir no solo la promoción del descenso de peso, sino también el mantenimiento y la prevención de la reganancia, dado que –luego de 5 años de iniciado el tratamiento– en la mayoría de las personas se produce una recuperación del peso perdido, independientemente de qué tipo de abordaje nutricional se implemente.

El objetivo inicial, y dependiendo de las comorbilidades asociadas, es lograr un descenso entre el 5 y el 10% del peso de base, mejorar la calidad nutricional de la alimentación e incrementar la actividad física con el fin de mejorar la composición corporal, aumentando la masa magra y disminuyendo la masa grasa. Para ello se propone un abordaje escalonado a partir de un IMC de 25 kg/m², que incluya un plan de alimentación, actividad física, terapia conductual, farmacoterapia y tratamiento quirúrgico de la obesidad. (25) Además, el abordaje multicomponente incluye estrategias cognitivo-conductuales para el cambio de comportamiento (automonitoreo, control de estímulos, reestructuración cognitiva) y exploración de la motivación para el cambio y del nivel de percepción de las comorbilidades asociadas a la obesidad. El propósito del tratamiento no debe estar centrado solo en el peso corporal sino también en la mejoría de la calidad de vida y en el abordaje de las comorbilidades, para minimizar el riesgo cardiovascular con objetivos en control de lípidos, tratamiento intensivo de la diabetes, si coexistiera este diagnóstico, normalización de la presión arterial, detección y tratamiento de la apnea del sueño.

En relación con la alimentación, inicialmente se debe fortalecer la adquisición de hábitos saludables aumentando el consumo de vegetales, legumbres, granos, fibras y pescado, reduciendo la grasa saturada, evitando el consumo de azúcar agregada, grasas trans, bebidas azucaradas y alcohol. Asimismo, se debe asesorar sobre la reducción en el tamaño de la porción, evitar el picoteo entre comidas, realizar el desayuno y prevenir el comer nocturno o el trastorno por atracón.

Con el objetivo de cambiar la narrativa en relación con la enfermedad crónica, nos referimos a “intervención nutricional”, en lugar de “dieta”, dejando reservado este término para abordajes nutricionales basados en la evidencia con resultados sobre el peso, glucemia, presión arterial u objetivos cardiovasculares, y consideramos el término “terapia médico-nutricional”, para promover el cambio de alimentación dentro de un proceso integral de cambio de hábitos basado en la exploración, el diagnóstico, el asesoramiento y una propuesta de tratamiento en forma dirigida por el equipo tratante. La terapia médico-nutricional debe estar basada en una propuesta de cambios sustentables a largo plazo que respete preferencias culturales e individuales. No hay un solo tipo de abordaje nutricional que hubiera demostrado el mantenimiento del peso en el largo plazo, y el objetivo es lograr la adherencia, independientemente del tipo de intervención.

Los trabajos con patrón de restricción calórica pueden categorizarse según el grado de restricción en: restricción moderada (1300 a 1500 kcal/d), bajas calorías (900 a 1200 kcal/d) y muy bajas calorías (<900 kcal/d) con períodos de intervención de 3 meses a 3 años. (25) También hay intervenciones basadas en reemplazos parciales de comidas con suplementos proteicos (una o dos comidas por día, dentro de una intervención restrictiva) con los que se consigue reducción de peso inicial y también de la circunferencia abdominal, de la presión arterial y del control glucémico. La recomendación actual es implementar un plan con un déficit calórico de entre 500 y 1000 kcal/día con respecto al requerimiento calórico previo del paciente. Esto puede lograrse inicialmente con la

reducción del tamaño de la porción. (26] Se recomienda evitar la utilización de planes alimentarios que aporten menos de 1500/1200 kcal/día en hombres y mujeres, respectivamente, o que resulten inferiores al gasto metabólico basal. Esta recomendación tiene su fundamento en la ausencia de ventajas a largo plazo de planes de alimentación restrictivos por el impacto negativo sobre la regulación del apetito y el gasto metabólico. (27) Aunque el déficit calórico inicial produce descenso de peso en el corto plazo (6 a 12 meses), esta situación conlleva ciertos riesgos en las personas con obesidad: la restricción calórica puede promover aumento de apetito y disminución de la saciedad, alterar el punto de regulación homeostática, estimular el hambre hedónico y promover conductas compensatorias que pueden dificultar el mantenimiento del peso a largo plazo. La recomendación tradicional en cuanto a distribución de macronutrientes propone un aporte de calorías provenientes de los hidratos de carbono del 45 a 65%, 10 al 35% de las proteínas y 20 al 35% de la grasa. (28) Se han propuesto distintos enfoques basados en la modificación de estos rangos de macronutrientes, y los resultados en el descenso de peso a 6 y 12 meses son similares para las distintas intervenciones.

La dieta cetogénica es un patrón de ingesta basado en una reducción significativa de hidratos de carbono, con una ingesta moderada de proteínas y alta en grasas. Mientras que, en la distribución tradicional de macronutrientes, la mitad de las calorías proviene de los hidratos de carbono, esta solo contiene un 5%. El 75% es de grasas y el 20% de proteínas. Se fundamenta en que la reducción de los hidratos de carbono, que son la principal fuente de energía, provoca la activación del metabolismo lipolítico para usar la grasa como combustible y desencadena la aparición de cuerpos cetónicos en sangre. De ahí el nombre de dietas cetogénicas o muy bajas en carbohidratos. Estos productos metabólicos, que se convierten en combustibles energéticos diferentes de la glucosa, han podido demostrar algunos beneficios. Principalmente, el mayor contenido en grasa induce sensación de saciedad y genera menos apetito y esto puede contribuir a la pérdida de peso. Además, la cetosis incrementa el gasto energético. Algunos estudios han demostrado también una mejoría de la composición corporal con reducción de la grasa visceral y disminución de los niveles de insulina, glucosa y colesterol, pero no hay evidencia a largo plazo.

El ayuno intermitente es una estrategia nutricional alternativa que implica restringir la ingesta de energía durante ciertos períodos del día o prolongar el intervalo de ayuno entre comidas. (29) El ayuno intermitente puede definirse como una abstinencia voluntaria de alimentos y bebidas por períodos específicos y recurrentes. Los potenciales beneficios metabólicos que fueron determinados en estudios en roedores se asientan en la producción de cetonas, que aparecen luego de al menos 12 horas de ayuno y se utilizarían como una fuente de energía más eficaz en los músculos y posiblemente en el cerebro. También tendría efectos sobre la inflamación, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y sobre el fenómeno de autofagia, que estaría relacionado con el envejecimiento celular. Sin embargo, hay pocos estudios en seres humanos y en el seguimiento a largo plazo. En una revisión sistemática de estudios controlados y aleatorizados (30) que compararon intervenciones de restricción calórica continua o intermitente se evidenciaron resultados similares en peso, masa grasa y magra, circunferencia abdominal, glucemia, HbA1c, triglicéridos y C-HDL.

La dieta mediterránea describe un patrón que incorpora alimentos ricos en fibra (frutas, verduras, legumbres), grasas monoinsaturadas (aceite de oliva, palta, frutos secos) y poliinsaturadas con predominio de ácidos grasos omega 3 (pescados y mariscos) con un elevado aporte de polifenoles. El patrón mediterráneo ha demostrado una reducción de los objetivos primarios compuestos (IAM, ACV y muerte cardiovascular) en pacientes con alto riesgo cardiovascular; (31) si bien tiene escaso efecto sobre el peso corporal, también tiene robusta evidencia de mejoría en el control glucémico, el colesterol HDL y triglicéridos, el riesgo de diabetes tipo 2, y en revertir el síndrome metabólico. Asimismo, en un estudio que evaluó el mantenimiento del descenso del 10% luego de 12 meses, aquellos que tuvieron mayor adherencia al patrón mediterráneo lograron mantener 2 veces más el descenso de peso que quienes tuvieron baja adherencia. (32)

El estudio Look AHEAD incluyó personas con obesidad y diabetes tipo 2 para evaluar el impacto de las intervenciones en el estilo de vida sobre los objetivos primarios compuestos y muerte cardiovascular. Luego de 9,6 años de seguimiento no logró demostrar diferencias significativas sobre estos objetivos. Sin embargo, el aporte importante fue en el análisis *post hoc*, donde se observó que quienes habían logrado un descenso $\geq 10\%$ tuvieron menos eventos cardiovasculares. (33)

Dado que la obesidad es una enfermedad heterogénea que cursa con alteración en la regulación del apetito, algunas publicaciones recientes identifican distintos fenotipos alimentarios para tener en cuenta al elegir el tipo de intervención nutricional y/o farmacológica. (34) El enfoque sobre la conducta alimentaria en cuanto a planificación, orden, manejo de porciones y prevención del atracón y comer nocturno es tan importante como la selección de alimentos.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda, en los individuos con sobrepeso y comorbilidades o con obesidad, iniciar cambios en el estilo de vida con el objetivo de lograr un descenso del 5-10% del peso corporal en el transcurso de 6-12 meses, sostenido en el tiempo para reducir el riesgo cardiovascular y optimizar el control de los factores de riesgo asociados.	I	A
– Se recomienda implementar un plan nutricional con un déficit calórico de entre 500 y 1.000 kcal/día con respecto al requerimiento calórico previo del paciente.	I	B
– Para prevenir la ganancia de peso y mejorar la salud cardiovascular se recomienda la práctica de 30 minutos de actividad física o más, cinco a siete días a la semana.	I	B
– Los individuos con obesidad deben recibir consejo nutricional individualizado a cargo de un especialista en nutrición, para mejorar el control de peso y alcanzar las metas terapéuticas en el tratamiento de diabetes, hipertensión arterial y dislipidemias.	I	A

Ejercicio físico

En la actualidad se considera al ejercicio como un componente fundamental dentro de un programa de tratamiento de la obesidad, y varios estudios han demostrado los beneficios de combinar el déficit calórico con el ejercicio para favorecer la pérdida de peso, preservar la masa magra y reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, el ejercicio tiene una modesta influencia sobre el descenso de peso y esto se relaciona, en parte, con la dificultad para adherir a programas de ejercicio vigoroso y sostenerlos en el tiempo. (35)

En un metanálisis que evaluó el efecto del ejercicio sobre el descenso de peso y que incluyó estudios con una duración entre 12 semanas y 12 meses, el ejercicio derivó en modestas reducciones de peso comparado con el grupo sin ejercicio (diferencia media de -1,6 kg) y lo mismo ocurrió al comparar ejercicio de baja y alta intensidad. Similares resultados se observaron al analizar el efecto sobre la disminución del PC y la presión arterial.

Aunque el ejercicio por sí solo no muestra resultados significativos sobre el descenso de peso, tiene efectos beneficiosos sobre la reducción de la masa grasa. En un estudio que comparó una intervención de dieta sola vs. dieta con ejercicio sobre el cambio de la composición corporal e insulinoresistencia en 52 hombres que perdieron 7,5 kg y que fueron seguidos por 12 semanas, se observó mayor reducción en grasa total, con similar reducción en la obesidad abdominal, grasa visceral e insulinoresistencia. En un tercer grupo asignado solo a ejercicio sin dieta (incrementando el ingreso calórico para compensar el gasto energético), también se observó reducción de la masa grasa visceral, aunque en menor grado que el grupo que combinó ambas intervenciones. (36) Para prevenir la ganancia de peso y mejorar la salud cardiovascular se recomienda la práctica de 30 minutos de actividad física o más, cinco a siete días a la semana. Hay una relación dosis-efecto entre la práctica de ejercicio y la pérdida de peso y es por eso por lo que, en ausencia de déficit calórico de la dieta, se requieren cargas mayores movimiento para promover el descenso de peso. (37) El tipo, la intensidad, la duración, la frecuencia y el volumen del ejercicio deben adecuarse a cada persona teniendo en cuenta la aptitud física y las comorbilidades metabólicas y mecánicas. Es preferible siempre iniciar con ejercicios de intensidad leve e ir progresando de acuerdo con la tolerancia y adherencia. En cuanto al tipo de ejercicio, son preferibles aquellos que ocasionen menor impacto articular y comprometan varios grupos musculares, como bicicleta fija o actividades acuáticas. La combinación de ejercicio aeróbico con sobrecarga mejora el rendimiento cardiorrespiratorio e incrementa el gasto metabólico basal.

Las recomendaciones enfatizan la importancia de abordar no solo el ejercicio sino también la inactividad física y proponen interrumpir la actividad sedentaria, moverse más y sentarse menos, como estrategia de prevención general para toda la población y personas con riesgo o enfermedad cardiovascular establecida. Recientes estudios y metanálisis mostraron que los pacientes con obesidad que tienen mejor *fitness* cardiorrespiratorio, tienen menor mortalidad cardiovascular que las personas sedentarias de peso normal. (38)

En relación con el tipo de actividad física, en un metanálisis que evaluó 6768 artículos se concluyó, con alto grado de evidencia, que el entrenamiento aeróbico y el entrenamiento de alta intensidad por intervalos (HIIT) reducen la grasa abdominal visceral, comparados con controles sin entrenamiento, y que el entrenamiento de resistencia realizado dentro de un programa de descenso de peso reduce la pérdida de masa magra, también comparado contra controles bajo tratamiento de dieta sin ejercicio. Asimismo, hay mejoría en la insulinosensibilidad, la presión arterial, la grasa intrahepática y el consumo de oxígeno. (39)

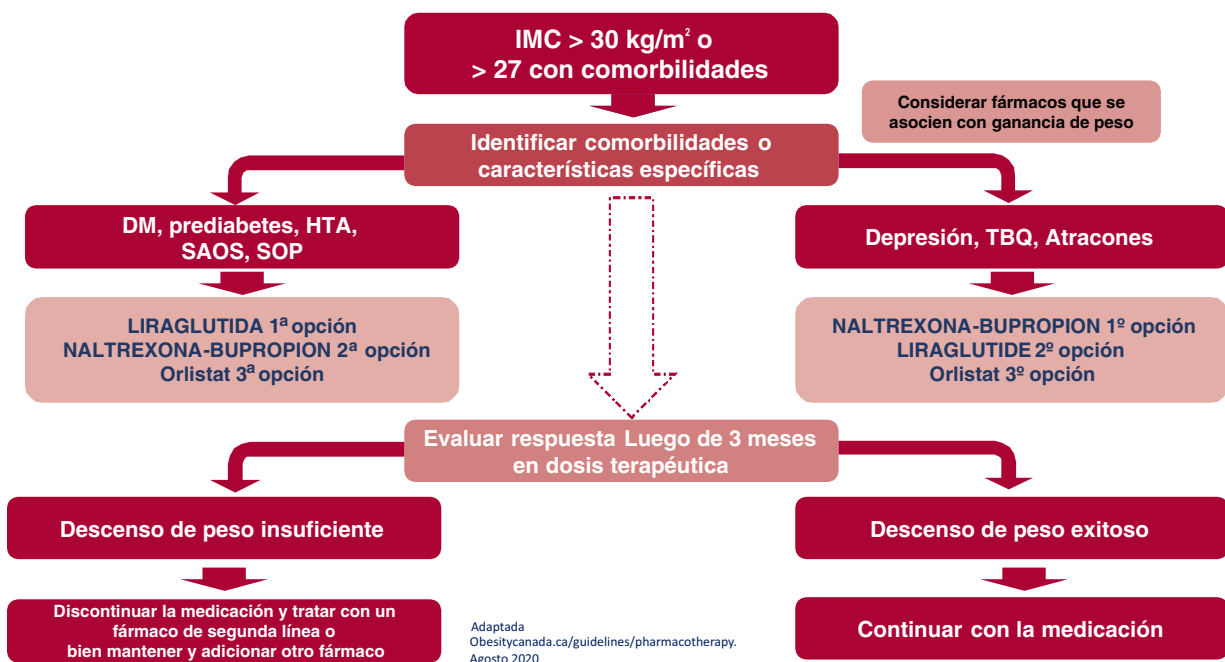
Abordaje farmacológico del paciente con obesidad

El abordaje farmacológico del paciente con obesidad debe considerarse como parte de la intervención terapéutica actualmente eficaz y segura en la reducción del peso asociado a los cambios en el estilo de vida y el plan de actividad física. El tratamiento farmacológico aumenta la adherencia al tratamiento y, en aquellos que alcanzan un descenso de peso, se logra reducir las complicaciones asociadas a la obesidad y mejorar la calidad de vida. A su vez colaboran en la prevención del desarrollo de comorbilidades como DM2, MAFLD, síndrome metabólico, etcétera.

Sin embargo, a pesar del incremento de la obesidad en el mundo y de ser considerada una enfermedad, la implementación del tratamiento farmacológico por parte de la comunidad médica es muy reducida. El estudio ACTION, realizado en el año 2019, revela que menos del 17% de los profesionales indican fármacos para la obesidad. (40) Posiblemente este bajo uso de fármacos se deba a las experiencias negativas con “viejos” y cuestionados esquemas, como las anfetaminas o preparados con hormonas tiroideas, diuréticos o incluso con drogas, que luego de haber sido utilizados durante períodos prolongados fueron retirados del mercado, como es el caso de rimona-bant, sibutramina y recientemente la lorcaserina. Por este motivo, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos requiere, para la aprobación de los fármacos destinados al tratamiento de los pacientes con obesidad, diversos estudios de seguridad cardiovascular, donde el fármaco –además de ser eficaz– debe demostrar no inferioridad. (41) El inicio de un tratamiento farmacológico debe darse como complemento a las modificaciones en el estilo de vida y cambios en el hábito alimentario, sumado a la implementación de un plan de actividad física y terapia conductual. El primer objetivo del tratamiento en el paciente con obesidad es la reducción de un 5-10% del peso inicial en el transcurso de 6 meses, con una velocidad de descenso no superior al 1% del peso inicial por semana; este objetivo incluso puede ser menor cuando se trate de pacientes con sobrepeso. La eficacia de un fármaco antiobesidad debe ser evaluada luego de 3 meses de iniciado el tratamiento. Si no se logra un descenso de peso de más del 5% en pacientes con obesidad sin DM2 o bien un descenso >3% en pacientes con DM2, debe considerarse su discontinuación (Figura 1).

Cuando utilizamos farmacoterapia como adyuvante al tratamiento, los estudios predicen que el paciente tendrá mejor respuesta al tratamiento combinado, mayor pérdida de peso y, mientras continúe el tratamiento farmacológico, continuará el efecto. El gran desafío es sostener la farmacoterapia para tratamiento de la obesidad a largo plazo.

Elección del tratamiento farmacológico en obesidad



Adaptada
Obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy.
Agosto 2020

Fig. 1. Algoritmo de terapias farmacológicas para el paciente con obesidad

Fármacos para la obesidad

Orlistat

El orlistat (tetrahidrolipstatina) tiene un mecanismo de acción que se basa en la inhibición de las lipasas digestivas, principalmente la pancreática, favoreciendo la eliminación de un 30% de las grasas ingeridas. La administración de orlistat en dosis de 120 mg 3 veces por día, en asociación con cambios en el estilo de vida, demostró ser eficaz y segura. El descenso de peso observado en el estudio XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) se acompañó de una reducción del 37,3% de la progresión a la DM2, y en los pacientes con intolerancia a la glucosa, el orlistat redujo la incidencia de diabetes en un 52%. (42) Otro beneficio que se observó con orlistat fue una mejoría significativa en el perfil lipídico: reducción de C-LDL (12,8% orlistat vs. 5,1% placebo; $p < 0,001$) y aumento de C-HDL (9,1% orlistat vs. 6,4% placebo; $p < 0,01$), así como descenso de la presión arterial sistólica y diastólica en los 4 años de intervención. Si bien los efectos adversos gastrointestinales son comunes (diarrea, dolor abdominal o urgencia fecal), tiene un buen perfil de seguridad y los eventos adversos serios son raros. En ocasiones es necesario suplementar al comprometerse la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

En el año 2009, Astrup y cols. informaron los beneficios de liraglutida 3 mg, un arGLP1 de administración subcutánea. Los arGLP1 presentan múltiples acciones: enlentecen el vaciamiento gástrico, estimulan la liberación de insulina con un efecto incretina dependiente de la glucosa y, a la vez, regulan el apetito a nivel central, aumentando la saciedad y disminuyendo la sensación de hambre; a nivel del hipotálamo estimulan los receptores de proopiomelanocortina (POMC), que brindan señales de saciedad, y, como resultado, el individuo reduce las porciones. (43) Asimismo, los arGLP1 interactúan con los receptores de la corteza prefrontal mejorando las señales biológicas y le permiten al individuo tomar mejores decisiones en relación con la comida. La administración se inicia con la dosis de 0,6 mg por día y tiene una escalada semanal durante las siguientes cinco semanas hasta alcanzar una dosis máxima de 3 mg. Como efectos indeseables, el paciente puede referir náuseas, raramente vómitos, acidez o alteración del tránsito intestinal (diarrea o constipación). Habitualmente, estos síntomas desaparecen en los primeros días, y, para minimizar los efectos adversos, se puede retrasar la escalada de dosis y brindar las siguientes recomendaciones: realizar comidas fraccionadas, reducir las porciones y evitar las preparaciones ricas en grasa, que enlentecen aún más el vaciado gástrico. El programa SCALE evaluó el impacto de liraglutida en pacientes con IMC > 27 con comorbilidades y con obesidad, en el marco de una restricción calórica de 500 calorías diarias asociado a un plan de actividad física. A las 56 semanas de tratamiento con liraglutida se observó una reducción del peso de 8,4 kg comparado con un descenso de 2,8 kg en el grupo placebo. La pérdida de peso de $> 5\%$ se alcanzó en el 62,3% de la población que recibió liraglutida y el 33,9% logró una reducción del 10% del peso. Se describe una reducción del 79% de la progresión a la diabetes en el grupo con alteraciones del metabolismo glucídico y se observó una respuesta favorable en variables cardiometabólicas, perfil lipídico y descenso de la presión arterial. (44) Liraglutida está contraindicada en pacientes con antecedentes de carcinoma medular de tiroides o pancreatitis. Puede ser administrada en pacientes con antecedentes de cirugía de *bypass* gástrico, y recientemente se ha autorizado su uso en niños mayores de 12 años, con muy buenos resultados y tolerancia. (45) Para pacientes con DM2 e IMC ≥ 27 kg/m, la recomendación es asociar liraglutida 3 mg a cambios en el estilo de vida y actividad física para optimizar el control glucémico. (46) Existe otro arGLP1, actualmente aprobado para el tratamiento de pacientes con DM2 en nuestro país que es semaglutida, (47) en dosis de 2,4 mg de aplicación semanal que simplifica marcadamente el tratamiento. El programa STEP 1 demostró que semaglutida presenta una eficacia superior, logrando una reducción de la ingesta calórica y del consumo prospectivo de alimentos, mayor saciedad y plenitud gástrica y alcanzando un descenso de peso sostenido en relación con el grupo placebo. ((48) Más de la mitad de la población con semaglutida logró una reducción superior al 15% del peso; y el 36% lo redujo un 20%. Al mismo tiempo demostró mejoría en los parámetros metabólicos de lípidos, presión arterial y marcadores inflamatorios. Entre los pacientes que al inicio del estudio presentaba prediabetes, el 84% regresó a valores de normogluemia. El programa incluyó en el STEP2 pacientes con DM2, y se alcanzó una reducción significativa del peso y de la HbA1c. (49)

NALTREXONA-BUPROPIÓN

Contamos en la Argentina con la combinación de naltrexona y bupropión, dos fármacos que, por separado, se utilizan desde la década del 80 y que, combinados, demostraron sinergia con mayor potencia en el descenso de peso. Los estudios pivotaes COR I, COR BMOD y COR-DM2 demostraron eficacia en reducir el peso entre un 8% en el COR I, y el 11% en el grupo con tratamiento combinado con cambios en el estilo de vida (BMOD). (50-52) El estudio de seguridad Cardiovascular LIGHT (53) incorporó más de 8000 pacientes con IMC > 27 con comorbilidades o bien con obesidad, orientado a demostrar la seguridad cardiovascular de naltrexona-bupropión (NB). Los ensayos clínicos han mostrado la eficacia de NB comparado con placebo en el manejo de la obesidad. El efecto de NB no ha sido definido en poblaciones especiales, y, en los estudios publicados, el promedio de pérdida

de peso es del 9,3% desde el basal contra 5,1% de placebo desde el basal, según lo observado en el COR BMOD. También se necesitan más estudios cardiovasculares para proveer información adicional. Los pacientes deben ser seguidos de manera cercana para evaluar seguridad y eficacia. Desde el año 2014, momento en que se inicia la comercialización en los Estados Unidos, no se han recibido alertas de seguridad cardiovascular. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial no controlada (TA > 145/95 mm Hg), trastornos alimentarios, convulsiones, depresión grave o ideación suicida, o en aquellos que se encuentren con tratamiento antidepresivo con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antecedentes de disfunción renal (filtrado glomerular [FG] <30 mL/min) o fallo hepático. Es de administración oral, con inicio de tratamiento con un comprimido diario y progresión de la dosificación semanal, hasta alcanzar la dosis máxima de naltrexona-bupropión 32/360 mg en la cuarta semana en dos tomas de 2 comprimidos cada 12 horas. Se recomienda administrar la dosis de la tarde antes de las 19 para evitar uno de los posibles efectos adversos, que es el insomnio. Se describen además otros efectos adversos como cefaleas, boca seca, constipación, etcétera.

Cirugía bariátrica

El tratamiento quirúrgico de la obesidad está indicado en pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² cuando se asocia a comorbilidades de alto riesgo. De acuerdo con las guías de práctica clínica, las personas con obesidad deben tener un riesgo quirúrgico aceptable, edad entre 18 y 65 años, diagnóstico de obesidad de al menos 5 años y fracaso del tratamiento médico previo. Es fundamental el seguimiento con un equipo interdisciplinario de médicos especialistas y licenciadas en nutrición, cardiólogos, cirujanos, clínicos y psicólogos/psiquiatras para abordar la preparación prequirúrgica y la etapa de recuperación posterior y lograr el compromiso del paciente. (54) La cirugía bariátrica y metabólica (CBM) constituye el tratamiento más eficaz y seguro para la obesidad grave con beneficios comprobados al reducir la mortalidad por todas las causas, mejorar la expectativa de vida y la calidad de vida de los pacientes. En la actualidad, la mayoría de los procedimientos bariátricos se realizan utilizando técnicas laparoscópicas. Existen distintas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad, que se dividen en tres grandes grupos según su mecanismo de acción:

Procedimientos restrictivos: disminuyen la capacidad del estómago y por ende la ingesta de alimentos.

Procedimientos malabsortivos: disminuyen de manera muy significativa la absorción de los alimentos.

Procedimientos mixtos: disminuyen la ingesta de alimentos y alteran su absorción de manera parcial. Se asocia un tercer componente, la alteración en la secreción de algunas hormonas que intervienen en la regulación del apetito y saciedad y en el metabolismo de los hidratos de carbono. Está demostrado que las cirugías malabsortivas inducen mayores cambios hormonales en comparación con los procedimientos meramente restrictivos y se relacionan con mejoría en la homeostasis de la glucosa.

Beneficios generales asociados a la pérdida de peso

Diferentes publicaciones avalan el beneficio alcanzado con la pérdida de peso y estiman metas que permitan reducir las complicaciones asociadas a la obesidad. En pacientes con síndrome metabólico, el descenso del 10% previene la progresión a la diabetes, en tanto el descenso del 5-15% permite reducir los valores de HbA1c, disminuir fármacos antidiabéticos y, en el caso de una pérdida de más del 15%, se observa remisión de la DM2 en pacientes con corta evolución de la enfermedad. Asimismo, se observa un mejor control de la presión arterial y del perfil lipídico con descenso de los valores de triglicéridos y colesterol LDL y aumento de HDL. La pérdida del 10-40% del peso se asocia a una reducción de la esteatosis hepática e inflamación y, a medida que la pérdida es mayor, se logra una reducción de la fibrosis hepática de hasta el 40%. Al reducir un 7-11% del peso mejora el índice de apnea e hipopnea en los pacientes con síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAOS). (55) Asimismo se observa mejoría en las complicaciones mecánicas, condiciones respiratorias y reducción del reflujo gastroesofágico. (56)

Beneficios del descenso de peso con cirugía bariátrica sobre el riesgo cardiovascular

Impacto en el perfil lipídico

El tratamiento quirúrgico de la obesidad genera un fuerte impacto mejorando el perfil lipídico y hace posible, en algunos casos, la suspensión del tratamiento hipolipemiante. En este sentido, se ha publicado una sustancial caída del porcentaje de pacientes con LDL elevada del 21 al 1% en el primer mes del posoperatorio, cifra que se mantuvo en 3% al año de la intervención. (57). La velocidad de descenso no es homogénea entre todas las especies lipídicas pero el C-LDL y el colesterol total son las dos fracciones que descienden tempranamente. La tasa de control lipídico tampoco es homogénea: los triglicéridos y el HDL son los que responden con más eficacia. (58) Distintos trabajos midieron la reducción del riesgo cardiovascular a 10 años y su relación con el descenso de peso con CBM. En este sentido, el estudio de Min y col. evidenció el descenso del riesgo medido por SCORE así como el *lifetime risk* a pesar del incremento de la edad de los pacientes. (59)

Impacto en la hipertensión arterial

Existe evidencia de que el descenso de peso logrado con CBM disminuye los niveles de tensión arterial y la necesidad de medicación antihipertensiva, con una reducción media de 9 mm Hg la sistólica y 7 mm Hg la diastólica en la primera semana, y de 15/9 mm Hg la sistólica y la diastólica, respectivamente, al año. (60) La mejoría de la HTA dentro del año de la intervención quirúrgica alcanza una reducción superior al 30% en la cantidad de antihipertensivos utilizados en relación con el 12,8% de la población control no sometida a la intervención. El estudio GATEWAY demostró una tasa del 51% de remisión de la hipertensión al año en el grupo quirúrgico en relación con el 0% del grupo con tratamiento médico, alcanzando una TA menor de 140/90 mm Hg sin necesidad de tratamiento antihipertensivo. (61) El efecto del descenso de peso sobre la HTA puede ser variable y temporario, dado que solo el 40% de los pacientes que experimentaron remisión al año permanecen normotensos a los 6 años de la cirugía. (62) Los pacientes con menor reducción del peso corporal en el primer año presentan una mayor recurrencia de HTA a los 3 años. (63) Se deberá controlar la tensión arterial en forma semanal en el consultorio dentro del primer mes posterior a la cirugía y mensualmente durante los siguientes tres meses. Los diuréticos serán la primera medicación por suspender con el objetivo de prevenir la depleción de volumen y el desequilibrio hidroelectrolítico.

Impacto en la enfermedad coronaria (EC)

La CBM se asocia con una menor incidencia de enfermedad macrovascular (primera aparición de EC o ACV) impulsada principalmente por una menor incidencia de enfermedad coronaria (infarto de miocardio [IM], angina inestable, angioplastia o *bypass* coronario). (64) El Sweden Obesity Study (SOS), un estudio prospectivo no aleatorizado, demostró reducción de la muerte cardiovascular en el grupo de CBM comparado con el grupo de control. (65) Hasta la fecha no existe un ensayo controlado aleatorizado sobre los efectos de la CBM y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

Impacto en la diabetes tipo 2

Se ha demostrado mejoría en el control glucémico y disminución de la mortalidad y eventos cardiovasculares después de la CBM en pacientes con DM2.

En el Consenso Argentino de Cirugía Metabólica (2015) se reconocen los conceptos de **remisión** definidos por el grupo de expertos de American Diabetes Association (ADA) de 2009 y los criterios de **recurrencia** propuestos por Brethauer y cols. en 2013. (66,67) **Remisión:** glucemias inferiores al nivel de diagnóstico de diabetes en ausencia de terapia farmacológica o quirúrgica. La remisión puede ser parcial o completa. **Remisión parcial:** hiperglucemia inferior al nivel de diagnóstico de diabetes (HbA1c <6,5% y glucemias de ayuno 100-125 mg/dL) durante al menos un año y en ausencia de terapia farmacológica. **Remisión completa:** implica el retorno a valores de glucemia normales (HbA1c <6%) durante un año y en ausencia de terapia farmacológica.

Remisión prolongada: remisión completa que dura más de cinco años. **Recurrencia:** glucemia o HbA1c en rango de diabetes (glucemia de ayuno ≥ 126 mg/dL y HbA1c $\geq 6,5\%$) o necesidad de medicación después de haber tenido una remisión parcial o completa. De acuerdo con datos de ensayos a largo plazo, se estima que la mediana del intervalo libre de DM2 después de la CBM es de 8,3 años, mientras que la recaída de DM2 retirando medicación antidiabética o glucosa en ayunas > 126 mg/dL, HbA1c $> 6,5\%$ (o ambas) puede observarse hasta en 20 a 30% después de la remisión inicial durante un período de seis años. El efecto favorable de la pérdida de peso inducida quirúrgicamente en la remisión de la DM2 parece ser independiente del IMC inicial, lo que sugiere que la pérdida de peso *per se* parece tener un efecto dominante. (68) Más allá de la reducción de peso, la duración de la DM2, la administración preoperatoria de insulina y el mal control glucémico se han asociado consistentemente con tasas más bajas de remisión de DM2 y mayor riesgo de recaída. (69) Sin embargo, estos son los pacientes que más se beneficiarían de la CBM porque pueden tener un mejor control metabólico, incluso si no logran una remisión completa de la hiperglucemia; por lo tanto, deben ser prioridad por su mayor morbimortalidad. De acuerdo con las directrices y recomendaciones, cuando la cirugía es exclusivamente metabólica, debe recomendarse en pacientes aptos con obesidad de clase III (IMC ≥ 40), independientemente del control glucémico o de los regímenes de disminución de la glucosa, y en pacientes con obesidad clase II (IMC ≥ 35) con DM2 inadecuadamente controlada a pesar del tratamiento óptimo, y con obesidad clase I e hiperglucemia inadecuadamente controlada a pesar del tratamiento médico óptimo.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Puede considerarse el inicio de farmacoterapia en el paciente con IMC ≥ 30 kg/m ² o ≥ 27 kg/m ² con comorbilidades asociadas a la obesidad, como complemento de los cambios de estilo de vida, plan alimentario hipocalórico y actividad física e intervención psicológica, con el fin de lograr el descenso de peso y reducir el riesgo de complicaciones asociados.	Ila	B
– Puede considerarse el tratamiento con liraglutida, orlistat o naltrexona- bupropión para descenso de peso, mantenimiento o prevenir la reganancia de peso.	Ila	B
– Debe considerarse el uso de liraglutida en pacientes con DM2 e IMC ≥ 27 kg/m ² asociado a cambios en el estilo de vida y descenso de peso para mejorar el control glucémico.	I	A
– Debe considerarse la cirugía de la obesidad en los individuos con IMC ≥ 35 asociado con comorbilidades ≥ 40 sin comorbilidades.	Ila	B

CONCLUSIONES

La obesidad es uno de los problemas más importantes de Salud Pública a nivel mundial y las estadísticas nacionales muestran un ascenso preocupante de su prevalencia tanto en adultos como en la población infanto-juvenil. El éxito del tratamiento se mide a largo plazo y la probabilidad de reganancia de peso es muy elevada. Sumados al cambio del estilo de vida, el uso de fármacos antiobesidad y la cirugía de la obesidad en población seleccionada proveen opciones terapéuticas eficaces y seguras para lograr un descenso significativo del peso. En su abordaje integral, uno de los objetivos es reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y enfermedades asociadas y es por eso que la Sociedad Argentina de Cardiología acompaña a otras Sociedades científicas en reconocer a la obesidad como una enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO 2016 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (visto 6-8-2021)
2. 2015 Milan Declaration: a call to action on obesity <https://easo.org/2015-milan-declaration-a-call-to-action-on-obesity/> (visto 6-8-2021)
3. Ministerio de Salud n 4° Encuesta Nacional Factores de Riesgo 2019 <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-publico-el-informe-completo-de-la-4deg-encuesta-nacional-de-factores-de-riesgo> (visto 6-8-2021)
4. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18:715-23. <https://doi.org/10.1111/obr.12551>
5. Jensen, Ryan, Apovian, Ard J, Comuzzie A, Donato K et al & et al, 2014 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
6. Heymsfield S, Peterson C, Thomas D, Heo M, J M Schuna Jr Why are there race/ethnic differences in adult body mass index-adiposity relationships? A quantitative critical review *Obes Rev* 2016;17:262-75. <https://doi.org/10.1111/obr.12358>
7. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens G, Hebebrand J, et al The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications *Obes Facts.* 2019;12:131-6. <https://doi.org/10.1159/000497124>
8. Mechanick JL, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic disease, Addressing knowledge and clinical practice gaps. *JACC state of the art review.* *JACC* 2020;75:539-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.046>
9. Neeland I, Poirier P, Després J P Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation* 2018;137:1391-1406. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617>
10. Hernández Rodríguez J, Duchi Jimbo PN. Índice cintura/talla y su utilidad para detectar riesgo cardiovascular y metabólico. *Revista Cubana de Endocrinología* 2015;26:66-76.
11. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:177-89. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
12. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> 2021
13. Organización Mundial de la Salud (2006). El Manual de vigilancia STEPS de la OMS : el método STEPwise de la OMS para la vigilancia de los factores de riesgo de las enfermedades crónicas. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
14. Johnson Stoklossa CA, Forhan M, Padwal RS, Gonzalez MC, Prado CM. Practical Considerations for Body Composition Assessment of Adults with Class II/III Obesity Using Bioelectrical Impedance Analysis or Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Curr Obes Rep* 2016;5:389-96. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0228-5>
15. Goossens G. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function *Obes Facts* 2017;10:207-15. <https://doi.org/10.1159/000471488>
16. Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2014;12:1099-110. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.952283>

17. Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol* 2003;157:517-23. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf219>
18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet* 2017;390(Supplement):2627-42
19. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity is an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.5.968>
20. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, ShH N, Goyal A. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes. A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies *JAMA Netw Open* 2018;1:e183788. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3788>
21. Wentworth JM, Fournlos S, Colman PG. Body mass index correlates with ischemic heart disease and albuminuria in long-standing type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract.* 2012;97:57-62. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.02.012>
22. Kim MS, Kim WJ, Khera AV, Kim JY, Yon DK, Lee SW. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur Heart J* 2021;00:1-18. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab454>
23. Kenchaiah S, Evans J, Levy D, Wilson P, Benjamin E, Larson M, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020245>
24. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, Widmer D, Yumuk V, Schutz Y. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12:40-66. <https://doi.org/10.1159/000496183>
25. Brown J, Clarke C, Johnson Stoklossa C, Sievenpiper J. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Medical Nutrition Therapy in Obesity Management. Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/nutrition>
26. Ard JD, Gower B, Hunter G, et al. Effects of Calorie Restriction in Obese Older Adults: The CROSSROADS Randomized Controlled Trial. *Js Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;73:73-80.
27. Wadden, T.A., Butryn, M.L. and Byrne, K.J. Efficacy of Lifestyle Modification for Long-Term Weight Control. *Obesity Research*, 2004;12:151S-162S. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.282> <https://doi.org/10.1038/oby.2004.282>
28. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1621-1630. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(02\)90346-9](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(02)90346-9)
29. Cho Y, Hong N, Kim K, Cho S, Lee M. The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8:1645. <https://doi.org/10.3390/jcm8101645>
30. Cioffi I, Evangelista A, Ponso V, et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes : a systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med* 2018;16:371.
31. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M.-I, Corella D, Arós F. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *NEJM* 2018 <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1748-4>
32. Poulimeas D, Anastasiou CA, Santos I, Hill JO, Panagiotakos DB, Yannakoulia M. Exploring the relationship between the Mediterranean diet and weight loss maintenance: the MedWeight study. *Br J Nutr.* 2020;124:874-80. <https://doi.org/10.1017/S0007114520001798>
33. Look AHEAD Research Group, Gregg E, Jakicic J, Blackburn G, Bloomquist P, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:913-21. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30162-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30162-0)
34. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, Calderon G, Gonzalez D, McRae A. Obesity Phenotypes Enhance Weight loss. *Obesity* 2021;29:662-71. <https://doi.org/10.1002/oby.23120>
35. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18:CD003817. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003817.pub3>
36. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:92. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-2-200007180-00008>
37. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, Olson RD The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA* 2018;320:2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14854>
38. Barry VW, Caputo JL, Kang M. The Joint Association of Fitness and Fatness on Cardiovascular Disease Mortality: A Meta-Analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:136-41. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.004>
39. Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Carraça EV. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obes Rev* 2021;22:e13273. <https://doi.org/10.1111/obr.13273>
40. Arya M, Sharma AM, Bélanger A, Carson V, Krah J, Langlois MF, Lawlor D et al. Perceptions of barriers to effective obesity management in Canada: Results from the ACTION study. *Clin Obes.* 2019;9:e12329. <https://doi.org/10.1111/cob.12329>
41. FDA. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus. Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
42. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155>
43. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61375-1)
44. Wadden TA, Tronier JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity* 2020;28: 529-36. <https://doi.org/10.1002/oby.22726>
45. Kelly S, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale, PM, Marcus C et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity *N Engl J Med* 2020;382:2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>
46. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck JM, Liraglutide in cardiovascular outcomes in type 2 Diabetes. *NEJM* 2016; 375:311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
47. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjørpsted JB. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1242-51. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>

48. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. STEP 1 Study Group. *N Engl J Med*. 2021;183:384-399. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
49. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Semaglutide 24 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial.; STEP 2 Study Group. *Lancet* 2021;397(10278):971-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)
50. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60888-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4)
51. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* 2011;19:110-20. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.147>
52. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:4022-9. <https://doi.org/10.2337/dc13-0234>
53. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:990-1004. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558>
54. Guía intersocietaria (Asociación Arg de cirugía, SAN, SAC, SAD, SACO, SAP) 2019 <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/09/consenso-intersocietario-cirugia-cariatica-y-metabolica.pdf>
55. Durrer Schutz D, Busetto L, Dickerc D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12:40-66. <https://doi.org/10.1159/000496183>
56. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H, et al. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065904>
57. Mendonça da Silva MA, Wanderley EM, Correia Crispim MA, et al. Frequency of cardiovascular risk factors before and 6 and 12 months after bariatric surgery. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59:381-6. [https://doi.org/10.1016/S2255-4823\(13\)70491-0](https://doi.org/10.1016/S2255-4823(13)70491-0)
58. Carswell K, Belgamkar A, Amiel SA, Patel AG. A systematic review and meta-analysis of the effect of gastric bypass surgery on plasma lipid levels. *Obes Surg* 2016;26:843-55. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1829-x>
59. Min T, Prior SL, Caplin S, Barry J, Stephens JW. Temporal effect of bariatric surgery on predicted 10 year and lifetime cardiovascular risk at 1 month, 6 months, and 5 years following surgery: a pilot study. *Metab Syndr Relat Disord* 2017;15(3):130-6. <https://doi.org/10.1089/met.2016.0112>
60. Tritsch AM, Bland CM, Hatzigeorgiou C, Sweeney LB, Phillip M. A retrospective review of the medical management of hypertension and diabetes mellitus following sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2015;25:642-7. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1375-y>
61. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137:1132-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130>
62. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2013 Oct;258(4):628-36; discussion 636-7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a5034b>
63. Benaiges D, Sagué M, Flores-Le Roux AJ, Botet JP, Ramón JM, Villatoro M et al. Predictors of Hypertension Remission and Recurrence After Bariatric Surgery. *Am J Hypertens* 2016;29:653-9. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv153>
64. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, O'Brien R, Bogart A, Theis MK, Anau J, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA* 2018;320:1570-82. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14619>
65. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, Anveden A, Bengtsson C, Bergmark G, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1914>
66. Actualización del consenso argentino de nutrición en cirugía bariátrica. *Actualización en Nutrición* 2016;17:19-32.
67. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009;32:2133-5. <https://doi.org/10.2337/dc09-9036>
68. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg* 2015;261:459-67. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000863>
69. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, Peltonen M, Rice T, Sjöström L, et al. Determinants of diabetes remission and Glycemic control after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2016;39:166-74. <https://doi.org/10.2337/dc15-0575>

10. FACTORES DE RIESGO PSICOSOCIALES

Coordinador: Julio C. Giorgini^{MTSAC}

Grupo de redacción: Alejandra Ávalos Oddi, Casandra Lilién Godoy Armando^{MTSAC}

INTRODUCCIÓN

Las relaciones y complejas interacciones de la enfermedad cardiovascular y el sistema nervioso son reconocidas y descritas desde la Antigüedad en distintos textos médicos, religiosos y filosóficos.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mayor causa de muerte continúa siendo la cardiopatía isquémica, responsable del 16% del total de muertes en el mundo. En el año 2000, la enfermedad coronaria registraba 6,8 millones de muertes, número que –pese a los esfuerzos– subió hasta 8,9 millones en 2019.

El accidente cerebrovascular (ACV) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son la 2.^a y 3.^a causa principal de muerte, responsables de aproximadamente el 11% y el 6% de las muertes totales, respectivamente.

(1) En la Argentina, las ECV representan el 28,5% de las muertes por enfermedades no transmisibles. (2)

Su alta prevalencia en la sociedad occidental se ha atribuido principalmente a cambios en los hábitos laborales y alimentarios, así como en los ingresos, la educación y niveles de actividad física. (3) Diversos estudios evaluaron la asociación entre factores de riesgo psicosociales y ECV. En el Estudio INTERHEART, que evaluó el peso de los factores de riesgo modificables en el desarrollo de infarto agudo de miocardio (IAM), los factores psicosociales estuvieron en tercer lugar (OR 2,67), solo precedidos por tabaquismo actual (OR 2,87) y relación ApoB/ApoA-1 elevada (OR 3,25, quintil superior vs. inferior). (4) El estrés general moderado o intenso tuvo un OR de 1,65 para el IAM (ajustado para región geográfica, edad, sexo y tabaquismo). Este riesgo fue homogéneo a través de las regiones, los grupos étnicos y el género. El estrés general permanente tuvo un OR de 2,17 para el IAM, 1,33 para el estrés económico grave, 1,48 para episodios vida estresantes y 1,55 para la depresión. (4)

Asimismo, distintos conceptos de salud mental se han correlacionado en nuestro medio con la enfermedad cardiovascular. (5,6)

Recientemente, los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre corazón y cerebro, incluyendo desregulación neuroendocrina, predisposición genética y disfunción vascular, se han estudiado extensamente. Podemos entender entonces cómo la depresión, la ansiedad, la ira, el estrés y el aislamiento social afectan al sistema cardiovascular.

Como señaló el Dr. Carlos Nijensohn en 1978, los factores psicosociales intervienen no solo en el desencadenamiento de la enfermedad cardiovascular, sino también deben tenerse en cuenta en la prevención y la rehabilitación. (7)

El primer concepto que es necesario aclarar es que, cuando hablamos de enfermedad cardiovascular, nos referimos a los múltiples aspectos en que ella se presenta, como la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad cerebrovascular, la arteriopatía periférica, la insuficiencia cardíaca (IC), etcétera.

El segundo concepto es que estos factores psicosociales se interrelacionan y enlazan con otros reconocidos como, por ejemplo, el tabaquismo, la obesidad y el sedentarismo, no solo en su aparición sino también en su tratamiento.

Por otra parte, condicionan la evolución de la enfermedad cardiovascular, sobre todo en la adherencia al tratamiento farmacológico e higiénico-dietético.

Si bien la prevención es un continuo, lo concreto es que la mayoría de los pacientes toman conocimiento de la existencia de los factores psicosociales luego de la producción de un evento o el diagnóstico de una anormalidad, por ejemplo, HTA. Por ello, el conocimiento del profesional médico de estos factores es crítico y la intervención que los tenga en cuenta es relevante. Es en este sentido que para los factores psicosociales la concepción de síntoma toma gran valor. El síntoma como una manifestación que trae el paciente para tomar conciencia de su historia y su presente como un “cable a tierra”, como un despertador de su conciencia. (8) Por otra parte, el médico debe escuchar lo que ocurre con la persona en el consultorio por un malestar, por una enfermedad, o al paciente enfermo. Primero, desde el punto de vista objetivo, el de la ciencia médica; luego, desde el punto de vista social. Y finalmente, en la propia experiencia del enfermo, o sea, la dimensión subjetiva de lo que le acontece.

Entre los factores psicosociales que pueden asociarse a resultados adversos en salud, especialmente a un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares, se pueden distinguir dos grandes categorías: (9)

a) una relacionada con el individuo (o intrínseca) y que ha sido descrita como la de los factores emocionales y que incluye los trastornos afectivos (ansiedad/depresión), la hostilidad y la tendencia a la ira;

b) otra asociada al ambiente (o extrínseca), descrita como la de los estresores crónicos y que incluye la falta de soporte social, el bajo estatus socioeconómico, el estrés laboral crónico, el estrés de la pareja y el estrés del cuidador.

Toda anamnesis (especialmente en el paciente de alto riesgo de ECV o que haya presentado una ECV) debe contemplar –además de los factores de riesgo cardiovascular modificables convencionales– los factores de riesgo cardiovascular psicosociales: depresión, ira, ansiedad, estrés económico, familiar o laboral, aislamiento psicosocial, pérdida de afectos o valores significativos y percepción de la pérdida de control ante situaciones determinadas. En caso de detectarse o sospecharse la presencia de alguno de estos síntomas, el paciente debe ser puesto en contacto con el personal del equipo de salud mental.

Como primera recomendación, toda anamnesis de un paciente cardiovascular debe contemplar interrogantes acerca de los factores psicosociales:

- Estrés económico.
- Estrés familiar y/o marital.
- Estrés laboral.
- Depresión.
- Ira-hostilidad.
- Aislamiento social-soporte afectivo.

- Eventos significativos relacionados con pérdidas vividos en los últimos años.
 - Percepción de pérdida de control ante situaciones.
- Estos aspectos pueden ser relevados mediante la entrevista y/o cuestionarios especializados.

Anamnesis psicosocial del paciente en el consultorio de cardiología (4)

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
<ul style="list-style-type: none"> – Se recomienda preguntar durante la anamnesis, además de los factores de riesgo cardiovascular modificables convencionales, sobre la existencia de los factores de riesgo psicosocial: <ul style="list-style-type: none"> Estrés laboral y/o financiero Estrés familiar y/o marital Episodios de ira o enojo Red de soporte social Aislamiento social y soledad 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> – En caso de detectar factores de riesgo psicosociales, poner al paciente en contacto con el Servicio de Salud Mental para su mejor caracterización. 	I	C

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE ASOCIAN LOS FACTORES PSICOSOCIALES Y LA SALUD CARDIOVASCULAR

La interacción del sistema cardiovascular y el sistema nervioso es compleja y, si bien se ha estudiado especialmente desde la segunda mitad del siglo XX, solo recientemente se ha comenzado a entenderla mejor. Se ha estudiado la relación entre las enfermedades coronarias y vasculares y la depresión y otros afectos negativos, como la ansiedad, el estrés crónico, el estrés postraumático y el aislamiento social. Sin embargo, estos estudios son en principio correlativos en naturaleza y no prueban la causalidad o la comprensión del mecanismo subyacente de la enfermedad. (11) La patología primaria subyacente de la ECV es la aterosclerosis. Esta es una enfermedad inflamatoria crónica de la pared arterial tanto de grande como de mediano tamaño. La aterosclerosis se caracteriza por la retención de colesterol, empaquetado en lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la pared de la arteria. La modificación subsecuente, sobre todo la oxidación de las partículas de LDL se considera el proceso clave que impulsa la respuesta inflamatoria. Otros mecanismos biológicos plausibles y propuestos en el estrés crónico son el aumento del tono simpático, disminución del tono vagal, la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el aumento de la rigidez arterial y la disfunción endotelial, (12-14) la hipercoagulabilidad, la dislipidemia, (15,16) la alteración del control glucémico (17) y el aumento de los procesos inflamatorios y deterioro de las respuestas inmunitarias. (18-20) Por otra parte, la depresión, el aislamiento, los episodios de ira, ansiedad y estrés postraumático acompañan frecuentemente a otros factores de riesgo (p. ej., falta de adherencia al tratamiento médico). Los niveles de serotonina se asocian con disfunciones endoteliales y vasculares y conducen a la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, lo que deriva en desregulación del sistema nervioso autónomo y una cascada de efectos que pueden aumentar el riesgo de desarrollar ECV. (21,22) La regulación de serotonina interviene un mecanismo en la regulación de las disfunciones del estado de ánimo y del humor, al igual que en el sueño y el apetito; actualmente se sabe que también es un componente de la función plaquetaria. Este neurotransmisor tan importante en la regulación del humor afecta directamente a las células endoteliales y el músculo liso vascular. Las células endoteliales microvasculares del cerebro humano tienen receptores de serotonina y tanto la serotonina como su transportador SERT (transportador de serotonina) producen hipertensión pulmonar y regulan factores como la actividad plaquetaria, la disfunción endotelial, la musculatura lisa y la mitogénesis celular endotelial. Por ejemplo, ante un daño endotelial, la serotonina almacenada en las plaquetas promueve la agregación plaquetaria. En la regulación de la serotonina interviene el SERT, que es un transportador que recoge serotonina desde fuera de la célula hacia esta y hacia el sitio de acción de sus receptores selectivos. Distintas combinaciones genéticas que afectan la expresión del SERT están relacionadas con disposición depresiva y un riesgo aumentado de eventos cardíacos e infarto de miocardio. (23)

Distintos estudios han mostrado vías comunes genéticas que expresan vulnerabilidad, tanto para la depresión como para la inflamación, lo cual puede explicar el riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares en pacientes depresivos.

Estrés mental como inductor de isquemia miocárdica

La activación del sistema simpático se produce a través del incremento de la presión arterial y del ritmo cardíaco que genera el estrés. En pacientes con enfermedad cardiovascular, el estrés mental provoca isquemia miocárdica por un desequilibrio entre la oferta y la demanda del miocardio o vía espasmo. Así, la isquemia miocárdica inducida por el estrés mental se ha identificado como un factor de mala evolución en pacientes con enfermedad cardiovascular, ya que la activación del sistema nervioso simpático por un estresor aumenta la vulnerabilidad de IAM. (24) Los episodios de ira y la hostilidad se asocian también con un aumento de la agregación plaquetaria y la inflamación, lo que podría explicar también los eventos cardiovasculares relacionados con su presentación. (25) En un estudio que evaluó a 475 mujeres sanas en el que se comparó el nivel de marcadores de función endotelial antes y después de un trauma psicológico, se observó que aquellas que desarrollaron estrés postraumático presentaron mayores aumentos en la VCAM 1 (molécula de adhesión vascular 1), con relación a las mujeres sin la historia del trauma y del estrés postraumático. (26) Otras vías de interacción comunes son el eje adreno-hipotalámico, la regulación de células progenitoras endoteliales, la disfunción de células inflamatorias y la predisposición genética a disfunciones vasculares y psicológicas. (27)

Predisposición genética

Si bien tanto en la clínica psiquiátrica como en la cardiológica se registran los antecedentes de depresión y enfermedad cardiovascular y comprobamos su traslado generacional, recientemente se han podido identificar genes específicos que relacionan la depresión y otros afectos negativos con la reactividad plaquetaria, la inflamación y la regulación del sistema nervioso autónomo. (28)

Respecto de las alteraciones genéticas relacionadas con el estrés, se ha estudiado mucho en los últimos años el papel de los telómeros. Los telómeros son secuencias repetitivas de ADN que cubren y protegen los extremos de los cromosomas. Los telómeros cortos se asocian con una peor salud (29,30) y muerte más temprana. (29,31,32) Asimismo se asocian con, o predicen, enfermedades comunes del envejecimiento, como ECV, accidentes cerebrovasculares, cáncer, demencia vascular, osteoporosis, fibrosis articular y diabetes. (33,34) En general, los telómeros se acortan a medida que las personas envejecen, pero la biología de los telómeros es dinámica, (33) y los telómeros pueden alargarse y acortarse. (33) En un estudio prospectivo de mortalidad en más de 600 individuos con enfermedad coronaria, (35) en el seguimiento a 5 años, el grupo de participantes cuyos telómeros se acortaron más tuvo una tasa de muerte del 45% en los siguientes cuatro años, mientras que aquellos participantes cuyos telómeros se alargaron más tuvieron solo una tasa de muerte del 11%. (35)

Disfunción endotelial por depresión

La depresión afecta a la homeostasis endotelial, y numerosos estudios han mostrado la asociación entre depresión y vasodilatación atenuada por disfunción endotelial. Estos estudios probarían la asociación entre depresión, disfunción endotelial y aterosclerosis subclínica. Las células endoteliales progenitoras (CEP), que se generan básicamente en la médula ósea, cumplen un papel importante en el mantenimiento de la integridad vascular. Los factores psicosociales influyen en el sistema nervioso autónomo a través de las CEP circulantes que producen cefaleas, jaquecas y disfunción endotelial. Por otra parte, la depresión produce un aumento de la reactividad y la agregación plaquetaria. (36)

Hormonas y efectos negativos

En relación con el eje hipotálamo-hipofisario y su expresión bioquímica en los niveles de cortisol, los mecanismos se conocen poco y se encuentra disminución del cortisol en pacientes con hostilidad y aislamiento social. (37)

EL ESTRÉS

El estrés es una respuesta psicofísica a una situación real o imaginaria, pasada, presente o futura, interna o externa, que es evaluada por la persona como un peligro o amenaza real para su supervivencia. Esta respuesta es muy variable en su forma de presentación e intensidad, es modificable con la experiencia y puede conducir a enfermedad según su intensidad y/o tiempo de duración. (38) Por tanto, es imposible vivir sin estrés dado que es algo fisiológico, pero los seres humanos no estamos bien preparados para enfrentar situaciones estresantes agudas demasiado intensas o crónicas sino más bien situaciones relativamente breves y de intensidad leve a moderada. Es importante, al hablar de estrés, aclarar dos sistemas profundamente relacionados con él: la homeostasis y la alostasis. Walter Bradford Cannon en 1926 lo utilizó para describir los mecanismos que mantienen constantes las condiciones del medio interno de un organismo, a pesar de grandes oscilaciones en el medio externo, y se refiere a esta respuesta como dependiente de la estimulación simpática adrenal. (39) En 1936, el profesor Hans Bruno Selye describió en una carta en la revista *Nature* (40) el síndrome general de adaptación como una respuesta a la acción de diversos agentes que observó en su clásico experimento realizado en ratas. En 1988, Sterling y luego, en 2002, McEwen desarrollaron el concepto de "alostasis". (41) Con este término intentaron reflejar de manera más

eficaz las circunstancias medioambientales y los estímulos a los que se expone el individuo todos los días. Dicho en otras palabras, es el nivel de actividad necesario del organismo para mantener la estabilidad en ambientes en constante cambio, indispensable para la supervivencia. Los sistemas alostáticos nos permiten responder al estrés psíquico o físico, interno o externo, activando el sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, el sistema cardiovascular, el metabolismo y el sistema inmunitario con el objetivo de responder a un agente estresor. (42) Ante un desafío, adversidad o amenaza, se ponen en marcha dichos sistemas alostáticos que inician una respuesta de adaptación hasta lograr un nuevo punto de equilibrio, que puede ser bueno a corto plazo porque nos permitió hacer frente al desafío, adversidad o amenaza, o puede ser malo a largo plazo. Por otra parte, la “carga alostática” se traduce como el desgaste o agotamiento de los sistemas alostáticos y a largo plazo es causa de patología tanto orgánica como psíquica. Mientras que el estado natural de la homeostasis es la estabilidad, el de la alostasis es la variación. (42)

Estrés agudo

Ejemplos de estrés agudo pueden ser los cataclismos naturales. Tanto en el terremoto de Los Ángeles en 1994 como en el de Japón de 2011 que fue seguido de un tsunami, se observó aumento de las muertes por causas cardiovasculares y de las muertes súbitas extrahospitalarias presenciadas, comparado con las mismas fechas pero de años anteriores. (43,44) Durante el terremoto en Taiwán en 1999, en pacientes que tenían colocado un Holter en el momento del episodio pudo observarse una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con aumento de la actividad de baja frecuencia, coincidente con el momento del sismo. (45)

Los episodios de ira también pueden ser disparadores de ECV. Una revisión sistemática de nueve estudios evaluó diversos eventos cardiovasculares (síndrome coronario agudo, 4 estudios; ACV isquémico, 2 estudios; aneurisma cerebral roto, 1 estudio; arritmia ventricular, 2 estudios). Si bien los estudios mostraron heterogeneidad, todos encontraron aumento de eventos en las dos horas posteriores a un ataque de ira o enojo. (46)

Los eventos deportivos pueden aumentar de manera súbita las tasas de ECV y muertes a través de activación simpática y respuestas neuroendocrinas. (47) Un mayor impacto se observa en pacientes con enfermedad coronaria conocida y en determinados contextos como finales internacionales, espectadores muy apasionados, grandes apuestas. Dos metanálisis, uno de Lin y cols., de 2019, que estudió 13 trabajos y otro de Wang y cols., de 2020, que estudió 19 trabajos (que incluían los 13 del anterior), informaron que mirar partidos de fútbol aumenta el riesgo de ECV no fatal y fatal, especialmente si el equipo local pierde. (48,49)

Estrés crónico

Cuestiones laborales, financieras y familiares son los principales estresores crónicos. Una adecuada red de contención social es importante para poder mitigar los efectos deletéreos de estos estresores. Podemos describir dos tipos de estructuras de soporte social. Por un lado, las redes sociales, de las cuales se puede describir su tamaño, la estructura, la frecuencia de los contactos entre la persona y los integrantes de esa red. Por otro, el apoyo funcional, que a su vez puede dividirse en el apoyo social recibido que destaca el tipo y la cantidad de recursos proporcionados por la red social y el apoyo social percibido que hace foco en la satisfacción subjetiva del individuo respecto del apoyo disponible o de la percepción de que ese apoyo estaría disponible si fuera necesario. La falta de apoyo social tanto estructural como funcional se relacionó con aumento de la muerte de causa cardíaca o por cualquier causa en diversos estudios. (50) Por ejemplo, el bajo apoyo estructural (vivir solo), (51) no tener un confidente (52) o sentirse aislado (53) se asoció con aumento de la mortalidad en pacientes con antecedentes coronarios, así como también un apoyo emocional escaso, (54) o la percepción de escaso apoyo social. (55) Alguna evidencia sugiere que más importante que el apoyo estructural es el funcional.

Estrés socioeconómico

El estado socioeconómico se caracteriza como un compuesto de diversos factores tales como tener o no empleo, recursos económicos, educación y nivel social. En estudios longitudinales se ha observado que los estados socioeconómicos de mayor vulnerabilidad o más pobres se asocian a más eventos cardiovasculares y viceversa. (56) Los estados socioeconómicos más bajos, en general se asocian a peores hábitos de salud y mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular. (56)

Estrés laboral

El laboral es otro de los estresores crónicos asociados a aumento de la enfermedad cardiovascular. Los modelos de Karasek (57) y Siegrist (58) son los más empleados para explicar las causas de estrés laboral. El primero plantea un modelo “control-demanda”. Un trabajo en el que el sujeto tenga poco control (baja capacidad de tomar decisiones o de usar sus habilidades) y alta demanda psicológica (mucho presión laboral) es un contexto de alta tensión laboral y es el más expuesto a presentar enfermedad cardiovascular. (57) El segundo modelo plantea un escenario de desequilibrio “esfuerzo-recompensa”. En este modelo, el trabajador espera una determinada recompensa (económica, reconocimiento por parte de sus jefes o pares, ascenso, etc.), acorde con el esfuerzo que considera

que está haciendo. Cuando un esfuerzo es considerado alto y obtiene una recompensa baja, esto representa un contexto de alto riesgo de desarrollo de enfermedades. (58-62). Los trabajadores que correspondan a un modelo de alta demanda y bajo control o desequilibrio esfuerzo-recompensa suelen tener un estado socioeconómico más pobre, que a su vez se asocia a peor calidad de cuidados de salud y más eventos cardiovasculares. (56) El estudio de cohorte prospectivo Whitehall II demostró que la inseguridad laboral en una población de funcionarios británicos se asoció con un aumento del riesgo relativo de ECV de 1,38 (IC 95%: 1,01-1,88) incluso después del ajuste por factores de riesgo cardiovasculares fisiológicos y conductuales. (63) Resultados similares se observaron en el Copenhagen City Heart Study y en el Primary Prevention Study. (64,65)

Otros estresores

El matrimonio se ha relacionado con estrés crónico y posiblemente eventos sobre la salud. (66,67) En mujeres después de un infarto, aquellas con mayor estrés en su matrimonio han tenido más eventos cardiovasculares en cinco años de seguimiento que aquellas que han referido menos estrés. (67) Otro estresor crónico es el relacionado con el del cuidador. Tanto el personal de salud como personas que cuidan a familiares durante largos períodos, años a veces, frecuentemente desarrollan estrés crónico. (68,69) Diversos trabajos han mostrado que adultos que han sufrido abuso durante su niñez presentan más eventos coronarios que quienes han tenido una infancia sin abusos. (70-72)

Frecuentemente, estos distintos estresores se interrelacionan. Una persona que tiene tensión laboral muy probablemente descuide su salud, o alguien que esté transitando una mala relación marital puede tener un menor desempeño en su trabajo. A su vez, estas personas tienen mayor tendencia a presentar depresión. (73)

Regulación del estrés

Entendiendo que el estrés es una respuesta fisiológica a situaciones que la mente interpreta como amenazantes o riesgosas para la estabilidad, integridad, o salud mental o física, no es posible evitarlo, pero sí regularlo. Reconocer los efectos del estrés sobre el cuerpo es fundamental para poder regular su impacto. Algunos programas basados en la psicología positiva utilizan actividades sistemáticas (recurriendo a fortalezas personales, recordando eventos positivos de la vida) para mejorar los atributos y experiencias psicológicas (optimismo, efecto positivo) y se han asociado a mejores resultados. (74-76) La actividad física, el deporte o técnicas como la meditación, el yoga o el cultivo de la atención plena (*mindfulness*) son recursos válidos, hoy por hoy reconocidos para regular los efectos de la ansiedad, el estrés o la depresión. Aunque no hay evidencia contundente sobre su efecto a nivel de prevención cardiovascular, sí existe consenso sobre su recomendación para mejorar los síntomas de ansiedad, depresión, regulación del consumo de tabaco y alimentación consciente. (77,78) Un metanálisis de 2019 de ensayos clínicos aleatorizados sobre pacientes con ECV que practicaron esas actividades encontró disminuciones significativas en la ansiedad, el estrés percibido, la depresión y la presión arterial sistólica. (79) Algunos estudios y metanálisis han encontrado que la meditación puede disminuir varias formas de angustia psicológica y psicosocial, como el estrés percibido, la ansiedad y la afectividad negativa; (80,81) disminuir la tensión arterial sistólica y diastólica (82) y aumentar las tasas de abandono del cigarrillo. (83,84) Los problemas metodológicos en los estudios existentes sobre la meditación y el riesgo cardiovascular incluyen el tipo de intervención heterogénea, el tamaño modesto del estudio, el seguimiento limitado y a menudo incompleto, las altas tasas de abandono, la falta de grupos de control apropiados y el inevitable diseño de estudios no cegados de los pacientes. Sin embargo, dados los bajos costos y bajos riesgos de esta intervención, la meditación o el *mindfulness* pueden ser considerados como un complemento de la reducción del riesgo cardiovascular. (81)

Los cambios en el estilo de vida provocados por las intervenciones pueden prevenir el acortamiento o inducir el alargamiento de los telómeros. Personas con un estilo de vida saludable (alimentación, ejercicio y apoyo social) tenían telómeros significativamente más largos después de cinco años en comparación con un grupo de control, y la longitud de los telómeros de los hombres en la condición de intervención aumentó significativamente durante los cinco años. (85,86) Más allá de la dieta y el ejercicio físico, ha habido un creciente interés en los últimos años en examinar los efectos potenciales de la práctica de la meditación en la dinámica de los telómeros

Un metanálisis identificó 11 estudios que informaron 12 comparaciones de individuos que practicaban meditación con individuos en condiciones de control. (87) El análisis de los estudios indicó que los individuos que meditaban regularmente tenían telómeros más largos. En todos los estudios, un mayor número de horas de meditación entre los participantes en condiciones de meditación se asoció con tamaños de efecto más grandes. (87)

RECOMENDACIONES SOBRE REGULACIÓN DEL ESTRÉS

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Derivar a los pacientes con estrés a participar de programas basados en psicología positiva.	I	A
– Indicar meditación a pacientes con estrés percibido, ansiedad y afectividad negativa puede ser útil para disminuir la tensión arterial y aumentar las tasas de abandono del cigarrillo.	Ila	B
– El <i>mindfulness</i> puede ser útil para disminuir la reactividad en pacientes con estrés.	Ila	B

AISLAMIENTO SOCIAL, SOLEDAD Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El aislamiento social (AS) es la situación objetiva de tener mínimos contactos con otras personas, bien sean familiares o amigos. La soledad es la sensación subjetiva de tener menor afecto y cercanía de lo deseado en el ámbito íntimo (soledad emocional), de experimentar poca proximidad a familiares y amigos (soledad relacional) o de sentirse socialmente poco valorado (soledad colectiva). Vivir solo no implica en sí aislamiento o soledad. Al ser una cuestión subjetiva, no se relaciona con la ausencia de vínculos sino con la calidad de las relaciones. (90-92)

Si bien puede pensarse que el AS está ligado a la soledad, esta se puede experimentar dentro de un matrimonio, familia, amistad o grupo social más grande. En contraste, uno puede sentirse socialmente contenido mientras está solo. (93,94) El AS y la soledad son causas comunes de estrés crónico en adultos especialmente en las grandes ciudades. (95,96)

Prevalencia

En cuanto a su prevalencia, la soledad entre las personas mayores varía según los estudios en función de la herramienta de medida utilizada, las poblaciones estudiadas, el grupo de edad y los tamaños de muestra considerados. Entre 2004 y 2013 se recopilaron datos acerca de los niveles de soledad entre las personas mayores en 10 países europeos. La menor tasa de prevalencia la encontramos en Dinamarca (10%) y la mayor en Italia (33,4%), seguida por Francia y Noruega (30,2%), Bélgica (25,0%), Suecia (22,1%) y España (21,4%). (97) Respecto de la Argentina, la información disponible respecto de prevalencia es muy escasa. En 2017 se evaluaron indicadores de soledad y aislamiento autopercebidos en 412 adolescentes escolarizados, residentes en las provincias de Tucumán y Santiago del Estero. El 28% manifestaba comportamientos riesgosos en soledad y 25% en aislamiento. Un 7% refería comportamientos con mayor propensión psicopatológica. (98)

Internet, soledad y aislamiento social

Las redes sociales nos permiten mantener contacto con más personas e incluso encontrar a algunas que hace mucho no vemos. Se ha observado que aquellas personas que pasan más tiempo usando redes sociales tienen el doble de probabilidades de presentar mayor percepción de AS que las que se conectan menos (más de 121 minutos por día vs. menos de 30 minutos por día (OR = 2,0; IC 95%: 1,4-2,8) y aquellas que se conectan más veces tienen hasta 3 veces más probabilidades (OR = 3,4; IC 95%: 2,3-5,0). (99)

Efectos psicofísicos de la soledad y el aislamiento social

En una revisión sistemática de 2019 sobre soledad en persona mayores se observó que el sentimiento de soledad se asoció a trastornos psicológicos como la ansiedad, (100) el nerviosismo o la angustia, (101) fragilidad física, (100,102) mayor riesgo de desarrollar depresión, (100,102) deterioro cognitivo (103,104) y mayor sentimiento de muerte. (105,106)

Las edades más avanzadas suelen asociarse a menores interacciones sociales, mayor tiempo viviendo solo y mayor prevalencia de soledad. (107,108) El riesgo de mortalidad asociada al AS y la soledad son similares a fumar (15 cig/día) y el consumo del alcohol (6 bebidas/día), y superan los riesgos asociados a inactividad física y obesidad.

En estudios longitudinales y de cohorte se ha observado que existe una asociación entre soledad y aumento de la tensión arterial en adultos y adultos mayores y que esta asociación se hace más evidente con el envejecimiento. (109,110) Un metanálisis sobre 148 estudios con 308.849 participantes mostró que las relaciones sociales más fuertes aumentaban la sobrevida hasta un 50%: OR = 1,50 (IC 95%: 1,42- 1,59) comparadas con relaciones sociales más débiles. Este hallazgo se mantuvo constante independientemente de la edad, el sexo, el estado de salud inicial, la causa de la muerte y el período de seguimiento. (111)

Diagnóstico, prevención y enfoques terapéuticos de la soledad y el aislamiento social. El papel de la prevención primaria, las instituciones y el Estado

Debido a los efectos perjudiciales de la soledad y el AS en la salud física y mental y teniendo presente su creciente prevalencia, hay una necesidad urgente de desarrollo de intervenciones tanto desde niveles gubernamentales, como desde las sociedades científicas, comunidades o incluso desde un contexto laboral o de educación.

Esto se hace particularmente importante en las personas mayores, grupo en el que se hace necesaria la identificación y puesta en marcha de intervenciones orientadas a paliar la soledad. Un metanálisis concluyó que las intervenciones que actúan sobre los pensamientos sociales maladaptativos son las que mejor reducen la soledad. (94) Sin embargo, las intervenciones cognitivo-conductuales encaminadas a corregir estos pensamientos pueden requerir mucho tiempo y ser muy costosas. Actualmente, hay otros enfoques que pueden mitigar la soledad o aliviar los efectos perjudiciales de la soledad en la salud. En pacientes con depresión, el tratamiento de esta puede ser de utilidad. (112)

Se han considerado fármacos como los inhibidores de la recaptación de la serotonina, los neuroesteroides o la oxitocina, aunque faltan ensayos clínicos que avalen estas terapias. (113) El equipo de atención primaria debería promover la autonomía de estos pacientes impulsando intervenciones, a fin de conseguir su participación en actividades grupales desarrolladas dentro de la comunidad que favorezcan su socialización. (114) Estas actividades tienen un mayor impacto si se realizan en colaboración con el resto de los servicios sociales y sanitarios y con las asociaciones civiles y religiosas de la comunidad. (91) Es importante que no nos limitemos a dar soporte social a las personas aisladas, sino que consigamos que sean ellas las que devuelvan el soporte y participen en las actividades de ayuda mutua. (91)

A partir de un informe de la Jo Cox Commission del año 2017 que refería que, en promedio, el 14% de la población británica se sentía sola (30% si se toman solo las más vulnerables o ancianas) con un costo para el sistema de salud de 44 billones de dólares anuales, el Reino Unido lanzó en 2018 un Ministerio de la Soledad. En Japón, preocupados por el aumento de suicidios, especialmente en mujeres desde el inicio de la pandemia por COVID-19, creó su propio Ministerio de la Soledad en febrero de 2021. (115)

¿Cómo podemos valorar la soledad y el AS?

El primer paso es identificar la soledad en nuestros pacientes. Si lo hacemos, nuestra actividad profesional será más eficaz y menos medicalizadora. Existen diversos instrumentos para medir globalmente la sensación de soledad; (116,117) sin embargo, uno de los más populares y de más amplia aplicación es la escala de soledad de UCLA (University of California at Los Angeles) creada por Russell y cols. en 1980; consta de 3 dimensiones: percepción subjetiva de soledad, apoyo familiar y apoyo social, con 2 factores: la intimidad con otros y la sociabilidad. (118,119) Esta escala fue validada en español tanto para poblaciones jóvenes (120) como para mayores de 65 años. (121) Se trata de una escala de 20 ítems diseñada para evaluar la soledad en poblaciones diversas (Anexo 1).

Según la frecuencia con que se experimenten las vivencias descritas en cada uno de los ítems, se contesta en una escala de 1 a 4 (1 = frecuentemente, 2 = algunas veces, 3 = raras veces y 4 = nunca, respectivamente). Tras invertir la puntuación en los ítems 1, 5, 6, 9, 10, 15, 16, 19 y 20, (1 pasa a ser 4; 2 pasa a ser 3; 3 pasa a ser 2 y 4 pasa a ser 1) se suman las puntuaciones correspondientes a los 20 ítems, obteniendo una puntuación total de aislamiento. El rango de puntuaciones va de 20 a 80; una mayor puntuación se corresponde con un mayor grado de soledad. Existen variaciones de la escala original, con menos ítems (10, 4 e incluso 3) para adaptarlas a distintas poblaciones, utilizando los ítems que demostraron mayor poder de discriminación.

Valoración del grado de aislamiento social

Respecto del AS, la Lubben Social Network Scale (LSNR) es un conjunto de instrumentos diseñados específicamente para evaluar el apoyo social percibido y el riesgo de aislamiento en personas mayores. En concreto, examinan el tamaño de la red social y la cercanía y frecuencia de los contactos de un anciano con diferentes miembros de su red social a través de una serie reducida de preguntas de sencilla administración que (según la versión utilizada) no supera los 10-15 minutos. Actualmente existen tres versiones de la escala de 6, 12 y 18 preguntas (122) y está validada al español. (123)

Las intervenciones encaminadas a reducir la soledad y el AS se basan en:

- Mejorar las habilidades sociales.
- Promover el soporte social.
- Aumentar las oportunidades para la interacción social.
- Actuar sobre los pensamientos sociales maladaptativos.

RECOMENDACIONES SOBRE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE AISLAMIENTO SOCIAL Y SOLEDAD

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Utilizar escalas validadas para detectar poblaciones en riesgo de soledad.	IIa	C
– Promover la autonomía de los pacientes con sentimientos de soledad impulsando intervenciones con el objetivo de reestructurar pensamientos sociales desadaptativos, a fin de conseguir su participación en actividades desarrolladas dentro de la comunidad que favorezcan su socialización.	IIa	C
– En pacientes con soledad, el tratamiento de la depresión podría ser útil en pacientes con diagnóstico de esta.	IIa	C

DEPRESIÓN Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Se caracteriza por una tristeza persistente y por la pérdida de interés en las actividades con las que normalmente se disfruta, así como por la incapacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas, durante al menos dos semanas. (OMS, 2021). Según la OMS, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y los trastornos depresivos (TD) son las causas más frecuentes de discapacidad, que afectan a 1 de cada 5 adultos durante su vida y constituyen la segunda causa de discapacidad en los Estados Unidos. (124,125 Existe una relación importante entre la ECV y el desarrollo de TD en forma bidireccional, lo cual puede estar influenciado por la edad y el sexo.

Prevalencia

La prevalencia de depresión en pacientes con ECV es 3 veces mayor que en la población general y se ha estudiado ampliamente. La AHA recomienda que la depresión sea reconocida como un factor de riesgo importante para la ECV. (126) Los sujetos con depresión tienen un aumento del 80% en el riesgo de desarrollar ECV nueva o que empeora, así como la muerte por ECV. (2) Además, la depresión está comúnmente presente en pacientes con angina de pecho y puede aumentar el desarrollo de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, muerte súbita y fibrilación auricular. (126-130) Así, la relación entre la depresión y la ECV es bidireccional.

Fisiopatología

La depresión puede tener antecedentes conductuales y fisiológicos. Los pacientes que están deprimidos pueden ser más propensos a participar en comportamientos poco saludables y ser menos compatibles con las terapias. Sin embargo, también hay cambios fisiológicos, como la hipercortisolemia y una respuesta menor de lo esperado a la administración del factor liberador de corticotropina. (131,132) También se ha informado que la función plaquetaria es anormal, con alta reactividad y liberación del factor 4 y beta-tiroglobulina. (133) Ambos cambios fisiológicos podrían ser aterogénicos. Además, también se ha encontrado que los pacientes deprimidos tienen una variabilidad anormal de la frecuencia cardíaca, lo que podría conducir a arritmias. (134, 135)

DIAGNÓSTICO

Tamizaje de depresión

Las escalas son herramientas que permiten evaluar y valorar la gravedad del cuadro depresivo, sumando el impacto de la depresión en la vida del paciente a la impresión subjetiva del profesional. Asimismo, permiten hacer el seguimiento de los síntomas y evaluar la respuesta a los tratamientos instaurados. **No se recomienda su uso como herramientas diagnósticas.** Los pacientes adultos con ECV tienen un mayor riesgo de depresión y deben ser examinados mediante cuestionarios validados. La AHA recomienda que todos los pacientes con Enfermedad coronaria deben ser examinados para tamizaje (*screening*), no para diagnóstico, con al menos el cuestionario de salud del paciente de 2 elementos (PHQ-2). A continuación, los que den positivo en PHQ-2 deberán evaluarse con el cuestionario de salud del paciente de 9 puntos (PHQ-9). Recomendamos que, ante un PHQ-2 o PHQ-9 con sospecha de depresión leve o mayor, se solicite interconsulta con un profesional de salud mental.

PHQ-2	No Nunca	Varios días de la semana	Más de la mitad de los días de la semana	La mayoría de los días de La Semana
Tener poco interés en las últimas 2 semanas.	0	1	2	3
Tener sentimientos negativos, depresión o infelicidad en las últimas 2 semanas	0	1	2	3

J Am Coll Cardiol 2019;73(14):1827-45.

PHQ-9 Durante las últimas 2 semanas, ¿cuán seguido le ha afectado cualquiera de los siguientes problemas. Marque con una X la opción que considere más adecuada	Para nada	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer las cosas.	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído(a), deprimido(a), o sin esperanzas.	0	1	2	3
3. Dificultad para dormir o permanecer dormido(a), o ha dormido demasiado.	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado(a) o con poca energía.	0	1	2	3
5. Con poco apetito o ha comido en exceso.	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal con usted mismo(a), o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia.	0	1	2	3
7. Ha tenido dificultad para concentrarse en cosas tales como leer el periódico o ver televisión.	0	1	2	3
8. ¿Se ha estado moviendo o hablando tan lento que otras personas podrían notarlo?, o por el contrario ¿ ha estado tan inquieto(a) o agitado(a), que se ha estado moviendo mucho más de lo normal?	0	1	2	3
9. Ha pensado que estaría mejor muerto(a) o se le ha ocurrido lastimarse de alguna manera	0	1	2	3

- 0-4 sin depresión
- 5-9 depresión leve
- 10-14 depresión moderada
- 15-19 depresión moderada a grave
- 20-27 depresión grave

Diagnóstico de depresión

Los pacientes que presenten los criterios diagnósticos de depresión más utilizados, tanto en la clínica como en la investigación, son los de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) y los de la clasificación de la American Psychiatric Association (DSM).

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Evaluación diagnóstica clínica		
– Para tamizaje del paciente con ECV se recomienda el cuestionario de salud del paciente de 2 elementos (PHQ-2). A continuación, los que den positivo en PHQ-2 deberán evaluarse con el cuestionario de salud del paciente de 9 puntos (PHQ-9).	I	B
– La entrevista clínica es el procedimiento esencial para el diagnóstico de la depresión. La CIE y el DSM ofrecen un conjunto de criterios consensuados sobre los que apoyarse. El diagnóstico de la depresión mayor debe efectuarse en concordancia con los criterios incluidos en el DSM-5, es decir, en presencia de cinco o más síntomas depresivos.	I	A
– Se recomienda que los pacientes con hallazgo de depresión leve o mayor sean derivados a profesionales de salud mental.	I	C

TRATAMIENTO

El tratamiento de la depresión en el adulto con enfermedad cardiovascular debería ser integral y abarcar todas las intervenciones psicoterapéuticas, psicosociales y farmacológicas que puedan mejorar el bienestar y la capacidad funcional.

Los antidepresivos se usan con más frecuencia que las intervenciones psicológicas o sociales, a pesar de que las depresiones leves suelen mejorar con psicoterapia y otras herramientas terapéuticas. Pero la inmediatez y las resoluciones rápidas llevan a la terapéutica farmacológica, como primera medida, aunque todos los estudios han evidenciado que la combinación de **psicoterapia-antidepresivos-ejercicio físico-meditación-mindfulness** brinda mejor resultado a corto y largo plazo.

Los fármacos antidepresivos constituyen la primera elección en pacientes con depresión mayor moderada o grave o con cuadros depresivos de más de dos años de duración, sin importar el grado de gravedad. También pueden administrarse en pacientes con depresión mayor leve de duración breve, ante el antecedente de depresión recurrente moderada a grave o si el cuadro tiene una duración mayor de dos a tres meses.

No se recomienda el uso de antidepresivos como primera opción en sujetos adultos con depresión subclínica breve.

Tratamiento no farmacológico

Los estudios de intervención psicológica o conductual han mostrado resultados dispares con respecto a la mejoría en los resultados CV (136,137). Un metanálisis que incluyó ensayos que realizaron intervenciones psicológicas o conductuales demostró que la psicoterapia se asoció con una reducción del 28% en la mortalidad, en comparación con los sujetos control durante un período de seguimiento de 2 años. Además, este estudio mostró que iniciar el tratamiento dentro de los 2 meses de un evento cardíaco tuvo mayores beneficios. (138)

El estudio ENRICHHD (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients) aleatorizó a pacientes pos-IM que estaban deprimidos o que tenían bajo apoyo social para recibir atención habitual o una intervención de terapia cognitivo-conductual. Este ensayo demostró mayores mejoras en los resultados psicosociales, como la reducción de la depresión y el aumento del apoyo social, en el grupo de tratamiento en comparación con los sujetos control, pero esto no se asoció con una reducción en la supervivencia libre de eventos. (139)

Las guías del Instituto Nacional para la Excelencia del Cuidado y la Salud (NICE) (140) recomienda el uso de antidepresivos para cuadros moderados a graves o que se prolongan en el tiempo sin mejoría, y vuelve a mencionar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la mejor opción de forma genérica.

El ejercicio aeróbico y la rehabilitación cardiovascular también pueden reducir los síntomas depresivos, al mismo tiempo que mejoran el estado de salud del paciente. Hay que comprender que, a veces, es la depresión la que actúa como una barrera para los programas de rehabilitación, por lo que es importante identificar a estos pacientes y ofrecerles un tratamiento. (141-143)

Recomendaciones

Tratamiento no farmacológico	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
<p>Terapia cognitivo conductual, activación conductual y psicoterapia interpersonal</p> <ul style="list-style-type: none"> – En la depresión leve-moderada se recomienda considerar un tratamiento psicológico breve (como la terapia cognitivo-conductual o la terapia de solución de problemas) 6 a 8 sesiones durante 10-12 semanas. – El tratamiento psicológico de elección en la depresión moderada-grave es la terapia cognitivo-conductual o la terapia interpersonal, 16 a 20 sesiones durante 5 meses. – Para los pacientes con depresión crónica y/o recurrente se recomienda el tratamiento combinado de fármacos y terapia cognitivo-conductual. 	I	B
<p>Terapia cognitiva basada en el <i>mindfulness</i> para la depresión (prevenir recaídas)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se recomienda implementar medidas de cambios del estilo de vida, como una dieta saludable y la realización de actividad física, como herramientas complementarias al tratamiento de la depresión. 	I	B
Tratamiento no farmacológico	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
<ul style="list-style-type: none"> – Se recomienda utilizar ISRS (escitalopram, sertralina) para el tratamiento de la depresión en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. 	I	A

RESILIENCIA Y ESTRÉS PSICOSOCIAL

Los factores estresantes impactan en los individuos de manera diferente; además, ciertas características individuales atenúan los efectos nocivos del estrés. Se ha propuesto la resiliencia como un factor que opera en ese sentido.

Resiliencia es un vocablo que proviene del latín, *resilio*, que significa volver atrás, (144) volver de un salto, resaltar, rebotar. Este término se utiliza en la ingeniería civil para describir la capacidad de un material de recobrar su forma original después de ser sometido a una presión deformadora. Las ciencias sociales lo han adoptado para caracterizar la aptitud de aquellos individuos que, a pesar de haber nacido y/o de vivir en situaciones de alto riesgo, se desarrollan psicológicamente sanos y exitosos. (145) La resiliencia ha sido definida por distintos autores como la habilidad para surgir de la adversidad, adaptarse, recuperarse y acceder a la vida significativa y productiva, (146) historia de adaptaciones exitosas en el individuo que se ha visto expuesto a eventos de vida estresantes, (147) y la cualidad que hace posible que las personas enfrenten la adversidad. (148) Estresores internos y externos están siempre presentes y la habilidad para hacerles frente está influida por las adaptaciones que surgen de experiencias previas (149). Algunas de las características de los individuos resilientes, entre otras, son: inteligencia y habilidad en la resolución de problemas, el desarrollo de vínculos afectivos externos, el apego parental, por lo menos con alguno de sus padres, tener un enfrentamiento activo como respuesta a las situaciones o factores estresantes (150). Los primeros estudios se realizaron en niños y adolescentes, mientras que trabajos posteriores ponen el acento en comprender por qué los individuos se adaptan luego de una situación de estrés o trauma (149,151) y, más aún, cómo puede definirse un crecimiento positivo o adaptación seguido por períodos de ruptura homeostática (152). Estudios recientes en adultos jóvenes demuestran que la resiliencia se asocia de forma negativa con la neurosis y de manera positiva con la extraversión, la conciencia y el conocimiento (153). Algunos autores también han considerado los aspectos biológicos de la resiliencia. Por ejemplo, durante períodos de estrés mayor, en los que suele haber una alta producción de catecolaminas, los individuos resilientes tienen una respuesta atenuada (154).

Los corticoides coordinan la función de células y órganos junto con otros mediadores de la respuesta al estrés durante un período que va de segundos a horas, días o semanas, o en forma permanente. Ante estímulos estresantes, las hormonas ejercen su acción influidas por dos tipos de receptores, los cuales controlan la reacción inicial al estrés y las fases adaptativas tardías (155). Conocer cómo contribuye el balance entre el estrés y la respuesta adaptativa a la resiliencia y la salud constituye un desafío para los actuales investigadores.

PERSONALIDAD TIPO "A" Y PERSONALIDAD TIPO "D"

Ya en 1959, Meyer Friedman y Ray Rosenman, dos cardiólogos estadounidenses, observaron en personas que habían sido afectadas por un IAM el deseo de ser exitosos, alta competitividad, impaciencia y un alto nivel de alerta física y mental. Introdujeron un conjunto de características de comportamiento para describir la forma en

que se comportaban estos pacientes y lo llamaron “patrón de conductas tipo A”. Desde entonces se lo considera un factor de riesgo independiente en el surgimiento y desarrollo de los trastornos cardiovasculares, tan determinante como los factores de riesgo biológicos. Por muchos años, la investigación cardiovascular se enfocó sobre este patrón (156). Sin embargo, actualmente hay quienes consideran que ciertos aspectos de la personalidad “tipo A” son positivos debido a que podrían funcionar como mecanismos defensivos (157).

Johan Denollet y su grupo de investigadores han sugerido que la personalidad “tipo D” (de distrés) puede ser una influencia importante en el desarrollo de la patología cardiovascular (158). La personalidad tipo D se define como un rasgo de personalidad caracterizado por la afectividad negativa y por la inhibición social. Estos factores se asocian para aumentar el riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares y el riesgo de mortalidad en pacientes cardíacos.

Por afectividad negativa se entiende la tendencia a preocuparse y a tener una visión pesimista de las cosas, acompañada a menudo de sentimientos de infelicidad o irritación, síntomas depresivos, tensión crónica y un nivel bajo de bienestar subjetivo. Las personas con elevada afectividad negativa son más propensas a experimentar emociones negativas de manera estable, a lo largo del tiempo e independientemente de las situaciones, se muestran incapaces de enfrentar los estresores de la vida, tienen una visión negativa de sí mismas, presentan más síntomas somáticos y tienen un sesgo atencional hacia los estímulos adversos (158). La inhibición social se define por una tendencia a mantenerse distanciado de los demás, por inhibir a menudo la expresión de emociones (alexitimia) y conductas en la interacción social, y por niveles bajos de soporte social percibido. Son personas evitadoras y que tienen pocas capacidades comunicativas. Se cree que la personalidad tipo D resulta un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y que podría actuar por dos vías (158):

- La inhibición de la expresión emocional ayudaría al desarrollo y desencadenamiento de la enfermedad
- La mayor propensión a la depresión y al aislamiento social aumentaría la mortalidad en pacientes con trastornos cardiovasculares.

Los pacientes cardíacos con personalidad tipo D tienen un incremento significativo en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, de manera independiente de los factores de riesgo tradicionales.

El estrés negativo (distrés), propio de la personalidad tipo D, puede provocar la enfermedad cardiovascular en forma directa o indirecta. En forma directa, el estrés al que está expuesto el sujeto influiría en los mecanismos fisiológicos que determinan la enfermedad cardiovascular. El estrés negativo también podría relacionarse con la enfermedad en forma indirecta por su influencia en comportamientos relacionados con la salud, como escasa adherencia al tratamiento, fallas al momento de cambiar los factores de riesgo, o por su influencia negativa en la comunicación con los médicos. Todo esto incidiría en la gravedad de la enfermedad cardiovascular y en un incremento en el riesgo de mortalidad de estos pacientes (158). Los cardiólogos deben tener en cuenta que la personalidad tipo D es un factor independiente en el surgimiento y evolución de los trastornos cardiovasculares. Por lo tanto, aunque estén controlados los factores de riesgo biológicos, puede darse una mala evolución de acuerdo con la personalidad del paciente (158,159). La consulta a tiempo puede ayudar a prevenir los efectos negativos de la personalidad tipo D sobre la salud física en particular y sobre la calidad de vida en general, ya que estos aspectos son modificables. Y en el caso de pacientes que ya presentan una patología cardíaca, un tratamiento psicológico adecuado puede ayudarlos a una mejor recuperación y a un mayor bienestar psicológico.

Anexo 1

Escala UCLA

Contestar en una escala de 1 a 4 (1 = frecuentemente, 2 = algunas veces, 3 = raras veces y 4 = nunca, respectivamente).
1. Sintonizo (me llevo bien) con la gente que me rodea
2. Me falta compañía
3. No tengo a nadie con quien yo pueda contar
4. Me siento solo/a
5. Me siento parte de un grupo de amigos/as
6. Tengo muchas cosas en común con la gente que me rodea
7. No tengo confianza con nadie
8. Mis intereses e ideas no son compartidos por las personas que me rodean
9. Soy una persona abierta (extrovertida)
10. Me siento cercano/a de algunas personas
11. Me siento excluido/a, olvidado/a por los demás
12. Mis relaciones sociales son superficiales
13. Pienso que realmente nadie me conoce bien
14. Me siento aislado/a de los demás
15. Puedo encontrar compañía cuando lo necesito
16. Hay personas que realmente me comprenden
17. Me siento infeliz de estar tan aislado/a
18. La gente está a mi alrededor pero no siento que este conmigo
19. Hay personas con las que puedo charlar y comunicarme
20. Hay personas a las que puedo recurrir

Adaptado de Vázquez Morejón, Antonio J., Jiménez García-Bóveda, Rosa. RULS: Escala de Soledad UCLA Revisada. Fiabilidad y validez de una versión española. *Revista de Psicología de la Salud / Journal of Health Psychology*. 1994, 6(1): 45-54

BIBLIOGRAFÍA

1. A visualized overview of global and regional trends in the leading causes of death and disability 2000-2019.
2. Estadísticas - Mortalidad [Internet]. Argentina.gov.ar. 2019. Disponible en: <https://www.argentina.gov.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
3. A Global Perspective on Psychosocial Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55:574-81. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.03.009>
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2004;364:937-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
5. Costa Robert S, Barontini M, Forcada P, Carrizo P, Ahumada L. Estrés psicosocial y baja resiliencia, un factor de riesgo de hipertensión arterial. *Rev Argent Cardiol* 2010;5:425-31.
6. Utne AF, Szejfman C. Angioplastia coronaria e inconciente freudiano, ¿Alguna relación? *Rev Argent Cardiol Interv* 2010;4:262-7.
7. Consenso de Prevención Cardiovascular - Sociedad Argentina de Cardiología 2001. *Rev Argent Cardiol* 2001;69(Supl 1).
8. Nasio JD. Los gritos del cuerpo. *Psicosomática*. 1.a ed. 3.a reimpre-sión. Buenos Aires: Paidós, Psicología Profunda; 2004.
9. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:637-51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.005>
10. Bordelois I. A la escucha del cuerpo puente entre la salud y las palabras. 1.a. Buenos Aires: Libros del Zorzal; 2009.
11. Sci-Hub | Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: Insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies. *Brain, Behavior, and Immunity*, 50, 18-30 | 10.1016/j.bbi.2015.08.007 [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.007>
12. Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: Pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res*. 2006;40:550-67. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.08.002>
13. Carpeggiani C, Emdin M, Bonaguidi F, Landi P, Michelassi C, Giovanna Trivella M, et al. Personality traits and heart rate variability predict long-term cardiac mortality after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26:1612-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi252>

14. Blechert J, Michael T, Grossman P, Lajtman M, Wilhelm Fh. Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosom Med* [Internet]. 2007;69(9). 15. Abnormal serum lipid profile in Brazilian police officers with post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 2008;107:259-63. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.08.013>
16. Schins A, Honig A, Crijns H, Baur L, Hamulyák K. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT_{2A} receptor as missing link? *Psychosom Med* 2003;65:729-37. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000088596.42029.10>
17. Goldbacher EM, Matthews KA. Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann Behav Med* 2007;34:240-52. <https://doi.org/10.1007/BF02874549>
18. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* [Internet]. 2014;140:774-815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>
19. Sumner JA, Kristen M, Nishimi, Karestan C. Koenen, Andrea L. Roberts, Laura D. Kubzansky. Posttraumatic Stress Disorder and Inflammation: Untangling Issues of Bidirectionality. *Biol Psychiatry* 2020;87:885-97. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.11.005>
20. Possible connections among job stress, depressive symptoms, lipid modulation and antioxidants. *J Affect Disord* 2006;91:63-70. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.12.010>
21. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2015;28:1295-302. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv047>
22. De Kloet ER. Hormones and the stressed brain. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2004;1018. 23. D. Nakatani H, Sato Y, Sakata I, Shiotani K, Kinjo H. Mizuno. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;150:652-8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.062>
24. Hassan M, York KM, Li H, Li Q, Gong Y, Langae T. Association of beta1-adrenergic receptor genetic polymorphism with mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2008;168:763-70. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.763>
25. Suls J. Anger and the Heart: Perspectives on Cardiac Risk, Mechanisms and Interventions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55:538-47. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.03.002>
26. Sumner JA, Chen Q, Roberts AL, Winning A, Rimm EB, Gilsanz P. Posttraumatic stress disorder onset and inflammatory and endothelial function biomarkers in women. *Brain Behav Immun* 2018;69:203-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.11.013>
27. Park E, Pepine C. Pathophysiologic mechanisms linking impaired cardiovascular health and neurologic dysfunction: The year in review. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(Suppl 3). <https://doi.org/10.3949/ccjm.77.s3.07>
28. McCaffery JM, Duan QL, Barhdadi AF, Lespérance F, Téroux P. Genetic predictors of depressive symptoms in cardiac patients. *Am J Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150:381-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30824>
29. Epel E. How "Reversible" Is Telomeric Aging? *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2012;5:1163-8. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0370>
30. Starkweather AR, Alhaeeri AA, Montpetit A, Brumelle J, Filler K, Montpetit M, et al. An integrative review of factors associated with telomere length and implications for biobehavioral research. *Nurs Res* [Internet]. 2014;63. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000009>
31. Telomere Length and All-Cause Mortality: A Meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2018;48:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.09.002>
32. Zhan Y, Liu X-R, Reynolds CA, Pedersen NL, Hägg S, Clements MS. Leukocyte Telomere Length and All-Cause Mortality: A Between-Within Twin Study With Time-Dependent Effects Using Generalized Survival Models. *Am J Epidemiol* 2018;187:2186-91. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy128>
33. Blackburn Eh, Epel Es, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* [Internet]. 2015 ;350:1193-8. <https://doi.org/10.1126/science.aab3389>
34. Kalsou NS, Brock TM, Mangino M, Fabiane SM, Mann DA, Borthwick LA, et al. Reduced telomere length is associated with fibrotic joint disease suggesting that impaired telomere repair contributes to joint fibrosis. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 2021;13: e0190120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190120>
35. Goglin Se, Farzaneh-Far R, Epel Es, Lin J, Blackburn Eh, Whooley Ma. Change in Leukocyte Telomere Length Predicts Mortality in Patients with Stable Coronary Heart Disease from the Heart and Soul Study. *PLoS One* [Internet]. 2016 ;11: e0160748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160748>
36. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1313-7. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.10.1313>
37. Grant N, Hamer M, Steptoe A. Social isolation and stress-related cardiovascular, lipid and cortisol responses. *Ann Behav Med*. 2009;37:29-37. <https://doi.org/10.1007/s12160-009-9081-z>
38. Giorgini J, Godoy Armando C, Avalos Oddi A, y cols. Consenso de Aspectos Psicosociales en Enfermedad Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2022;90 (Suplemento 8):1-93.
39. Brown TM, Fee E, adford Cannon. *Am J Public Health* 2002;92(10):1594-5. <https://doi.org/10.2105/AJPH.92.10.1594>
40. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 1998;10:230-1. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.2.230a>
41. Sterling P, Eyer J. Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. undefined [Internet]. 1988
42. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2006;8:367-81. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen>
43. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* [Internet]. 1996;334:413-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602153340701>
44. Niiyama M, Tanaka F, Nakajima S, Itoh T, Matsumoto T, Kawakami M, et al. Population-based incidence of sudden cardiac and unexpected death before and after the 2011 earthquake and tsunami in Iwate, northeast Japan. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2014;3: e000798. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000798>
45. Huang JL, Chiou CW, Ting CT, Chen YT. Sudden changes in heart rate variability during the 1999 Taiwan earthquake. *Am J Cardiol* [Internet]. 2001;87(2):245-8. 46. Mostofsky E, Penner Ea, Mittleman Ma. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2014;35:1404-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu033>
47. Leeka J, Schwartz BG, Kloner RA. Sporting events affect spectators' cardiovascular mortality: it is not just a game. *Am J Med* [Internet]. 2010;123:972-7.
48. Lin LL Gu HY, Yao YY, Zhu J, Niu YM, Luo J, et al. The association between watching football matches and the risk of cardiovascular events: A meta-analysis. *J Sports Sci* [Internet]. 2019;37:2826-34.
49. Wang H, Liang L, Cai P, Zhao J, Guo L, Ma H. Associations of cardiovascular disease morbidity and mortality in the populations watching

- major football tournaments: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99: e19534.
50. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* [Internet]. 1999;99:2192-217. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.16.2192>
51. Case RB, Moss AJ, Case N, McDermott M, Eberly S. Living alone after myocardial infarction. Impact on prognosis. *JAMA* [Internet]. 1992;267:515-9. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480040063031>
52. Williams RB, Barefoot JC, Califf RM, Haney TI, Saunders WB, Pryor DB, et al. Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease. *JAMA* [Internet]. 1992;267:520-4. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480040068032>
53. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1984;311:552-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198408303110902>
54. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* [Internet].;117:1003-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-12-1003>
55. Frasure-Smith N, Lespérance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* [Internet]. 2000;101:1919-24.
56. Marmot MG, Bosma H, Hemingway H, Brunner E, Stansfeld S. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 1997;350:235-9.
57. Karasek R, Baker D, Marxer F, Ahlbom A, Theorell T. Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health* [Internet]. 1981;71:694-705. <https://doi.org/10.2105/AJPH.71.7.694>
58. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol* [Internet]. 1996;1:27-41.
59. Johnson JV, Hall EM, Theorell T. Combined effects of job strain and social isolation on cardiovascular disease morbidity and mortality in a random sample of the Swedish male working population. *Scand J Work Environ Health* [Internet]. 1989;15:271-9.(4).
60. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimäki H, Vahtera J, Kirjonen J. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ* [Internet]. 2002;325:857.
61. Johnson Jv, Stewart W, Hall Em, Fredlund P, Theorell T. Long-term psychosocial work environment and cardiovascular mortality among Swedish men. *Am J Public Health* [Internet]. 1996;86(3). <https://doi.org/10.5271/sjweh.1852>
62. Peter R, Siegrist J, Hallqvist J, Reuterwall C, Theorell T. Psychosocial work environment and myocardial infarction: improving risk estimation by combining two complementary job stress models in the SHEEP Study. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2002;56(4). <https://doi.org/10.1136/jech.56.4.294>
63. Job insecurity and incident coronary heart disease: The Whitehall II prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2013;227:178-81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.027>
64. Netterström B, Kristensen TS, Jensen G, Schnor P. Is the demand-control model still a useful tool to assess work-related psychosocial risk for ischemic heart disease? Results from 14 year follow up in the Copenhagen City Heart study. *Int J Occup Med Environ Health* [Internet]. 2010;23(3).
65. Torén K, Schiöler L, Giang WK, Novak M, Söderberg M, Rosengren A. A longitudinal general population-based study of job strain and risk for coronary heart disease and stroke in Swedish men. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004355. <https://doi.org/10.2478/v10001-010-0031-6>
66. Matthews KA, Gump BB. Chronic work stress and marital dissolution increase risk of posttrial mortality in men from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002;162(3).
67. Orth-Gomér K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* [Internet]. 2000;284(23). <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3008>
68. Lee S, Colditz GA, Berkman LF, Kawachi I. Caregiving and risk of coronary heart disease in U.S. women: a prospective study. *Am J Prev Med* [Internet]. 2003;24(2). [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(02\)00582-2](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(02)00582-2)
69. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA* [Internet]. 1999;282(23).
70. Batten SV, Aslan M, Maciejewski PK, Mazure CM. Childhood maltreatment as a risk factor for adult cardiovascular disease and depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2004;65(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0217>
71. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:215-29. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>
72. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: Moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. - *PsycNET* [Internet]. [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://doi.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2Fa0024768>
73. Mausner-Dorsch H, Eaton WW. Psychosocial work environment and depression: epidemiologic assessment of the demand-control model. *Am J Public Health*. 2000;90:1765. <https://doi.org/10.2105/AJPH.90.11.1765>
74. Christopher M, Celano AM, Albanese RA, Millstein CA, Mastromauro, Wei-Jean Chung, Kirsti A. Campbell, et al. Optimizing a positive psychology intervention to promote health behaviors following an acute coronary syndrome: The Positive Emotions after Acute Coronary Events-III (PEACE-III) randomized factorial trial. *Psychosom Med* 2018;80:526. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000584>
75. Peterson JC, Charlson ME, Hoffman Z, Wells Mt, Wong SC, Jp H, et al. A randomized controlled trial of positive-affect induction to promote physical activity after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012;172(4).
76. Huffman JC, Golden J, Massey CN, Feig EH, Chung WJ, Millstein RA, et al. A Positive Psychology-Motivational Interviewing Intervention to Promote Positive Affect and Physical Activity in Type 2 Diabetes: The BEHOLD-8 Controlled Clinical Trial. *Psychosom Med* [Internet] 2020 2021;82(7).
77. Glenn N. Levine. The Mind-Heart-Body Connection. *Circulation* [Internet]. 2019; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041914> <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000840>
78. Loucks EB, Schuman-Olivier Z, Britton WB, Fresco DM, Desbordes G, Brewer JA, et al. Mindfulness and Cardiovascular Disease Risk: State of the Evidence, Plausible Mechanisms, and Theoretical Framework. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2015;17(12).
79. Scott-Sheldon LA, Gathright EC, Donahue ML, Balletto B, Feulner MM, DeCosta J, et al. Mindfulness-Based Interventions for Adults with Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Behav Med*. 2020;54(1):67-73. <https://doi.org/10.1093/abm/kaz020>
80. Young JO, Gotink RA, Baena CP, Roos-Hesselink JW, Hunink MG. Mind-body practices for patients with cardiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1385-98. <https://doi.org/10.1177/2047487314549927>

81. Levine GN, Lange RA, Bairey-Merz CN, Davidson RJ, Jamerson K, Mehta PK, et al. Meditation and Cardiovascular Risk Reduction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017.
82. Bai Z, Chang J, Chen C, Li P, Yang K, Chi I. Investigating the effect of transcendental meditation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2015;29:653-62. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.6>
83. Davis JM, Manley AR, Goldberg SB, Smith SS, Jorenby DE. Randomized trial comparing mindfulness training for smokers to a matched control. *J Subst Abuse Treat*. 2014;47:213-21. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.04.005>
84. Oikonomou MT, Arvanitis M, Sokolove RI. Mindfulness training for smoking cessation: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Health Psychol* [Internet]. 2017;22(14).
85. Ornish D, Lin J, Chan Jm, Epel E, Kemp C, Weidner G, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 2021;14(11).
86. Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, Zundler J, Wegmann M, Kratzsch J, et al. Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *Eur Heart J* [Internet]. 2019;40(1).
87. Schutte Ns, Malouff Jm, Keng SI. Meditation and telomere length: a meta-analysis. *Psychol Health* [Internet]. 2020 ;35(8).
88. Huffman JC, Golden J, Massey CN, Feig EH, Chung WJ, Millstein RA, et al. A Positive Psychology-Motivational Interviewing Intervention to Promote Positive Affect and Physical Activity in Type 2 Diabetes: The BEHOLD-8 Controlled Clinical Trial. *Psychosom Med*. 2020;82:641-9.
89. Goyal M, Singh S, Sibinga Em, Gould Nf, Rowland-Seymour A, Sharma R, et al. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014;174(3).
90. Social Isolation and Loneliness in Older Adults: Opportunities for the Health Care System. <https://doi.org/10.17226/25663>
91. Gené-Badia J, Ruiz-Sánchez M, Obiols-Masó N, Oliveras Puig L, Lagarda Jiménez E. [Social isolation and loneliness: What can we do as Primary Care teams?]. *Aten Primaria* [Internet]. 2016;48(9).
92. Holt-Lunstad J, Smith TB. Loneliness and social isolation as risk factors for CVD: implications for evidence-based patient care and scientific inquiry. *Heart* 2016;102:987. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309242>
93. Cacioppo JT, Cacioppo S, Cole SW, Capitanio JP, Goossens L, Boomsma DI. Loneliness Across Phylogeny and a Call for Comparative Studies and Animal Models. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci*. 2015;10:202. <https://doi.org/10.1177/1745691614564876>
94. Masi CM, Chen HY, Hawley LC, Cacioppo JT. A Meta-Analysis of Interventions to Reduce Loneliness. *Personal Soc Psychol Rev Off J Soc Personal Soc Psychol Inc* [Internet]. 2011;15(3).
95. McPherson M, Smith-Lovin L, Brashears ME. Social Isolation in America: Changes in Core Discussion Networks over Two Decades. *Am Soc Rev* 2006;71:353-75. <https://doi.org/10.1177/000312240607100301>
96. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2013;34.
97. Arsenijevic J, Groot W. Does household help prevent loneliness among the elderly? An evaluation of a policy reform in the Netherlands. *BMC Public Health* [Internet]. 2018;18:1104.
98. Lacunza AB, Coronel CP, Contini EN, Martin L, Medina S. Indicadores de soledad y aislamiento en adolescentes de dos provincias del Norte Argentino. 2017
99. Social Media Use and Perceived Social Isolation Among Young Adults in the U.S. *ResearchGate* [Internet]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/314258481_Social_Media_Use_and_Perceived_Social_Isolation_Among_Young_Adults_in_the_US. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6004-6>
100. Gerino E, Rollè L, Sechi C, Brustia P. Loneliness, Resilience, Mental Health, and Quality of Life in Old Age: A Structural Equation Model. *Front Psychol* [Internet]. 2017;8:2003. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02003>
101. Dahlberg L, Agahi N, Lennartsson C. Lonelier than ever? Loneliness of older people over two decades. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2018;75.
102. Gale Cr, Westbury L, Cooper C. Social isolation and loneliness as risk factors for the progression of frailty: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing* [Internet]. 2018;47(3):392-7. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx188>
103. Zhong BI, Chen SI, Tu X, Conwell Y. Loneliness and Cognitive Function in Older Adults: Findings From the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* [Internet]. 2017;72(1).
104. Donovan NJ, Wu Q, Rentz DM, Sperling RA, Marshall GA, Glymour MM. Loneliness, depression and cognitive function in older U.S. adults. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2017;32(5):564-73.
105. Chan A, Raman P, Ma S, Malhotra R. Loneliness and all-cause mortality in community-dwelling elderly Singaporeans. *Demogr Res*. 2015;32:1361-82. <https://doi.org/10.4054/DemRes.2015.32.49>
106. Luo Y, Waite LJ. Loneliness and mortality among older adults in China. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* [Internet]. 2014;69:633-45.
107. Hansen T, Slagsvold B. Late-Life Loneliness in 11 European Countries: Results from the Generations and Gender Survey. *Soc Indic Res Int Interdiscip J Qual-Life Meas* 2016;129:445-64. <https://doi.org/10.1007/s11205-015-1111-6>
108. Rico-Urbe La, Caballero Ff, Olaya B, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, Leonardi M, et al. Loneliness, Social Networks, and Health: A Cross-Sectional Study in Three Countries. *PLoS One* [Internet]. 2016;11:e0145264.
109. Hawley Lc, Thisted Ra, Masi Cm, Cacioppo Jt. Loneliness predicts increased blood pressure: 5-year cross-lagged analyses in middle-aged and older adults. *Psychol Aging* [Internet]. 2010;25(1). <https://doi.org/10.1037/a0017805>
110. Hawley Lc, Masi Cm, Berry Jd, Cacioppo Jt. Loneliness is a unique predictor of age-related differences in systolic blood pressure. *Psychol Aging* [Internet]. 2006;21(1). <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.1.152>
111. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med*. 2010;7:e1000316. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000316>
112. Beutel ME, Klein EM, Brähler E, Reiner I, Jünger C, Michal M, et al. Loneliness in the general population: prevalence, determinants and relations to mental health. *BMC Psychiatry*. 2017;17:1-7. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1262-x>
113. Cacioppo S, Grippo Aj, London S, Goossens L, Cacioppo Jt. Loneliness: clinical import and interventions. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci* [Internet]. 2015;10. 114. Palma-Ayllón E, Escarabajal-Arrieta MD, Palma-Ayllón E, Escarabajal-Arrieta MD. Efectos de la soledad en la salud de las personas mayores. *Gerokomos* 2021;32:22-5. <https://doi.org/10.4321/S1134-928X2021000100006>
115. Welle (www.dw.com) D. Japan: «Minister of loneliness» tackles mental health crisis [Internet]. DW.COM. Disponible en: <https://www.dw.com/en/japan-minister-of-loneliness-tackles-mental-health-crisis/a-57311880>
116. Puig Llobet M, Lluch Canut MT, Rodríguez Ávila N. Valoración de enfermería: detección de la soledad y del aislamiento social en los ancianos de riesgo. *Gerokomos* 2009;20:9-14. <https://doi.org/10.4321/S1134-928X2009000100002>

117. Rubio Herrera R, Rico MA. Un estudio sobre la soledad en personas mayores: entre el estar solo y el sentirse solo. *Rev Multidiscip Gerontol* 2001;11:23-8.
118. Russell Dw. UCLA Loneliness Scale (Version 3): reliability, validity, and factor structure. *J Pers Assess* [Internet]. 1996;66:20-40.
119. Russell D, Peplau LA, Cutrona CE. The revised UCLA Loneliness Scale: Concurrent and discriminant validity evidence. *J Pers Soc Psychol* 1980;39:472-80. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.39.3.472>
120. VALIDACIÓN CRUZADA DE LA FACTORIZACIÓN DEL TEST UCLA DE SOLEDAD [Internet]. <http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=3576>
121. Velarde-Mayol C, Fragua-Gil A, García-de-Cecilia JM. Validación de la escala de soledad de UCLA y perfil social en la población anciana que vive sola. *Med Fam SEMERGEN* 2016;42:177-83. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.05.017>
122. Menéndez Álvarez-Dardet S, Padilla J. LSNS-R (ESCALA DE APOYO SOCIAL DE LUBBEN REVISADA) PARA PERSONAS MAYORES. 2019 jul 8.
123. Granero M, Perman G, Vazquez Peña F, Barbaro CA, Zozaya ME, Martínez Infantino VS, et al. Validación de la versión en español de la Escala de Red Social Lubben-6. *Rev Fac Cienc Médicas Córdoba*. 2020;77:296-300. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.28775>
124. Rojtenberg S. Depresiones en Atención Primaria. 1era ed. CABA, Argentina: Gador; 2019.
125. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>
126. Lichtman JH Bigger T Jr, Blumenthal JA, Frasura Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and Coronary Heart Disease. Recommendations for Screening, Referral, and Treatment: A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulación* 2008;118: 1768-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769>
127. Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. Depresión y enfermedad vascular: ¿cuál es la relación? *J Affect Disord* 2004;79:81-95.
128. Smith PJ, JA. Blumenthal Aspectos psiquiátricos y conductuales de la enfermedad cardiovascular: epidemiología, mecanismos y tratamiento. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 2011;64:924-33. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.06.003>
129. Hatzaras IS, Biblia JE, Koullias GJ, Tranquilli M, Singh M, Elefteriades JA. Papel del esfuerzo o la emoción como eventos de incitación para la disección aórtica aguda. *J Cardiol* 2007;100:1470-2. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.06.039>
130. Rutledge VAR, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depresión en la insuficiencia cardíaca: una revisión metaanalítica de la prevalencia, los efectos de la intervención y las asociaciones con los resultados clínicos. *J Coll Cardio*. 2006;48:1527-37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.055>
131. Nemeroff CB, Evans DL. Correlación entre la prueba de supresión de dexametasona en pacientes deprimidos y la respuesta clínica. *J Psiquiatría* 1984;141:247-9.
132. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G. Concentraciones elevadas de la CFS corticotropin-liberando factor-como inmunoreactividad en pacientes deprimidos. *Science* 1984;226:1342-4. <https://doi.org/10.1126/science.6334362>
133. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, otros. Reactividad plaquetaria exagerada en la depresión mayor. *J Psiquiatr* 1996;153:1313-7.
134. Carney RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Asociación de la depresión con la variabilidad reducida del ritmo cardíaco en enfermedad de la arteria coronaria. *J Cardiol* 1995;76:562-4. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80155-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80155-6)
135. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrrough JW. Screening and Management of Depression in Patients with Cardiovascular Disease. *JACC State-of-the-Art Rev J Am Coll Cardiol* 2019;16:73:1827-45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.041>
136. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* [Internet]. 2005;111:480-7.
137. Phillips AC, Batty GD, Gale CR, Deary IJ, Osborn D, MacIntyre K, et al. Generalized Anxiety Disorder, Major Depressive Disorder, and Their Comorbidity as Predictors of All-Cause and Cardiovascular Mortality: The Vietnam Experience Study. *Psychosom Med* [Internet] 2009;71:395-403.
138. Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2346-59. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.458>
139. Tindle HA, Chang YF, Kuller LH, Manson JE, Robinson JG, Rosal MC, et al. Optimism, cynical hostility, and incident coronary heart disease and mortality in the Women's Health Initiative. *Circulation* [Internet]. 2009;120:652-62.
140. First-choice antidepressant use in adults with depression or generalised anxiety disorder. *Key Ther Top Publ*. 2015;nice.org.uk/guidance/ktt8.
141. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sport Med* 2002;32:741-60. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232120-00001>
142. Milani RV, Lavie CJ. Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. *Am J Med* 2007;120:799-806. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.03.026>
143. Blumenthal JA, Sherwood A, Rogers SD, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L. Understanding prognostic benefits of exercise and antidepressant therapy for persons with depression and heart disease: the UPBEAT study- rationale, design, and methodological issues. *Clin Trials*. 2007;4:548-59. <https://doi.org/10.1177/1740774507083388>
144. Diccionario básico Latín-Español / Español-Latín. Barcelona; 1982.
145. ICCB/BICE Elements for a talk on resilience. Growth in the middle of life. Ginebra, Suiza; 1994.
146. Luthar SS. Annotation: methodological and conceptual issues in research on childhood resilience. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:441-53. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1993.tb01030.x>
147. Losèl F, Bliesener T, Koferl P. On the concept of invulnerability. Evaluation and first results of the Bielefeld project. New York, USA: Walter de Gruyter; 1989. 186-219 p. <https://doi.org/10.1515/9783110860153-013>
148. Brameing M, Löeser F, Risk SHC. Assessment, Longitudinal Research and Intervention. New York, USA: Walter de Gruyter; 1989.
149. Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003;18:76-82. <https://doi.org/10.1002/da.10113>
150. Kotliarenco M, Cáceres I, Fontecilla M. Estado de Arte en Resiliencia. Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. 1997.
151. Bonanno Ga, Papa A, Lalande K, Westphal M, Coifman K. The importance of being flexible: the ability to both enhance and suppress emotional expression predicts long-term adjustment. *Psychol Sci* [Internet] 2004 2021;15:482-7. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.00705.x>
152. Richardson GE. The metatheory of resilience and resiliency. *J Clin Psychol* [Internet]. 2002;58:307-21.

153. Campbell-Sills L, Cohan SI, Stein MB. Relationship of resilience to personality, coping, and psychiatric symptoms in young adults. *Behav Res Ther* [Internet]. 2006 ;44:585-99.
154. RA D. Behavioral correlates of sympathoadrenal reactivity: the toughness model. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1991;23:585-99.
155. de Kloet ER. About stress hormones and resilience to psychopathology. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2008;20:885-92. 156. Sánchez R. Personalidad tipo D y riesgo cardiovascular. *Nexos*. 2005;20:22-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01707.x>
157. Pozuelo L. Comunicación personal.
158. Denollet J, Van Heck GI. Psychological risk factors in heart disease: what Type D personality is (not) about. *J Psychosom Res* [Internet]. 2001;51:465-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00230-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00230-6)
159. Denollet J, Sys Su, Brutsaert DI. Personality and mortality after myocardial infarction. *Psychosom Med* [Internet]. 1995;57:582-91. <https://doi.org/10.1097/00006842-199511000-00011>

11. TABAQUISMO

Coordinadora: María Inés Sosa Liprandi^{MTSAC}

Grupo de redacción: Adriana Ángel^{MTSAC}, Julieta Cassone, Marta Eugenia Braschi, Ana Karina Hurtado Márquez

Introducción: María Inés Sosa Liprandi^{MTSAC}

Tabaquismo y Cigarrillo Electrónico: Adriana Ángel - Julieta Cassone

Cannabis: Marta Eugenia Braschi - Ana Karina Hurtado Márquez

TABAQUISMO

Introducción

En los últimos años ha habido importantes avances en la descripción epidemiológica del tabaquismo, otras formas de consumo y la mortalidad y morbilidad atribuible. (1-6) Se estima que uno de cada cinco adultos (15 años o más) consume tabaco en el mundo, con una prevalencia mayor en los hombres (35%) que en las mujeres (6%). (7) Del total de adultos fumadores de tabaco en el mundo (1100 millones), 11,9% viven en la Región de las Américas.

El consumo de tabaco es un factor de riesgo común para seis de las ocho principales causas de muerte, responsables de, aproximadamente, dos tercios del total de defunciones a nivel mundial. (8,9) Asimismo, es un factor de riesgo común para las cuatro principales enfermedades no transmisibles: enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas (EPOC), cáncer y diabetes. A nivel mundial, estas enfermedades son responsables de 70% (39,5 millones) del total de muertes anuales, de las cuales 38% ocurren prematuramente, es decir, entre los 30 y los 70 años de edad. (10)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la mortalidad atribuida específicamente al tabaco es de 12% en el mundo y de 16% en las Américas (17% en los hombres y 15% en las mujeres). De las defunciones asociadas con las enfermedades no transmisibles, el tabaco es responsable de 15% por enfermedades cardiovasculares, 26% por cáncer y 51% por enfermedades crónicas respiratorias. (11)

En términos absolutos, el consumo de tabaco mata a más de 7 millones de personas anualmente en el mundo, siendo más de 6 millones por el consumo directo y diario del tabaco y 900.000 por la exposición al humo ambiental. De estos últimos, dos tercios aproximadamente, son mujeres y 7% son niños. (12,13) En la región de las Américas, el tabaco es responsable de cerca de un millón de muertes al año. (14)

En la Argentina, el tabaco produce unas 45.000 muertes anuales, correspondientes al 14% de todas las muertes, la mayoría por cáncer, enfermedad cardiovascular, EPOC, neumonía y accidente cerebrovascular (ACV). Entre ellas, unas 5000 personas son no fumadores expuestos al humo de tabaco ajeno. Además, el consumo de tabaco es responsable de que aproximadamente 19.000 personas enfermen cada año de cáncer, 33.000 de neumonías, 11.000 sufran ACV, 61.000 padezcan enfermedad cardiovascular y más de 100.000 personas presenten EPOC. A ello se suma un enorme costo médico directo, que alcanzó durante el año 2020 a más de \$196 mil millones de pesos, un costo de productividad laboral perdida superior a los \$91 mil millones, y costos de cuidado informal de más de \$75 mil millones de pesos. En total, los costos del tabaquismo equivalen a más del 1,2% del producto bruto interno (PBI) de nuestro país. (15)

En la era actual se empiezan a observar resultados positivos de los esfuerzos llevados a cabo en los últimos años para controlar esta epidemia. Según estimaciones de la OMS, la prevalencia de fumadores de tabaco en el mundo ha disminuido significativamente en los últimos años. (12) Así, entre 2007 y 2015, la proporción de fumadores de tabaco disminuyó de 23,5% a 20,7% entre las personas de 15 años y más, lo que representa una caída de 2,8 puntos en ese período. Sin embargo, esta tendencia de reducción no se manifiesta de la misma forma en todos los países. La mayoría de los países responsables de la reducción de esta prevalencia a nivel mundial son países de ingresos altos, donde 85% de la población se encuentra protegida por medidas de control del tabaco. En contraste, en los países de ingresos bajos solo un tercio de la población está protegida por medidas de protección, lo que puede explicar que la reducción más modesta en la prevalencia de consumo se haya dado en estos países. Además, por efecto del crecimiento en la población mundial, el número absoluto de fumadores continúa aumentando. (12)

En los últimos años los datos relevados en la Argentina sobre tabaquismo evidencian que el consumo ha disminuido, tanto en la población joven como adulta. (16,17) La Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE) en sus tres ediciones 2007, 2012 y 2018 (18) muestra un descenso constante del consumo de cualquier producto de tabaco en adolescentes de 13 a 15 años: 22%, 20,5% y 16%, respectivamente. Del mismo modo, las cuatro ediciones de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) 2005, 2009, 2013 y 2018 también evidenciaron un descenso constante de la prevalencia de consumo de tabaco en población adulta (29,7%; 27,1%, 25,1% y 22,2%, respectivamente), evidenciándose un 25% de reducción relativa desde 2005. (19-21)

Aunque la tendencia del consumo es descendente, la prevalencia y la mortalidad siguen siendo altas en comparación con otros países de la región, y el avance de las políticas es más lento de lo esperado.

Para poner fin a la epidemia de tabaquismo, hay un doble objetivo por alcanzar: el primero es que los jóvenes no empiecen a fumar; el segundo, que los fumadores actuales dejen de consumir tabaco. La gran carga de mortalidad debida al tabaco proyectada para la primera mitad de este siglo solo se podrá evitar si se logra que las personas que hoy fuman dejen de hacerlo. (22)

Para promover el abandono existen políticas efectivas, tales como precios altos mediante impuestos, restricciones para fumar en lugares públicos; advertencias sanitarias y campañas de comunicación; y medidas diseñadas para ayudar a los fumadores que ya están motivados para dejar de fumar. (23)

Apoyar a los fumadores para que dejen de fumar forma parte de la agenda sanitaria mundial. El Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMCT) incluye en su artículo 14 la obligación de los gobiernos de establecer medidas eficaces para promover el abandono del consumo de tabaco y el tratamiento adecuado de la dependencia del tabaco.

Asimismo, la OMS desarrolló nueve metas mundiales para reducir la mortalidad mundial por las cuatro principales Enfermedades No Transmisibles. El objetivo acordado para el control del tabaco es una reducción relativa del 30% en la prevalencia del consumo de tabaco actual (diario y ocasional) en personas de 15 años o más entre 2010 y 2025, que fue respaldado por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2013. Para lograr este objetivo, es esencial no solo prevenir la iniciación de tabaco, sino garantizar que más fumadores dejen de fumar. Es imprescindible que todos los países actúen en forma decisiva para reducir el consumo de tabaco, requiriendo, como meta específica, el fortalecimiento de la aplicación del CMCT. (24)

El objetivo de este capítulo es revisar la bibliografía disponible para recomendar las estrategias destinadas a la cesación tabáquica.

El presente documento está en sintonía con la Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco 2020 (GNPC TBQ 2020), en cuya elaboración la Sociedad Argentina de Cardiología ha participado activamente junto a expertos de otras organizaciones. (25)

Además, abordaremos recomendaciones sobre otras formas de consumo como cigarrillo electrónico y cannabis.

Estrategias destinadas a la cesación tabáquica

El objetivo de estas estrategias es cambiar los patrones clínicos culturales y prácticos con vistas a asegurar que todo paciente fumador sea identificado, reciba consejo para el abandono del tabaco y se le ofrezcan tratamientos de eficacia demostrada.

Antes de hablar de estrategias, debemos remarcar que, así como lo dice claramente la GNPC TBQ 2020 (25), es ideal que todo contacto de la persona al sistema de salud sea aprovechado para **interrogar** sobre el consumo de tabaco y **registrarlo** en un lugar visible de la historia clínica. Lo primero produce un aumento de la tasa de intervención por parte de cualquier personal de salud y por ende aumenta la tasa de cesación. (26)

El registro sistemático en la historia clínica ayuda a cualquier profesional de la salud que tenga contacto con el paciente, a brindar un breve consejo para dejar de fumar, de varios minutos, el cual probablemente incrementará la tasa de cesación tabáquica. (27,28)

Además, antes de encarar las estrategias, debemos conocer en qué etapa de cambio posible se encuentra la persona. Para ello podemos recurrir a las 5 etapas de cambio que proponen Prochaska y DiClemente (Tabla 1). (29)

Tabla 1. Etapas de cambio propuestas por Prochaska y DiClemente

Etapa Precontemplación	<ul style="list-style-type: none"> Desconoce que la sustancia pone en riesgo su salud Desconoce un problema de salud Conoce el problema, pero no desea realizar cambios
Etapa 2: Contemplación	<ul style="list-style-type: none"> Conoce que la sustancia pone en riesgo su salud Conoce la existencia de un problema de salud Está dispuesto a realizar cambios a corto plazo (6 meses)
Etapa 3: Determinación	<ul style="list-style-type: none"> Piensa seriamente en el cambio dentro del mes
Etapa 4: Acción	<ul style="list-style-type: none"> Trabaja activamente en modificar la conducta
Etapa 5: Mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> Adopta los cambios y los mantiene más allá de los 6 meses Practica el cambio continuamente para evitar retroceder

Las estrategias específicas que puede aplicar cualquier profesional de la salud son:

Intervenciones breves

Estas intervenciones de menos de 10 minutos pueden ser aplicadas por la mayoría de los profesionales sanitarios. Se ha demostrado que las intervenciones de 3 minutos son eficaces, pero existe una relación directa entre la intensidad de la intervención y el resultado del abandono tabáquico. Son útiles en la **etapa precontemplativa**, ya que aumentan la motivación al cambio, promueven a progresar etapas e incrementan las posibilidades de éxito de futuros intentos. (30) Los fumadores se plantean el abandono del tabaco influenciados por factores sociales y ambientales. Los que reciben consejo sanitario de abandono y tratamientos para la cesación refieren más satisfacción y contención que aquellos que no los reciben. (27)

Cada año, más de un 70% de los fumadores visita a su médico, pero, además, más del 50 % visita al odontólogo. (31) En una revisión se demostró que la intervención breve dentro de la consulta odontológica aumenta la tasa de cesación. (32,33)

Una de las herramientas más recomendadas es **el consejo breve de cinco componentes conocido como las “5 Aes” de la intervención mínima sobre el tabaquismo en atención primaria (Averigüe, Asesore, Aprecie, Ayude, Arregle)**. Es importante que el profesional sanitario *averigüe* si el paciente es fumador (estrategia A1), *asesore* para el abandono (estrategia A2) y *aprecie* la motivación para hacer un intento de abandono (estrategia A3). Las estrategias A1-A3 se deben aplicar con todos los fumadores, independientemente de su voluntad para dejar el tabaco (34) (Tabla 2). En la sección 2.3 se analizan las estrategias A4 y A5 para los individuos dispuestos de dejar de fumar.

Tabla 2. Las 5 Aes de intervención para dejar de fumar. (34)

5 Aes	Para las personas que están listas para dejar de fumar
Averigüe	Preguntar si fuma
Asesore	Consejos del beneficios y riesgos
Analice	2 preguntas: ¿Le gustaría dejar de fumar? ¿Cree factible hacerlo?
Ayude/Acompañe	Prepararse para dejar de fumar
Arregle	Vigilar durante todas las etapas y <i>a posteriori</i> evitando recaídas

Estrategias destinadas a la cesación tabáquica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Todo personal de salud debe estar preparado para impartir un consejo breve a las personas que fuman.	I	A
– Todo el personal de salud debe realizar consejo breve para alentar la cesación tabáquica.	I	A

Intervenciones intensivas para aumentar la motivación de dejar de fumar

El uso intensivo de la **entrevista motivacional** es el estilo de atención más recomendable para estimular el abandono y también se debería aplicar durante todas las etapas del tratamiento, ya que muy probablemente aumente la tasa de cesación. (35) La entrevista motivacional es un estilo de asistencia directa, centrada en el paciente para provocar un cambio en el comportamiento, ayudando a explorar y resolver ambivalencias. (36)

Con el tiempo se fueron incorporando herramientas novedosas que, solas o en combinación como apoyo al equipo de salud, han demostrado aumentar la tasa de cesación tabáquica. Se trata de **líneas telefónicas con seguimiento**, (37) **teleconsultas** individuales o grupales, **programas interactivos basados en páginas web**, **formatos basados en mensajes de texto** (38) y **aplicaciones de teléfonos celulares inteligentes** validadas. (39,40)

Siempre que se interviene en cesación, se deben evaluar la motivación, las preferencias, las circunstancias y las necesidades de la persona, y utilizar herramientas como la negociación, alentar al abandono y la oferta de tratamiento. (30,41)

Las intervenciones intensivas son tratamientos más exhaustivos que se pueden realizar durante múltiples visitas, durante períodos de tiempo más largos, y que pueden ser administrados por más de un profesional sanitario; son apropiadas para todos los consumidores de tabaco dispuestos a participar en ellas: ni su eficacia ni su coste-eficacia están limitadas a una subpoblación de consumidores de tabaco (p. ej., fumadores muy dependientes). (42) Las intervenciones intensivas podrían ser brindadas por dos o más integrantes del equipo de salud de diferentes disciplinas, adecuadamente capacitados. El **trabajo interdisciplinario o en equipo** podría mejorar la tasa de cesación, pues permite observar un incremento de esta a medida que se incrementan las disciplinas involucradas (solo un terapeuta OR=1,8; dos disciplinas OR=2,5; tres disciplinas OR=2.4). La eficacia del enfoque multidisciplinario se potencia con el efecto de múltiples consultas y mayor tiempo de contacto. (43)

Los **materiales de autoayuda generales** para dejar de fumar aumentan la tasa de cesación, pero su eficacia es mayor cuando se asocian a otras intervenciones. Cuando se los utiliza solos, la eficacia en la tasa de cesación es mínima. En el caso de los **materiales de autoayuda individualizados** para un tipo de población (embarazadas), en cambio, es superior, ya sea solos o con una visita de explicación del programa de cesación. (44)

Los fumadores deben tener acceso a **intervenciones intensivas** tanto de forma **individual como grupal** ya que ambas aumentan la tasa de cesación de manera similar, en esta etapa de cambio. La intervención individual es más eficaz que el solo consejo o la folletería, y lo es más aun cuando se la acompaña del uso de fármacos, como veremos en apartados posteriores. Esta intervención, a su vez, resulta más eficaz cuantos más contactos se realicen. Por ejemplo, la intervención presencial de 4 a 8 contactos es más exitosa que la de 1 a 3 contactos. En el caso del tratamiento grupal demostró ser más eficaz comparada con la ausencia de intervención. (45)

Como parte del **asesoramiento para la modificación del comportamiento** se recomienda utilizar los componentes psicoterapéuticos para aumentar la tasa de cesación: 1) Desarrollo de habilidades, resolución de problemas y técnicas de afrontamiento del estrés; 2) Brindar acompañamiento y estímulo; 3) Apoyo social. Cuando se lo compara con el tratamiento habitual, el asesoramiento aumenta la tasa de cesación comparada con el cuidado habitual, siendo mucho mayor si también se lo asocia al tratamiento farmacológico. (46)

El uso de **mediciones biológicas y búsqueda de daño** (p. ej., espirometría con interpretación o sin ella, como edad del pulmón, Doppler carotídeo) o **exposición** (p. ej., CO exhalado) a fin de aumentar la motivación para dejar de fumar son poco o nada eficaces para aumentar la tasa de cesación. Estos estudios complementarios aumentan la complejidad y el costo asistencial, y su eficacia se restringe a la demostración de daño con riesgo de **falso reaseguro** y de no ser útil en el fumador que no presente un daño específico. (47)

Recomendaciones

Intervenciones para aumentar la motivación de dejar de fumar	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Uso intensivo de la entrevista motivacional.	I	A
– Uso de líneas telefónicas con seguimiento.	I	A
– Uso de teleconsultas individuales o grupales y de programas interactivos basados en páginas web y formatos basados en mensajes de texto.	Ila	B
– Material de autoayuda asociado a otras intervenciones (presenciales, telefónicas o telemedicina).	I	B
– Intervenciones intensivas tanto de forma individual como grupal.	I	A
– Asesoramiento para la modificación del comportamiento.	Ila	B
– Asesoramiento asociado a tratamiento farmacológico.	I	A
– Mediciones biológicas y búsqueda de daño.	III	B

Intervenciones para personas que están listas para dejar de fumar

Si el paciente está motivado para hacer un intento de abandono, el profesional debe *ayudarlo* ofreciéndole tratamiento farmacológico o remitiéndolo para tratamiento mediante consejo u otro tratamiento adicional (estrategia A4), además de *arreglar* visitas de seguimiento para prevenir las recaídas (estrategia A5). (35)

Recomendaciones

Intervenciones para personas que están listas	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes motivados, ofrecer tratamiento farmacológico o remitirlo e iniciar seguimiento.	I	A

Intervenciones para personas que no están listas para dejar de fumar

Si el paciente no está preparado para hacer un intento de abandono, se debe hacer una entrevista motivacional y *re-abordar* en la siguiente visita. (48,49)

Los fumadores que no desean hacer un intento de abandono en una visita pueden carecer de información acerca de los efectos nocivos del consumo de tabaco y de los beneficios del abandono, sentir temor o inquietud sobre el abandono, o estar desmoralizados a causa de *recaídas* previas. (50)

La Entrevista Motivacional Breve (EM) puede ser eficaz en estos pacientes (51), así como también una intervención de asesoramiento directa y centrada en el paciente. (49) La EM es eficaz en generar intentos de abandono. (52) En estos pacientes se debe aplicar el modelo de las 5R, tal como sugieren la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS (Tabla 3). Las investigaciones sugieren que las “5 R” fomentan futuros intentos de abandono. (51)

Tabla 3. Las 5R para utilizar en las entrevistas motivacionales (EM) en aquellas personas que no desean dejar de fumar. (51)

Relevancia	Alentar la importancia personal y familiar del dejar de fumar
Riesgos	Mostrar riesgos propios agudos y a largo plazo y las consecuencias ambientales
Recompensas	Pedir que indique cuáles serían los beneficios de dejar de fumar
Resistencia	Pedir que indique cuáles son los obstáculos para dejar de fumar y dar soluciones
Repetición	Repetir la EM cada vez que sea posible

Recomendaciones

Intervenciones para personas que NO están listas	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Aplicar entrevista motivacional 5A completa desde el inicio	I	A
– Incluir en la entrevista motivación las 5R	I	B

Tratamiento farmacológico de la cesación tabáquica

Se debe ofrecer tratamiento farmacológico a todos los fumadores motivados para hacer un intento de abandono, excepto cuando la medicación esté contraindicada o en poblaciones especiales, en las cuales los datos científicos de la eficacia del tratamiento farmacológico del tabaquismo sean insuficientes. Los mejores resultados en salud se alcanzan cuando un paciente activo y empoderado interacciona con un equipo de salud preparado y proactivo: **siempre se debe ofrecer tratamiento farmacológico junto con el asesoramiento práctico para la modificación del comportamiento, ya que la combinación es más eficaz que cada una de las intervenciones por separado.** La suma de las dos estrategias aumenta cerca de un 15% las probabilidades de cesación comparada con el uso de mediación y apoyo conductual de baja intensidad. (53)

Podemos dividir el tratamiento farmacológico en drogas de primera y drogas de segunda línea.

Tratamiento farmacológico de primera línea

Los tratamientos aprobados de primera línea para dejar de fumar son: **bupropión, sustitutos de nicotina** (chicle de nicotina, inhalador de nicotina, pastillas de nicotina, spray nasal de nicotina, parche de nicotina) y **vareniclina**. Además, podemos **clasificar a los fumadores** de la siguiente manera:

- Fumadores menos de 10 cigarrillos/día o los que no fuman todos los días
- Fumadores entre 10 y 20 cigarrillos día
- Fumadores de alta dependencia de más de 20 cigarrillos/día

En fumadores de menos de 10 cigarrillos por día y en quienes no fuman todos los días, algunos estudios mostraron que la vareniclina podría aumentar la tasa de cesación, pero otros no demostraron beneficio alguno. Por lo tanto, no existe una evidencia para su utilización en estos pacientes, en consecuencia, no sería prudente **utilizarlos en forma sistemática**, ya que hay un balance muy estrecho entre riesgos/costos y beneficios. (54)

Recomendaciones

Tratamiento farmacológico de la cesación tabáquica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Iniciar tratamiento farmacológico en fumadores de menos de 10 cig/día o en los que no fuman todos los días.	Ib	B

Para fumadores de entre 10 y 20 cigarrillos por día existen varias opciones con evidencia a favor de su utilización:

1. Uso del **parche de nicotina** durante 8 a 12 semanas de tratamiento desde la fecha establecida para el cese tabáquico. Los parches de nicotina aumentan la tasa de cesación comparados con placebo, cuando se los usa en combinación con las intervenciones breves y con las intervenciones intensivas. Aumentan aproximadamente un 6% la tasa de cesación. (55)
2. Uso del **chicle de nicotina** de 2 mg durante 8 a 12 semanas desde la fecha establecida para dejar de fumar. Los chicles de nicotina aumentan la tasa de cesación en el marco de la intervención breve. (55)
3. Uso del **comprimido dispersable de nicotina** de 1 mg durante 8 a 12 semanas desde la fecha establecida para dejar de fumar. (55)
4. Uso de **bupropión** en dosis de 150 o de 300 mg/día en tratamientos de 8 a 12 semanas desde la fecha establecida para dejar de fumar. (56)
6. Uso de **vareniclina** en dosis de 1 a 2 mg/día durante 12 semanas de tratamiento desde la fecha establecida para dejar de fumar. (57)

Recomendaciones

Primera línea de tratamiento farmacológico Fumadores de entre 10 y 20 cigarrillos/día	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– IParches de nicotina	I	A
– Chicle de nicotina	I	A
– Comprimidos dispersables	I	A
– Bupropión	I	A
– Vareniclina	I	A

Advertencia: con respecto a la vareniclina, al momento de la confección de este Consenso, la compañía farmacéutica responsable de su elaboración notificó a la autoridad sanitaria ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica) la suspensión del suministro a partir de junio de 2021. El laboratorio farmacéutico refiere el retiro voluntario de los productos a nivel mundial, debido a la presencia de N-nitrosovareniclina por encima del nivel de IDA (ingesta diaria aceptable) establecido por la compañía de 733 ng/día. Según la evaluación de seguridad realizada puede existir un teórico aumento del riesgo de cáncer de por vida, por N-nitrosovareniclina, aunque se considera bajo sobre la base de los datos actualmente disponibles. Como medida de precaución y hasta tanto se obtenga una formulación que contenga la dosis diaria aceptable, el laboratorio ha detenido la distribución de todos los productos bajo su control que no han sido analizados.

En fumadores con alta dependencia, fumadores de más de 20 cig/día y/o quienes fuman dentro de los primeros 30 minutos de levantarse, la **evidencia científica apunta a favor de alguna de las siguientes estrategias:**

1. Uso de la combinación de **bupropión con terapia de reemplazo con nicotina** porque aumenta la tasa de cesación. (56)
2. Uso **terapias de reemplazo con nicotina como monoterapia**, pero en dosis más altas. (55)
 Utilizar más de un parche por 8 a 12 semanas, 2% más de eficacia.
 Utilizar chicles de 2 o 4 mg por 12 semanas, 7% más de eficacia.
 Utilizar comprimidos dispersables de 2 mg por 12 semanas.
 Utilizar del **espray nasal de nicotina** en tratamientos de 12 semanas duplica la tasa de cesación, con precaución por riesgo de desarrollo de dependencia, 10% más de eficacia.
3. Uso de **combinaciones de terapias de reemplazo de nicotina (TRN)** basadas en el uso de parche de nicotina asociada con alguna TRN de acción rápida (chicles, comprimidos dispersables, espray nasal). El aumento de eficacia comparada con monoterapia es poco, pero también es baja la tasa de efectos adversos (0,3% con terapia combinada versus 0,1% con monoterapia). (59)
4. En casos seleccionados se puede asociar **vareniclina con parches de nicotina por 12 semanas**. Tener en cuenta que genera un aumento de los costos y sumaría potenciales efectos adversos. (60)
5. Uso de la combinación de **bupropión y vareniclina por 12 semanas**: en situaciones particulares podría aumentar ligeramente la tasa de cesación comparada con vareniclina sola (4,5%). Esta combinación probablemente aumente la tasa de efectos adversos serios comparada con vareniclina, en un rango que va del 0,9 al 3,3%. (61)
 En estas personas también es importante evaluar el grado de dependencia, ya que es un dato muy útil al momento de decidir una terapéutica. Para ello contamos con el test de Fagerström.

Prueba de Fagerström

¿Cuánto tarda, después de levantarse, en fumar el primer cigarrillo?

- Menos de 5 minutos: 3
- Entre 6 y 30 minutos: 2
- Entre 31 y 60 minutos: 1
- Más de 60 minutos: 0

¿Encuentra difícil abstenerse de fumar en sitios en donde está prohibido, tales como iglesias, bibliotecas, cines, etc.?

- Sí: 1
- No: 0

¿A qué cigarrillo odiaría más renunciar?

- Al primero de la mañana: 1
- A cualquier otro: 0

¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

- 10 o menos: 0
- 11-20 cig/día: 1
- 21-30 cig/día: 2
- 31 o más: 3

¿Fuma más a menudo durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día?

- Sí: 1
- No: 0

¿Fuma cuando está tan enfermo que pasa en la cama la mayor parte del día?

- Sí: 1
- No: 0

Un fumador con alta dependencia de la nicotina es aquel que tiene una puntuación ≥ 6

Recomendaciones

Primera línea de tratamiento Fumadores de alta dependencia	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Fumadores de más de 20 cig/día y/o quienes fuman dentro de los primeros 30 minutos de levantarse		
– Bupropión con parches de nicotina	I	B
– Monoterapia de reemplazo de nicotina en altas dosis	Ila	A
– Spray nasal de nicotina	Ila	A
– TRN combinada	I	A
– Vareniclina con parches de nicotina	Ila	A
– Vareniclina con bupropión	Ilb	B

Tratamiento farmacológico de segunda línea

Los **tratamientos aprobados de segunda línea** para dejar de fumar son: **clonidina** y **nortriptilina**. Son de segunda línea debido a su bajo perfil de seguridad. Se los indica ante la imposibilidad de utilizar los fármacos de primera línea.

Si bien la **clonidina** aumentaría la tasa de cesación, la evidencia muestra que las tasas de efectos adversos obligan a discontinuarla (p. ej., hipotensión ortostática, somnolencia, fatiga, letargo, estado de sedación). (62)

La **nortriptilina 75 a 150 mg/día y su combinación con parches de nicotina por 12 a 14 semanas** aumenta la tasa de cesación, pero con potenciales efectos adversos serios cardiovasculares e intentos de suicidio, entre otros.

En ambos casos, debido a la elevada tasa de efectos adversos, su uso debería ser indicado con precaución bajo la supervisión de especialistas en cesación. Son fármacos que no se encuentran fácilmente disponibles en nuestro medio. (56)

Recomendaciones

Segunda línea de tratamiento farmacológico	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Clonidina	Ilb	B
– Nortriptilina	Ilb	B

Prevención de recaídas

Cuando, a través de la sospecha clínica o la expresión del paciente, existiera riesgo de recaída, la prolongación del **acompañamiento para el cambio conductual** intensivo, en cualquiera de sus formas: encuentro/contacto presencial, teleconsultas, llamadas telefónicas proactivas mensuales, durante un año desde el día D en que dejó de fumar, a una frecuencia mensual, demostró disminuir la tasa de recaída. (63)

Asimismo, se debe considerar la posibilidad de **prolongar el tratamiento farmacológico**, siempre considerando los costos y los beneficios según la opción utilizada.

Los tratamientos recomendados para prevenir las recaídas son: (63)

TRN durante 4 meses desde el día D.

Bupropión durante 4 a 12 meses desde el día D.

Bupropión más TRN durante 4 meses desde el día D.

Vareniclina durante 6 meses desde el día D.

Recomendaciones

Prevención de las recaídas	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Prolongar el acompañamiento en el cambio conductual.	Ila	B
– Prolongar el tratamiento farmacológico.	Ila	B

Se recomienda consultar el algoritmo propuesto por la Guía Nacional de Práctica Clínica de Tratamiento de la Adicción al Tabaco, del Ministerio de Salud de la Nación, publicada en 2020. (25)

Poblaciones especiales

a. Niños, niñas y adolescentes

Se recomienda a los profesionales de la salud que atienden a niños, niñas y adolescentes que interroguen a los padres sobre el consumo de tabaco y les ofrezcan asesoramiento para el cambio de comportamiento en todas las consultas, además de educar respecto de los daños causados por el tabaquismo pasivo para su entorno. Los niños son especialmente sensibles al humo ambiental de tabaco, que puede provocar otitis recurrentes, infecciones respiratorias y desarrollo/peor evolución de enfermedades respiratorias crónicas (p. ej., broncoespasmos), trastornos de la conducta y otros. (64)

Las escuelas por Ley Nacional 26687 son ambientes libres de humo (ALH). Se debe promover que los hogares y los automóviles sean libres de humo también.

En cuanto a la prevalencia de tabaquismo adolescente en la Argentina, la encuesta mundial de tabaco en jóvenes (EMTJ) realizada en el año 2018, informa una prevalencia de consumo de tabaco en adolescentes de entre 13 y 15 años de aproximadamente el 19,5%, y del 18% de consumo de cigarrillos. (16) La encuesta mundial de salud escolar (EMSE) realizada el mismo año en adolescentes de 13 a 17 años mostró que el 20,4% consume tabaco (19% cigarrillos). (18) En esta encuesta, lo interesante de recalcar es que la tasa de consumo de tabaco entre los 13 y 15 años es del 14,6% y se duplica a las de edades de 16 y 17 años, llegando al 28,3%. La prevalencia del consumo de tabaco en las mujeres adolescentes es superior a la de los varones (20% vs. 17%), pero se iguala a mayor edad.

Si bien se ha demostrado una disminución de prevalencia de tabaquismo en los jóvenes a lo largo de las diferentes encuestas, también se ha observado la aparición de un nuevo problema, que es el uso, en aumento, del cigarrillo electrónico (llega a un 7%). (65) El cigarrillo electrónico es un desafío para prevenir a esta edad, porque supone la puerta de entrada al consumo de tabaco u otras sustancias.

Si bien el asesoramiento es menos eficaz en este grupo etario, es fundamental ofrecerlo de todas maneras y sobre todo explicar los riesgos del tabaco, sus subproductos, del cigarrillo electrónico y de los beneficios de abstenerse de ellos, así como explicar las posibles manipulaciones de las compañías tabacaleras en fomentar su utilización. (65)

Recomendaciones

Recomendaciones en grupos especiales Niños, niñas y adolescentes	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– El equipo de salud (médicos, odontólogos, etc.) debe aconsejar, brindar educación y asesoramiento en varias oportunidades y formatos (presencial, telefónico, programas interactivos en computadoras, materiales impresos) a niños, niñas y adolescentes.	I	B
– El equipo de salud debe interrogar a los padres sobre el consumo de tabaco y OFRECER asesoramiento para el cambio de comportamiento en todas las consultas (con farmacoterapia o sin ella).	I	B
– Promover hogares libres de humo	I	B
– El equipo de salud debe desalentar el consumo en niños y adolescentes	I	B
– Identificar, anotar el consumo de tabaco en cualquier forma, especialmente cigarrillo electrónico en adolescentes.	I	B
– Informar acerca de los daños que pueden ejercer los nuevos productos del tabaco.	I	B

b. Embarazadas

Diversas encuestas muestran que un 15-20% de las embarazadas en la Argentina son fumadoras. (17,19-21) En mujeres embarazadas, todo personal de salud involucrado debe investigar de manera empática y en cada entrevista sobre el hábito tabáquico. La mujer embarazada sufre gran presión social para no fumar y es probable que se cohíba en la evaluación de consumo de tabaco; por eso las preguntas deben hacerse con sumo cuidado. Es importante intervenir siempre, aun si dejó de fumar al momento del diagnóstico de embarazo y motivar a seguir

sin fumar. El beneficio neto esperado justifica la utilización de los recursos que conlleva; estas intervenciones son eficaces y de muy bajo costo. (66)

El perjuicio del consumo de cigarrillos durante el embarazo es múltiple, ya que produce daños desde el aumento de la morbimortalidad materna, aborto espontáneo, parto prematuro, placenta previa, retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia, síndrome de muerte súbita neonatal y muchos otros riesgos.

Se recomienda implementar estrategias de asesoramiento para la cesación (individual, grupal, telefónico, materiales escritos, teleconsultas, etc.). (67)

El beneficio de la abstinencia es máximo durante las primeras semanas de embarazo, pero el dejar de fumar siempre es beneficioso.

El humo del cigarrillo contiene numerosos componentes químicos, muchos de los cuales pueden producir toxicidad reproductiva. Son especialmente preocupantes el monóxido de carbono, la nicotina y los oxidantes. Las concentraciones altas de monóxido de carbono tienen efectos neuroteratogénicos. Los oxidantes químicos probablemente contribuyan a un aumento del riesgo de complicaciones tromboticas y, al reducir la disponibilidad del óxido nítrico, contribuyan a provocar vasoconstricción placentaria y parto prematuro. Alertar también sobre el humo de tercera mano o humo de tabaco ambiental.

Con el fin de ayudar a dejar de fumar a mujeres embarazadas se sugiere reservar el tratamiento farmacológico con terapia de reemplazo nicotínico para aquella embarazada que no logre la cesación con el asesoramiento para el cambio de comportamiento, y consensuar con la paciente luego de informar los riesgos y beneficios de su uso. (68)

Recomendaciones

Recomendaciones en grupos especiales	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Embarazadas		
– Identificar/anotar el consumo de tabaco en cualquier forma en embarazadas, utilizando cuestionarios de preguntas tipo múltiples para determinar el estado tabáquico.	I	A
– Informar/promover hogares libres de humo alertando sobre el humo de tercera mano o humo de tabaco ambiental.	I	A
– Reservar el tratamiento con sustitutos de nicotina en caso de que no logre la cesación con asesoramiento.	Ila	C

c. Personas con antecedentes de padecimientos mentales (depresión, esquizofrenia, bipolaridad)

Se sugiere el uso de terapias farmacológicas (bupropión, terapia de reemplazo nicotínico, vareniclina) en una población que presenta alta dependencia. (69)

Son pacientes de difícil manejo y abordaje, de baja adhesión a las estrategias motivacionales, por lo cual la combinación con la estrategia farmacológica suele ser necesaria. Por el tipo de pacientes es imprescindible acordar con el equipo tratante la oportunidad de tratamiento. Son pacientes con alta dependencia y comorbilidades, por lo cual es importante agotar todas las medidas para el cese tabáquico. (69)

Recomendaciones

Recomendaciones en grupos especiales	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Personas con antecedentes de padecimientos mentales (depresión, esquizofrenia, bipolaridad)		
– Identificar/anotar el consumo de tabaco en cualquier forma.	I	A
– Indicar tratamiento farmacológico.	Ila	B
– Informar/promover hogares libres de humo alertando sobre el humo de tercera mano.	I	C

d. Personas con consumo problemático de sustancias

Se sugiere el uso de terapias conductuales y farmacológicas (bupropión, terapia de reemplazo nicotínico [TRN], vareniclina) ya que aumentarían la tasa de cesación. (70)

Estas personas presentan una prevalencia de tabaquismo mucho mayor que la población general, con criterio de alta dependencia a la nicotina.

El abordaje es complejo y se requiere la intervención de equipos multidisciplinarios, ya que, como en todos los casos, el beneficio justifica la utilización de todos los recursos.

Recomendaciones

Recomendaciones en grupos especiales Personas con consumo problemático de sustancias	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Identificar/anotar el consumo de tabaco en cualquier forma.	I	A
– Indicar tratamiento farmacológico.	Ila	C
– Informar/promover hogares libres de humo alertando sobre el humo de tercera mano.	I	C

e. Recomendaciones para ayudar a que dejen de fumar personas internadas o en plan de cirugías

La sola internación aumenta la posibilidad de cesación. Al internarse se enmarcan en las recomendaciones de interrogar y anotar en la historia clínica el estatus tabáquico (p. ej., en la lista de problemas activos y en la epicrisis).

Se recomiendan las intervenciones de cesación (conductuales y farmacológicas) previas a la operación en fumadores en plan de cirugía o al momento de la cirugía, ya que mejora la evolución posoperatoria.

Se recomienda en toda persona internada averiguar si fuma y registrarlo. Se debe intervenir primero con asesoramiento y tratamiento farmacológico, programando el seguimiento antes del alta y durante por lo menos el mes posterior a ella. (71)

La internación se considera una situación enmarcada en ambientes libres de humo (ALH) por Ley Nacional 26687/1. (72)

f. Enfermedad cardiovascular

Se recomiendan fuertemente las intervenciones de cesación (conductuales y farmacológicas) en fumadores con enfermedad cardiovascular, ya que muy probablemente aumenten la tasa de cesación. (73)

El cigarrillo es el mayor factor de riesgo cardiovascular evitable. Se recomienda interrogar sobre el consumo de tabaco y aconsejar la cesación. Consumir 4 cigarrillos por día demostró duplicar el riesgo de infarto agudo de miocardio. (74) El tratamiento farmacológico que cuenta con evidencia en esta población incluye la TRN, el bupropión y la vareniclina.

Las estrategias conductuales y farmacológicas probablemente serán aceptadas por los pacientes con enfermedad cardiovascular, ya que mayoritariamente se identifica al tabaco como su causante y agravante. (74)

g. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC es consecuencia directa del cigarrillo en el 80% de los casos. La cesación aumenta la sobrevida y la calidad de vida específicamente en esta situación clínica, así como disminuye las complicaciones como exacerbaciones que deterioran su función, internaciones, uso de oxigenoterapia, depresión, etc. (75)

Se recomiendan las terapias conductuales y farmacológicas (TRN, bupropión y vareniclina) en fumadores con EPOC. (75)

h. Población de fumadores con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

La cesación en las personas con VIH+ mejora los niveles de salud, la calidad de vida y la sobrevida. Se recomienda aconsejar dejar de fumar y las intervenciones de cesación (conductuales y farmacológicas) en **fumadores con VIH+**, ya que esto aumentaría la tasa de cesación al menos a corto plazo. (76)

Patología oncológica

La cesación mejora la calidad de vida y disminuye el riesgo de aparición de un segundo tumor, mientras que seguir fumando se asocia a mayor toxicidad y menor efecto de la quimioterapia. (77)

Se recomiendan las intervenciones conductuales y farmacológicas en fumadores con **patología oncológica**, ya que muy probablemente aumenten la tasa de cesación.

Recomendaciones

Recomendaciones en grupos especiales Internados, en plan de cirugías, con EPOC, cardiopatía, VIH o patología oncológica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Identificar/anotar el consumo de tabaco (en cualquiera de sus formas).	I	A
– Brindar asesoramiento y tratamiento farmacológico adecuando los beneficios asociados a sus patologías de base.	I	B
– Informar/promover hogares libres de humo alertando sobre el humo de tercera mano.	I	C

Otros aspectos relacionados con la cesación: peso corporal, actividad física, nutrición

Peso

Al intervenir en cesación se sugiere atender al aumento de peso con estrategias nutricionales, incluyendo la intervención nutricional personalizada, actividad física y tratamiento farmacológico (bupropión y/o TRN) según cada caso, para contener el aumento de peso al año de haber dejado de fumar.

La mayoría de los que dejan de fumar ganan peso; este puede llegar hasta un 80% de incremento, pero el promedio no supera los 4,5 kg. En los hombres representa un 10% y en las mujeres un 13%. Las causas de este aumento son varias: mayor ingesta por aumento del apetito como parte del síndrome de abstinencia, disminución del gasto metabólico de reposo que la nicotina acelera y la supresión de los efectos anorexígenos de la nicotina a nivel del sistema nervioso central. La importancia de atender al aumento de peso se relaciona con no aumentar el riesgo cardiovascular y evitar que sea una causa desmotivadora para el cese tabáquico, sobre todo en las mujeres.

El acompañamiento conductual incluye dialogar sobre la aceptación de un modesto aumento de peso. Aconsejar una alimentación con predominio de frutas y verduras; aumentar el consumo de líquidos (agua y jugos cítricos); limitar el consumo de alcohol y organizar la alimentación en, por lo menos, cuatro comidas diarias. En muchos trabajos se demostró el beneficio del seguimiento nutricional durante los primeros 3 meses del abandono. (78)

Actividad física

La OMS y el Programa Nacional de Lucha contra el Sedentarismo recomiendan sumar al menos 30 minutos diarios de actividad física, por lo menos 5 días a la semana, para mantener y generar salud. (79) Fumar disminuye la capacidad cardiorrespiratoria y aumenta el tiempo a la recuperación posejercicio. Tanto el daño estructural como la intoxicación de monóxido de carbono que aporta el cigarrillo afectan el estado físico aun en personas jóvenes y en buena condición física. Durante el proceso de cesación, el rendimiento aumenta y el consumo de oxígeno se normaliza a las 48 horas.

Alimentación

Acorde con las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA) se recomienda (80):

Una alimentación saludable que incluya alimentos de todos los grupos (verduras, frutas, legumbres, cereales integrales, leche, yogur o queso preferentemente descremados, huevos, carnes y aceites) en las diferentes comidas, de modo equilibrado, priorizando aquellos que sean frescos o estén en su estado natural.

Bajo consumo de sodio (5 g de sal por día, equivalentes a 2000 mg de sodio).

Consumo de agua segura (por lo menos ocho vasos diarios).

Cigarrillo electrónico

Los dispositivos electrónicos (cigarrillo electrónico: CE) han sido prohibidos por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en todo el territorio nacional para su importación, venta y publicidad. Los CE podrían significar un obstáculo en el control del tabaco.

Se recomienda no usar, en ninguna circunstancia, el cigarrillo electrónico (CE), por riesgo de enfermedad cardiovascular y pulmonar grave. Algunos lo consideran como opción a dejar de fumar tabaco, pero no solo no resulta eficaz sino incrementa la adicción a la nicotina inhalada. (81)

Los CE son dispositivos portátiles que se usan en la mano y producen un aerosol que se forma al calentar un líquido, diseñado para que el usuario lo inhale. El vapor que se inhala contiene propilenglicol y glicerol, con nicotina y sabores o sin ellos. En muchos países, los cigarrillos electrónicos se comercializan como productos de consumo. Sin embargo, ninguno de ellos tiene un cigarrillo electrónico medicinal autorizado.

Desde 2012, pero en particular desde 2019, se han informado 2807 casos de lesiones pulmonares asociadas al uso de cigarrillo electrónico (en inglés EVALI), incluyendo 68 muertes. (82) Ante la existencia de efectos adversos potencialmente mortales en personas jóvenes, su utilización está totalmente prohibida.

Los CE funcionan mediante el calentamiento dentro de un reservorio de ciertas sustancias, que puede o no ser nicotina, produciendo de esa manera la combustión de ciertos solventes altamente tóxicos para la salud. Por ejemplo, el calentamiento de ciertos solventes, saborizantes y estimulantes produce activación simpática con daño vascular, arritmias, disfunción cardíaca, hipertensión; además producen disfunción endotelial, inflamación, aumento del estrés oxidativo, activación plaquetaria, toxicidad celular directa, disminución de las células progenitoras endoteliales, daño pulmonar, carcinogénesis, entre otros trastornos. Por todo lo expuesto, se considera un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio. (83)

Según resultados de la Encuesta Mundial de Tabaco en Jóvenes de 2018, el 14,4% había consumido cigarrillo electrónico alguna vez en su vida. El 75% conocía los cigarrillos electrónicos y el 42% creía que eran menos dañinos que los cigarrillos tradicionales. El uso de cigarrillo electrónico se evidenció también en jóvenes que nunca habían probado un cigarrillo común, constituyendo una forma de inicio a la adicción a la nicotina. Se trataría de un producto diseñado para captar a los jóvenes, con estrategias específicas de mercadeo apuntadas a esa población. (16, 84)

Tratamientos no avalados

Citisina

Se sugiere no usar el tratamiento farmacológico con citisina para ayudar a dejar de fumar, porque –si bien podría aumentar la tasa de cesación– es una droga poco tolerada.

La citisina es un agonista del receptor nicotínico utilizado en Europa, pero no se encuentra disponible en la Argentina. En los países que cuentan con esta droga, la proponen como un tratamiento alternativo y de bajo costo. Pero, los efectos adversos gastrointestinales fueron extremadamente frecuentes: se presentó en alrededor del 51% de los pacientes del grupo que la recibió. (85)

Benzodiacepinas, otros fármacos y otras opciones

Se recomienda no usar, para dejar de fumar, los tratamientos farmacológicos con: benzodiacepinas y otros ansiolíticos (p. ej., diazepam, buspirona), β -bloqueantes, acetato de plata, antidepresivos (ISRS, IMAO y venlafaxina), naltrexona y mecamilamina, por la incertidumbre de la eficacia de estos fármacos con respecto a la tasa de cesación. (86)

Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) evaluados fueron: fluoxetina, paroxetina y sertralina; los antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) fueron: moclobemida y selegilina. La naltrexona es un antagonista de los opioides y la mecamilamina, un antagonista de los receptores nicotínicos usado en otra época como antihipertensivo. (56)

Recomendaciones

Tratamientos no avalados	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Cigarrillo electrónico (CE)	III	B
– Citisina	IIb	B
– Benzodiacepinas, otros fármacos y otras opciones	III	B

CANNABIS

Antecedentes

Especie herbácea de la familia *Cannabaceae*, posee más de 500 principios entre los que se encuentran aproximadamente 150 fitocannabinoides, a los que se suman terpenos y terpenoides, que son los que generan efectos en el ser humano. (87) El cultivo y el uso de cannabis tiene entre 5000 y 6000 años, utilizado para la fibra textil en Asia Occidental y Egipto. (88) La planta se reconoce en la medicina china, que le asignaba propiedades terapéuticas desde el año 2700 a.C., pero es en 1753 cuando el botánico sueco Carolus Linnaeus la estudia y clasifica como *Cannabis sativa*. (89) El descubrimiento del primer cannabinoide endógeno en un mamífero fue realizado por el Dr. Raphael Mecholaum en 1992, al cual denominó anandamina (AEA). (90) En 1995 se identificó el segundo endocannabinoide, 2-araquidonil glicerol (2-AG), que también requiere calcio para su síntesis y es más abundante que la AEA en el sistema nervioso central (SNC). (91) En la actualidad conocemos con mayor amplitud el sistema endocannabinoide (SEC), (87, 88, 92, 93) constituido por receptores alostéricos, elementos enzimáticos y ligandos endógenos involucrados en la síntesis y degradación a partir de la interacción constante con los receptores CB1 que se ubican en mayor cantidad en el SNC y receptores CB2 en el resto de los órganos de la periferia, en mayor medida en el sistema inmunitario, línea linfocítica B y T, línea mielocítica, monocitos y macrófagos. También se los puede hallar en piel, ojos, corazón, sistema hematopoyético y endotelio vascular. (94)

Epidemiología en la Argentina

En la encuesta realizada por Sedronar en 2017 se constata el aumento del consumo de cannabis en los últimos 7 años de manera notoria. (95) Entre 2010 y 2017 se incrementó 151% la proporción de individuos de entre 12 y 65 años que dijeron haber consumido esta droga durante el año previo, en el país. A nivel nacional, el número de nuevos usuarios de marihuana es 2,5 veces más que el registrado en el año 2010. En el caso de las mujeres, dicho porcentaje cuadruplica el de la medición anterior, pasando de 0,3 a 1,4 %. (95) El aumento de la prevalencia del consumo de cannabis se debe a la distorsión de la percepción del riesgo. El impacto se manifiesta de manera neurobiológica a partir del efecto sobre la liberación y secreción de serotonina y dopamina en el mecanismo de la motivación (núcleo *accumbens*, área tegmental ventral, amígdala) y la corteza prefrontal, que generan la sensación de bienestar aparente del estado anímico. (96) La edad de inicio de consumo también ha descendido en los últimos años en niños en grados escolares y adolescentes. La Sedronar, en 2021, comunicó que la prevalencia más significativa del consumo de sustancias psicoactivas en la adolescencia está dada por el alcohol (89%), seguida

por la marihuana (34,1%) y el tabaco en tercer lugar (30,4 %). (97) Específicamente, el consumo de cannabis en estudiantes universitarios en la Argentina en un año aumentó 34,1% en 2020. (98) El mismo comportamiento se ha observado durante el embarazo y la lactancia, situación que conlleva un mayor riesgo para el feto y el lactante. (99) Las vías de administración son variables, aunque la inhalatoria es la más frecuente, en forma de cigarrillo (porro). También puede vaporizarse, utilizarse por vía oral en forma de alimentos, aceites, comprimidos, vía sublingual, o transcutánea con fines terapéuticos.

No se recomienda el vapeo por complicaciones cardiorrespiratorias. (100) El Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (2021) informa que el consumo de alcohol y marihuana entre adolescentes se ha mantenido estable durante la pandemia por COVID-19. (101) A su vez, el consumo de cannabis puede estar asociado con tendencias suicidas en adultos jóvenes. (93) Simultáneamente, el uso conjunto de alcohol y marihuana exacerba las consecuencias negativas en el neurodesarrollo de los niños, niñas y adolescentes. (99)

Mecanismo de acción

Los fitocannabinoides actúan sobre el sistema endocannabinoide endógeno a través de sus distintos receptores. (93) Por consiguiente, los agonistas cannabinoides endógenos activan diferentes subtipos de receptores, CB1 y CB2, relacionados con alteraciones en el sistema cardiovascular. (94, 96) El uso de cannabinoides sintéticos o “spice” posee efectos mucho más potentes que los fitocannabinoides, desencadenando síntomas más floridos y graves. Su vía de administración, por lo general, es inhalatoria. (102)

Farmacocinética y farmacodinamia

Pico plasmático: el pico plasmático y la duración de efecto varían según la vía de administración (en minutos por vía inhalatoria, por vía digestiva 30 minutos a 2 horas). (103)

Excreción: en orina (metabolitos ácidos), y heces entre 1 semana y 1 mes. (103)

Posee circuito enterohepático: atraviesa la placenta y pasa a la leche. (103)

Metabolismo: hepático a través del citocromo P450 (CYP 3A2) 3A4 y CYP2C9. (103) Su metabolismo es modificado por otras sustancias que aumenten o disminuyan la actividad de los citocromos, de la misma manera que los cannabinoides los inhiben.

Reservorio: tejido adiposo (a mayor concentración, más tolerancia y dependencia), pulmón, riñón, hígado, corazón, bazo y glándula mamaria. (104) La psicoactividad del cannabis depende de la cantidad de tetrahidrocannabinol (THC) que contiene y de las relaciones entre las concentraciones de THC, cannabinol (CBN) y cannabidiol (CBD). (105) Su efecto es modificado por otras sustancias que aumenten o disminuyan su metabolismo. (87)

Efectos adversos

En la intoxicación leve se observa: ansiedad, confusión, náuseas, vómitos, mareos, hipotensión ortostática e hipertensión arterial en decúbito. (102)

En intoxicaciones graves: delirio agitado, alucinaciones, psicosis, pánico, hipotensión grave, hipotermia, shock, hipoglucemia, hipopotasemia, hipocalcemia, arritmias, convulsiones, disnea e hiperemesis. (102) El consumo prolongado de cannabis también tiene consecuencias negativas a nivel físico. (106) Podemos diferenciar en efectos agudos y crónicos y van a variar de acuerdo con la dosis, edad y variabilidad de cannabinoides que presente la planta. (96) En agudo predominan los efectos sobre la esfera cognitiva y psíquica con importante sensación de sedación y relajación luego de pocos minutos de la inhalación. Crónicamente se suman las modificaciones en la inmunidad, trastornos hormonales, la aparición de tolerancia y abstinencia.

Aspectos cardiovasculares: el uso recreativo de cannabis tiene una relación temporal con eventos cardiovasculares adversos, que incluyen muerte súbita, eventos vasculares coronarios, cerebrales y periféricos, así como arritmias y cardiomiopatía por estrés, principalmente en hombres jóvenes sin factores de riesgo, con edad promedio de 31 años. Sin embargo, el uso en adultos mayores, con creciente prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular podría tener un impacto mayor y preocupante para la salud pública. Se comprobó que el riesgo de desarrollar infarto agudo de miocardio (IAM) es 4,8 veces mayor en la primera hora luego de la inhalación y desciende a medida que transcurre el tiempo. (89) También aparecen efectos cardiovasculares inmediatos, como el incremento de la frecuencia cardíaca (entre 20 y 100%) después de 10 minutos de iniciado su consumo, con una duración del efecto de entre 2 y 3 horas, leve aumento de la presión arterial sistólica en posición supina y moderado descenso de esta en posición de pie. (89) El consumo de altas dosis provoca una exacerbación de la hipotensión ortostática y se asocia a reacciones vaso vagues. Estos efectos pueden causar mareos, síncope, caídas e incluso lesiones. (91) Existe estimulación simpática y también bloqueo parasimpático. En sujetos sanos y durante el consumo agudo, el electrocardiograma (ECG) no muestra alteraciones. (107) Con referencia a la fisiología de los cannabinoides en sangre, activan un sistema endógeno que incrementa el estado adrenérgico, es decir, aumenta la presión arterial y el consumo de oxígeno; también activan las plaquetas y el sistema de coagulación; ambos cambios podrían ser los condicionantes de un infarto agudo de miocardio o cerebral, aun sin tener una obstrucción significativa en las arterias coronarias, pudiendo ocasionar también arritmias cardíacas y muerte

súbita. (108) Por otra parte, reduce la contractilidad cardíaca que podría, con el tiempo, ocasionar un daño en el músculo cardíaco (“cardiomiopatía por estrés”). (109) Luego de un IAM, la mortalidad es significativamente mayor en aquellos que fuman marihuana, al menos una vez a la semana, comparados con los no fumadores. A su vez, cuanto más frecuente es el consumo semanal mayor es la mortalidad. (109) En la enfermedad coronaria crónica, el consumo de marihuana disminuye el tiempo de aparición de la angina durante el esfuerzo hasta en un 48%, comparado con el consumo de tabaco, que lo hace en un 23%. Por lo tanto, el consumo de marihuana es, también, un factor de empeoramiento sintomático. (110) Se sugiere enfáticamente realizar una evaluación cardiovascular en los pacientes que consumen cannabis ya que, en estudios sistemáticos de casos clínicos, se han informado accidentes cerebrovasculares en pacientes sin otros factores de riesgo cardiovascular. (93, 111)

La Tabla 3 resume los efectos cardiovasculares del cannabis. (112)

Tabla 3. Consumo de cannabis y eventos cardiovasculares: mecanismos propuestos (Adaptada de: Leon OJ y cols. 2018). (122)

Efecto proarrítmico mediado por catecolaminas
Isquemia cardíaca asociada a aumento de la frecuencia cardíaca y a trabajo cardíaco en individuos susceptibles
Hipotensión postural
Demora en la búsqueda de atención médica en eventos coronarios agudos por los efectos analgésicos.
Alteración en el aporte de oxígeno al corazón, secundario a un aumento de los niveles de carboxihemoglobina en la sangre
Producción de gases oxidantes por fumar marihuana, lo cual conduce a estrés celular que puede elevar el riesgo cardiovascular por activación plaquetaria, formación de colesterol de baja densidad oxidado, cambio en la actividad del factor VII e inducción de respuesta inflamatoria

Arritmias: el THC produce aumento de la frecuencia cardíaca en un 20 a un 100% durante 2 a 3 horas; esta taquicardia puede contribuir a producir angustia, aumenta el volumen sistólico hasta en un 30% y la demanda de oxígeno. Produce hipotensión postural y vasodilatación periférica. (108) El CBD contribuye poco al efecto cronotrópico positivo y puede aumentar el flujo coronario. Se ha descrito tolerancia a los efectos cardiovasculares del cannabis. (113) Las palpitaciones se vinculan a la taquicardia sinusal y extrasístoles ventriculares. Se describen prevalencias de 26% de fibrilación auricular y 22% de fibrilación ventricular en jóvenes que consumen cannabis. (113) Se observa modificación de onda P y arritmias ventriculares frecuentes complejas, después de la inhalación de cannabis. (108) Existen informes de episodios de taquicardia ventricular inducible en el estudio electrofisiológico en pacientes con arterias coronarias sin lesiones, pero con reducción significativa del flujo coronario luego del uso habitual de la droga. Estos fenómenos son reversibles al dejar de fumar. (113,114) El patrón de Brugada, que se presenta en 5 cada 10.000 individuos en la población general, aumenta a 19% en pacientes con arritmias relacionadas con el consumo de cannabis.

Accidente cerebrovascular: fumar cannabis constituye un factor de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT); esto ocurre tanto en consumidores episódicos como en permanentes. (107, 116) En consumidores de marihuana, tanto leves como intensos, el Doppler arterial reveló aumento significativo de las resistencias vasculares en los fumadores crónicos con respecto a los no fumadores. (115)

Arteriopatía periférica: existe evidencia de la aparición más temprana de enfermedad arterial como la tromboangeítis obliterante, entre los fumadores de cannabis. Puede presentarse también como claudicación intermitente, necrosis digital, úlceras isquémicas o fenómeno de Raynaud. En algunos pacientes se observa mejoría al cesar el consumo. (109)

Insuficiencia respiratoria: el consumo crónico por vía inhalatoria genera una alteración de la función de las vías respiratorias, lo que produce una obstrucción del flujo de aire que se ha asociado a bronquitis y enfisema e, incluso, podría incrementar el riesgo de carcinoma pulmonar. (117)

Tipo de intervenciones

El abordaje de los problemas de consumo de cannabis, tanto en adultos como en adolescentes, requiere la combinación de distintas técnicas. El enfoque es motivacional y multimodal. (118) Además, integra a la familia al tratamiento, ya que esta puede mejorar la adherencia a él. (119)

La entrevista o abordaje motivacional dispone de una sólida evidencia en el tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias, que ha hecho que su uso se extienda como parte importante del tratamiento integral de estas y específicamente en el consumo problemático de cannabis. Este se fundamenta en el modelo transteórico de cambio (Prochaska y DiClemente), la psicoterapia humanista de C. Rogers y en la psicología cognitivo-conductual.

(29) En el estadio de precontemplación se indican intervenciones de tipo psicoeducativo y de sensibilización, que consisten en brindar información y orientación sobre la sustancia. (120) En el estadio de contemplación, las intervenciones son de análisis de situaciones de riesgo, cuidados y beneficios del consumo de cannabis. (118) En el estadio de preparación se fomenta la incorporación de habilidades para afrontar las situaciones de consumo que permitan la prevención de recaídas. En el estadio de acción se produce un cambio importante en la conducta, representa los cambios más manifiestos y requiere un compromiso importante que le exigirá al individuo un gran esfuerzo y mucho tiempo. El estadio de acción hace referencia a los 6 primeros meses de cambio. En el estadio de mantenimiento, la persona intenta consolidar los logros de la etapa anterior y prevenir una recaída. Por último, se entiende la recaída como el regreso a un estadio motivacional inferior. Se sabe que las recaídas son una parte del proceso de cambio antes de lograr el abandono definitivo del comportamiento adictivo.

Otro método de intervención complementaria con la entrevista motivacional es la terapia cognitivo-conductual (TCC). Se centra en el aprendizaje de habilidades relevantes para la cesación del consumo y evitar o manejar las dificultades y situaciones de riesgo. (121)

Además, es imprescindible la evaluación neurocognitiva, ya que el consumo de cannabis a largo plazo se manifiesta con el deterioro cognitivo de funciones ejecutivas superiores, como la atención, la concentración y la memoria, generando pérdida de la función inhibitoria para la toma de decisiones. Para la detección del deterioro cognitivo leve se utiliza el test de evaluación cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment o MoCA), llevado a cabo por la especialidad. (122)

Uso de test de screening: el uso de test de *screening* en las entrevistas iniciales permite evaluar de manera objetiva el grado de dependencia. La Cannabis Abuse Screening Test (CAST) es una escala de cribado de consumo problemático de cannabis en adolescentes, corta y fácil de administrar, recientemente validada en castellano. Ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas para evaluar la intensidad de dependencia al cannabis teniendo en cuenta diferentes componentes de validez en jóvenes. (123) De igual manera se recomienda utilizar el test CUDIT R para evaluar la intensidad de la dependencia al cannabis en adultos. (124)

Tratamientos farmacológicos

Actualmente no contamos con tratamientos específicos para la dependencia y abstinencia de cannabis. (125) La evidencia acerca de la eficacia de los fármacos investigados es escasa y de baja o muy baja calidad. Los resultados indican que los antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS), los antidepresivos de acción mixta, el bupropión, la buspirona y la atomoxetina, probablemente tienen poco valor para el tratamiento de la dependencia de cannabis. La atomoxetina se utiliza no como antidepresivo sino para tratar comorbilidades como el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Las intervenciones farmacológicas se relacionan con las comorbilidades que el paciente pueda presentar, como depresión, ansiedad, psicosis. Dada la limitada evidencia de eficacia, los preparados de cannabinoides deben considerarse todavía experimentales, con algunos efectos positivos en los síntomas de abstinencia y el deseo de consumirlos. La evidencia de eficacia del anticonvulsivo gabapentina, la oxitocina y N-acetilcisteína no es concluyente.

En base a lo referido, la dependencia al cannabis requiere un diagnóstico preciso y un manejo apropiado. El mismo debe ser abordado preferentemente por grupos interdisciplinarios, con experiencia en la utilización de herramientas diagnósticas y terapéuticas para esta adicción (126-131).

Recomendaciones

Recomendaciones acerca de cannabis	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Iniciar el proceso de cesación cannábica terapéutica acompañada de un equipo multidisciplinario.	I	B
– Realizar los tests de dependencia cannábica CUDIT AR (Adultos) y CAST (Adolescentes) para evaluar la intensidad del consumo.	IIa	A
– Realizar la evaluación cognitiva MoCA de los consumidores de cannabis por presentar deterioro cognitivo leve que puede influenciar las habilidades de la vida diaria y el curso del tratamiento.	IIa	A
– Realizar prácticas de buen consumo.	IIb	B
– Es una estrategia de reducción de daño mediante la cual se motiva al paciente para el descenso de la frecuencia del consumo y las concentraciones. Es una estrategia recomendada para pacientes precontemplativos.		
– Realizar evaluación cardiológica para determinar la seguridad de los psicofármacos en caso de ser utilizados para el tratamiento de la cesación cannábica.	IIa	A
– No se recomienda el uso de vapeador, debido al grave daño respiratorio.	III	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Shafey O, Dolwick S, Guindon GE et al., editors. Tobacco control country profiles. Second Edition 2003 Atlanta, GA: American Cancer Society. Disponible en: https://www.who.int/tobacco/global_data/country_profiles/Introduction.pdf?ua=1
2. Global Youth Tobacco Survey Collaborative Group. Tobacco use among youth: a cross country comparison. *Tob Control*. 2002;11:252-70.
3. Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, et al. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet*. 2006;367:749-53.
4. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD, et al. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer* 2005; 116:963-71.
5. World Health Organization. Tobacco or health: a global status report. Geneva: World Health Organization; 1997. Disponible en : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41922>
6. Peto, R. and Lopez, A. D. (2001). Future worldwide health effects of current smoking patterns. *Critical Issues in Global Health*. Edited by C. Everett Koop, C. E. Pearson, and M. Rory Schwarz. San Francisco: Jossey-Bass.154-161. Disponible en: <https://espace.library.uq.edu.au/view/UQ:114032>.
7. Organización Mundial de la Salud. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/8nw5p0zt>
8. Organización Panamericana de la Salud. Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas, 2018. Washington, D.C.: OPS; 2018. Disponible en: <http://iris.paho.org>.
9. US National Cancer Institute. The Economics of Tobacco and Tobacco Control. In collaboration with Organización Mundial de la Salud. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2016 (National Cancer Institute Tobacco Control Monograph Series, 21).
- Organización Mundial de la Salud. NCD Mortality and Morbidity [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/#.
- Organización Mundial de la Salud. WHO global report: mortality attributable to tobacco. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44815>
12. Organización Mundial de la Salud. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255874>.
13. Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulle AM, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345-422. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32366-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32366-8)
14. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GDB Compare Data Visualization [Internet]. Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2016. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
15. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. La importancia de aumentar los impuestos al tabaco en Argentina. Palacios A, Bardach A, Casarini A, Rodríguez Cairoli F, Espinola N, Balan D, Perelli L, Comolli M, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. Dic. 2020, Buenos Aires, Argentina. Disponible en: www.iecs.org.ar/tab.
16. Encuesta Mundial sobre Tabaco en Jóvenes: Informe final de Argentina, 2018. Ministerio de Salud de la Nación y Organización Panamericana de la Salud. Buenos Aires, 2020. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/encuesta-mundial-sobre-tabaco-en-jovenes-en-argentina-junio-2020.pdf>.
17. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo., Argentina. 2013. Disponible: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf
18. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Encuesta Mundial de Salud Escolar, ediciones 2007, 2012 y 2018. Disponibles en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/encuesta-mundial-salud-escolar-2018.pdf>.
19. Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/encuesta-nacional-de-factores-de-riesgo-2005-salud-general>
20. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, King A, Virgolini M, Laspiur S. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. *Rev Argent Salud Pública* 2011; 2:34-41.
21. 4.a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Octubre de 2019 Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) - Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf. Consultado 7 Julio 2021.
22. Jha P, Chaloupka FJ. La epidemia de tabaquismo: los gobiernos y los aspectos económicos del control del tabaco. Washington, DC: Banco Mundial; 1999.
23. World Health Organization. WHO European Strategy for Smoking Cessation Policy. Revisión 2004. Disponible en: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/68111/E80056.pdf.
24. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponible en: <https://apo.org.au/sites/default/files/resource-files/2019-07/apo-nid250586.pdf>.
25. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco 2020. Buenos Aires, Argentina. Ed. 2021. Disponible en: https://www.aamr.org.ar/secciones/tabacismo_epidemiologia/guia_tabaco_2020.pdf
26. Rennard SI, Daughton DM. Smoking cessation. *Chest* 2000;117:360S-4S. https://doi.org/10.1378/chest.117.5_suppl_2.360S
27. Quinn VP, Stevens VJ, Hollis JF, et al. Tobacco-cessation services and patient satisfaction in nine nonprofit HMOs. *Am J Prev Med* 2005;29:77-84. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.04.006>
28. Fiore M, Bailey WC, Cohen SJ. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. Rockville, MD, EE.UU, 2000. Disponible en: http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use.pdf
29. Prochaska, J.O.; O'clellente, C.C. y Norcross, J.C. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol* 1992;47:1102-14. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.47.9.1102>
30. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2013(5): CD000165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000165.pub4>
31. Rice VH, Heath L, Livingstone, Banks J, Hartmann-Boyce J. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017;12:CD001188. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001188.pub5>.

32. Tomar SL, Husten CG, Manley MW. Do dentists and physicians advise tobacco users to quit? *J Am Dent Assoc* 1996;127:259-65. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1996.0179>
33. Carr AB, Ebbert J. Interventions for tobacco cessation in the dental setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 6:CD005084. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005084.pub3>.
34. Chase EC, McMenamin SB, Halpin HA. Medicaid provider delivery of the 5A's for smoking cessation counseling. *Nicotine Tob Res* 2007;9:1095-2101.
35. Lindson N, Thompson TP, Ferrey A, Lambert JD, Aveyard P. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 7:CD006936. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006936.pub4>.
36. Rollnick S, Miller WR, ¿Que es la Entrevista Motivacional? *RET Revista de Toxicomanías*. 1996;6:3-7.
37. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 12;(8):CD002850. doi: 10.1002/14651858.CD002850.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD002850. PMID: 23934971.
38. Graham AL, Carpenter KM, Cha S, Cole S, Jacobs MA, Raskob M, Cole-Lewis H. Systematic review and meta-analysis of Internet interventions for smoking cessation among adults. *Subst Abuse Rehabil*. 2016;7:55-69. <https://doi.org/10.2147/SAR.S101660>
39. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD006611. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006611.pub4>
40. Bricker JB, Watson NL, Mull KE, Sullivan BM, Heffner JL. Efficacy of Smartphone Applications for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:1472-80.
41. Cahill K, Lancaster T, Green N. Stage-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD004492.
42. Alterman AI, Gariti P, Mulvaney F. Short- and long-term smoking cessation for three levels of intensity of behavioral treatment. *Psychol Addict Behav*. 2001;15:261-4. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.15.3.261>
43. Michael C. Fiore (Panel Chair), Carlos Roberto Jaén, (Panel Vice Chair), Timothy B. Baker (Senior Scientist) y col. *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update*. U.S. Department of Health and Human Services. 2008. <http://www.tobaccocontrol.org/clientuploads/documents/Consumer%20Materials/Clinicians%20Systems%20Mat/2008-Guidelines.pdf>
44. Livingstone-Banks J, Ordóñez-Mena JM, Hartmann-Boyce J. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1(1):CD001118.
45. Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001007.pub3>
46. Denison E, Underland V, Mosdøl A, Vist G. *Cognitive Therapies for Smoking Cessation: A Systematic Review [Internet]*. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2017 Apr 26. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2017-13.
47. Clair C, Mueller Y, Livingstone-Banks J, Burnand B, Camain JY, Cornuz J, Rège-Walther M, Selby K, Bize R. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD004705. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004705.pub5>
48. Carpenter MJ, Hughes JR, Solomon LJ, Callas PW. Both smoking reduction with nicotine replacement therapy and motivational advice increase future cessation among smokers unmotivated to quit. *J Consult Clin Psychol*, 2004;72; 371-81. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.3.371>
49. Wray JM, Funderburk JS, Acker JD, Wray LO, Maisto SA. A Meta-Analysis of Brief Tobacco Interventions for Use in Integrated Primary Care. *Nicotine & Tobacco Research*, 2018;20:1418-26. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx212>
50. Fagan P, Augustson E, Backinger CL, O'Connell ME, Vollinger RE Jr, Kaufman A, et al. Quit attempts and intention to quit cigarette smoking among young adults in the United States. *Am J Public Health* 2007; 97:1412-20. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.103697>
51. Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: preparing people for change (2nd ed.)*. New York, Guilford Press, 2002. <https://doi.org/10.1097/01445442-200305000-00013>
52. Chan SS, Lam TH, Salili F, et al. 18. A randomized controlled trial of an individualized motivational intervention on smoking cessation for parents of sick children: a pilot study. *Appl Nurs Res* 2005;178-181. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2005.01.002>
53. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009670.pub4>
54. Ebbert JO, Croghan IT, Hurt RT, Schroeder DR, Taylor Hays J. Varenicline for Smoking Cessation in Light Smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 2016. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw123>
55. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5>
56. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD000031. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub4>
57. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>
58. *Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos*. Junio de 2021. Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/05/novedades_fvg_junio-2021.pdf
59. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308>
60. Frank T Leone, Yuqing Zhang, Sarah Evers-Casey, A Eden Evins et al. On behalf of the American Thoracic Society Assembly on Clinical Problems Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:173-83. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1982ST>
61. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4(4):CD000031. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub5>
62. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(3):CD000058.
63. Livingstone-Banks J, Norris E, Hartmann-Boyce J, West R, Jarvis M, Chubb E, Hajek P. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(10):CD003999.
64. Rosen LJ, Noach MB, Winickoff JP, Hovell MF. Parental smoking cessation to protect young children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:141-52.
65. Selph S, Patnode CD, Bailey SR, et al. Primary Care Interventions for Prevention and Cessation of Tobacco Use in Children and Ado-

- lescents: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020(Evidence Synthesis, No. 185.) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556871/>.
66. Mullen PD, Carbonari JP, Tabak ER, Glenday MC. Improving disclosure of smoking by pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:409-13. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90105-Z](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90105-Z)
67. Chamberlain C., O'Mara-Eves A., Porter J., Coleman T., Perlen S.M., Thomas J. & McKenzie J.E. (2017). Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Review*, 2017 (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001055.pub5>
68. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD010078. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010078>
69. Pearsall R, Smith DJ, Geddes JR. Pharmacological and behavioural interventions to promote smoking cessation in adults with schizophrenia and bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*. 2019;9:e027389. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027389>
70. Apollonio D, Philipps R, Bero L. Interventions for tobacco use cessation in people in treatment for or recovery from substance use disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD010274. doi: 10.1002/14651858.CD010274.pub2.
71. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168:1950-60. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.18.1950>.
72. Thomsen T, Villebro N, Møller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:CD002294. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002294.pub4>
73. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, Joseph L, Reynier PM, Filion KB. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e002458. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458>.
74. Benowitz NL, Pipe A, West R, Taylor Hays J, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:622-31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0397>
75. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD010744. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010744.pub2>.
76. Pool ER, Dogar O, Lindsay RP, Weatherburn P, Siddiqi K. Interventions for tobacco use cessation in people living with HIV and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD011120. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011120.pub2>
77. Nayan S, Gupta MK, Strychowsky JE, Sommer DD. Smoking cessation interventions and cessation rates in the oncology population: an updated systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:200-11. <https://doi.org/10.1177/0194599813490886>
78. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD006219. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006219.pub3>
79. DIRECTRICES DE LA OMS SOBRE ACTIVIDAD FÍSICA Y HáBITOS SEDENTARIOS. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337004/9789240014817-spa.pdf>
80. Risso Patrón V, Bichara P, Bustos A, Abrodos N, Sanchez D, Hansen E, et al. Guías alimentarias para la población Argentina [Internet]. Ministerio de Salud de la Nación; 2017 [cited 2021 Mar 25]. Available from: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-08/guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina_manual-de-aplicacion_0.pdf
81. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub4>
82. Jonas AM, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. *Chest* 2020;158:1555-65. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.085>
83. Wu JC, Wha Rhee J, Sallam K. Electronic Cigarettes. Where There Is Smoke There Is Disease. *J Am Col Cardiol* 2019; 74: 3121-3. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.029>
84. Videla AJ, Casetta B. Guía de Lectura Rápida para el Equipo de Salud #1 Ministerio de Salud de la Nación, Cigarrillo Electrónico [Internet]. 2017. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-06/guia-del-lectura-rapida-cigarrillo-electronico-2020.pdf>.
85. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 68 1037-42. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203035>
86. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2000(4):CD002849. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002849>.
87. Pertwee R. *Handbook of Cannabis*. Oxford Scholarship. Published to Oxford Scholarship Online: January 2015. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001>
89. Aguilar MP, Cristar F. ¿Qué deberíamos saber sobre los efectos cardiovasculares de la inhalación de marihuana? *Rev Urug Cardiol* 2014;29:32-36.
90. Mechoulam R. Cannabis - the Israeli perspective. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016; 27:181-7. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0091>
91. Herning R, Better W, Tate K, Cadet J. Cerebrovascular perfusion in marijuana users during a month of monitored abstinence. *Neurology* 2005;64:488-93. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000150882.69371.DD>
92. Docagne F. El sistema cannabinoide en situaciones de neuroinflamación: perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2006;43: 541-48. <https://doi.org/10.33588/rn.4309.2006259>
93. Campo-Arias A, Suárez-Colorado YP, Caballero-Domínguez, CC. Asociación entre el consumo de Cannabis y el riesgo de suicidio en adolescentes escolarizados de Santa Marta, Colombia. *Biomédica* 2020; 40:569-77. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4988>
94. Inaki Martínez A. “Cannabis y consumo responsable. Guía para un uso adecuado”. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rc=j&url=https://www.lasdrogas.info/escaparate/producto/cannabis-y-consumo-responsable-2a-edicion/&ved=2ahUKEwiTvqPo9ZLyAhXXkq5UCHeEZCGMQFjABegQIFhAC&usq=AOvVaw1c2h0jm1wdViC7GxgMPsdr> Editorial Asociación Orain. España. Segunda Edición.
95. SEDRONAR OAD. Estudio nacional en población de 12 a 65 años, sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas. Informe de resultados Número 1. Argentina.2017 <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informezgnerozhogareszwebz.pdf>
96. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G y col. Aislamiento y estructura de un componente del cerebro que se une al receptor de cannabinoides. *Science* 1992; 258: 1946-9. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>

97. SEDRONAR OAD (2021). Modificaciones de las prácticas de consumo de sustancias de población en general. Informe de resultados principales. <https://www.argentina.gob.ar/sedronar/investigacion-y-estadisticas/observatorio-argentino-de-drogas/estudios/area-de-interes/consumo-de-drogas-en-la-poblacion-general>
98. SEDRONAR OAD (2020). Estudio nacional sobre consumo de sustancias y las respuestas asistenciales en el ASPO: informe final. <https://www.argentina.gob.ar/sedronar/investigacion-y-estadisticas/observatorio-argentino-de-drogas/estudios/ultimas-publicaciones>
99. Pascale A, Laborde A. Efectos del consumo de cannabis durante el embarazo y la lactancia. *Arch Pediatr Urug* 2019;90:161-8 .
100. Lindsay AC, Foale RA, Warren O, Henry JA. Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. *Int J Cardiol* 2005; 104:230-2. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.10.038>
101. NIDA (2021). El consumo de alcohol y marihuana entre adolescentes se mantiene estable durante la pandemia de COVID-19. (Junio 24, 2021). National Institute on Drug Abuse. <https://www.drugabuse.gov/es/news-events/news-releases/2021/06/el-consumo-de-alcohol-y-marihuana-entre-adolescentes-se-mantiene-estable-durante-la-pandemia-de-covid-19>
102. Torres Pérez, A. (2017) Intoxicaciones Agudas por Drogas de Abuso. Guía para asistencia urgente. Editorial Panamericana. 2ª edición.
103. Grothenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:327-60. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>
104. Lorenzo Fernández P (2009). Drogodependencias Farmacología. Patología. Psicología. Legislación. Editorial panamericana. 3era edición.
105. Fundació Institut català de farmacologia. (2007). Uso terapéutico del cannabis: Farmacología Básica. <https://w3.icf.uab.es/ficf/es/bin/view/Cannabis/FarmacologiaBasica>
106. Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, Hulley SB, Sidney S. Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol* 2006;98:478-84. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.024>
107. Herning R, Better W, Tate K, Cadet J. Cerebrovascular perfusion in marijuana users during a month of monitored abstinence. *Neurology* 2005;64:488-93. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000150882.69371.DD>
108. Rezkalla SH, Sharma P, Kloner RA. Coronary no flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use. *Ann Emerg Med* 2003;42:365-9. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(03\)00426-8](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(03)00426-8)
109. Martin Blondel G, Koskas F, Cacob P, Sène D. Is Tromboangiitis obliterans presentation influenced by cannabis addiction? *Ann Vasc Surg* 2006;25:469-73. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.01.007>
110. Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, Hulley SB, Sidney S. Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol* 2006;98:478-84. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.024>
111. Cardiovascular effects of marijuana. (2019). ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050173818301415>
112. León OJ, Aguiar LG, Quevedo LA, Jara AB. Efectos cardiovasculares debido al consumo de cannabinoides. *Rev Colomb Cardiol* 2018;25:230-5. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.11.030>
113. Sánchez Lázaro I, Almenar Bonet L, Sancho MJ, Martínez L. Taquicardia ventricular por cannabis en trasplantado cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:459-61. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)70909-1](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)70909-1)
114. Korantzopoulos P, Liu T, Papaioannides D, Li G, Goudevenos JA. Atrial fibrillation and marijuana smoking. *Int J Clin Pract* 2008;62(2):308-13. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01505.x>
115. Thomas GK, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol* 2014; 113:187-90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.042>
116. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser M. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome, a prospective series of 67 patients. *Brain* 2007; 130:91-101. <https://doi.org/10.1093/brain/awm256>
117. Clark SC. Marijuana and cardiovascular system. *Pharm Biochem Behav* 1975; 3:299-306. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(75\)90161-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(75)90161-6)
118. Miller WR, Rollnick S. (1999) La entrevista motivacional. Preparar para el cambio de conductas adictivas. Editorial Paidós. Barcelona.
119. González M, Martí-Esquitino J, Botella A, Infer A, Couto B, Pons D. (2013). Modelo Matrix: Manual del terapeuta: sesiones educativas para familias. https://www.researchgate.net/publication/314078984_Modelo_Matrix_Manual_del_terapeuta_sesiones_educativas_para_familias
120. Vidal C. Guía para un consumo de cannabis de menor riesgo: una herramienta de Salud Cannabis, Menores, Políticas de Drogas, Reducción de Daños. 2017
121. Arenas Sanabria, Yadira I. (2019). Intervención clínica cognitivo-conductual en un caso de dependencia por consumo de cannabis. <https://repository.upb.edu.co/handle/20.500.11912/6248>
122. Pavlovsky F (2020), El dispositivo pavlovsky para el tratamiento de los consumos problemáticos, Manual de trabajo. Editorial Noveduc. Buenos Aires
123. Cenca- Royo, A (2013). La entrevista Cannabis Abuse Screening Test (CAST) para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos en jóvenes consumidores de cannabis. *Revista adicciones online*. Vol. 25, Núm. 1 <https://doi.org/10.20882/adicciones.75>
124. Adamson, S. J. (2010). An improved brief measure of cannabis misuse: the Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R). *PubMed*. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.02.017>
125. Farmacoterapias para la dependencia del cannabis. *Base de Datos Cochrane Syst Rev*. 2019 01 28; 1:CD008940.
126. Fischer B, Robinson T, Bullen C, et al. Lower-Risk Cannabis Use Guidelines (LRCUG) for reducing health harms from non-medical cannabis use: A comprehensive evidence and recommendations update. *Int J Drug Policy*. 2021;103381.
127. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014;370:2219-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1402309>
128. Validación Estadística de la Escala CAST. Sexta Encuesta Nacional a Estudiantes de Enseñanza Media, Argentina 2014. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/12_cast.pdf
129. Rojo-Mota G, Pedrero-Pérez EJ, Ruiz-Sánchez de León JM, LlaneroLuque M, Puerta-García C. Cribado neurocognitivo en adictos a sustancias: la evaluación cognitiva de Montreal. *Rev Neurol* 2013;56:129-36. <https://doi.org/10.33588/rn.5603.2012628>
130. García Flores CF, Baeza Herrera LA. Cannabis y salud cardiovascular: lo que el cardiólogo tiene que saber. 27 de agosto de 2019. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5904428>
131. Usuga David, M. Efectos nocivos del cigarrillo electrónico para la salud humana. <http://hdl.handle.net/10946/5179>

12. INFLAMACIÓN COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR

Coordinador: Melina Huerin^{MTSAC}

Grupo de redacción: Mariela Boccadoro, Ricardo Geronazzo^{MTSAC}, Juan Carlos Kaski, Alberto Lorenzatti, Ignacio Seropian, Enrique Soriano, Pablo Werba

INTRODUCCIÓN

Históricamente, el foco de la enfermedad aterosclerosis se centró en los depósitos de colesterol y la proliferación de células musculares lisas. (1) Sin embargo, diversos estudios poblacionales mostraron una alta prevalencia de aterosclerosis en pacientes sin factores de riesgo tradicionales ni aumento de colesterol, (2) al igual que aterosclerosis avanzada en pacientes con enfermedades inflamatorias. (3)

Actualmente, la enfermedad aterosclerótica puede considerarse un proceso inflamatorio crónico en el cual la inmunidad innata y la adaptativa participan activamente. La inflamación cumple un papel central en todas las etapas de la enfermedad, desde su generación, proliferación y crecimiento, hasta la rotura de la placa y la trombosis subyacente. De este modo, está establecida la relación causal entre la inflamación crónica de bajo grado y la formación y desarrollo de lesiones arteriales, dando lugar a lo que hoy en día es aceptado como la “hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis”. (4)

La participación del proceso inflamatorio se evidencia notablemente en los cuadros coronarios agudos en los que las placas inestables propensas a la rotura se caracterizan por una notable infiltración de diferentes células inflamatorias, un núcleo lipídico grande y friable y una capa fibrosa delgada. (5,6).

El colesterol y la inflamación están interconectados, porque la acumulación de colesterol celular promueve respuestas inflamatorias y, por otro lado, la activación de las células inmunitarias promueve la deposición de colesterol al afectar el flujo de colesterol celular. Por lo tanto, la aterosclerosis se caracteriza por anomalías cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas y una respuesta inflamatoria desadaptada. (7,8).

Finalmente, en tanto el propósito de un proceso inflamatorio es la resolución de lesiones, inducidas por patógenos o infecciones, iniciando una necesaria reacción, la inflamación crónica de bajo grado representa de hecho la desviación de una respuesta natural biológica hacia una respuesta anormal, donde –en contraste con los eventos inflamatorios agudos que son típicamente autolimitados– la aterosclerosis se comporta como una condición inflamatoria no resuelta. (9).

Fisiopatología

Todos los componentes del sistema inmunitario, innato y adaptativo, participan en el proceso de aterosclerosis. La respuesta innata es rápida y contundente, mientras que la adaptativa es dirigida y precisa; ambas se interrelacionan en distintos niveles. Entre los componentes celulares que participan de la inflamación, los macrófagos y linfocitos T han sido de los más estudiados, mientras que, entre los mediadores solubles, la vía de la interleucina (IL)-1 es la más conocida. Los macrófagos son las células del sistema inmunitario más abundantes en la placa de ateroma; derivan de los monocitos de la sangre circulante que se originan en la médula ósea. Una vez producido el daño endotelial que inicia el proceso de aterosclerosis, los macrófagos abandonan la circulación e infiltran el endotelio atraídos por quimiocinas que se unen a un receptor llamado CCR2, en un proceso facilitado por integrinas, que intervienen en la adhesión celular. (10) Además, existe proliferación de los macrófagos en la placa de ateroma, lo cual contribuye a su gran número. (11,12). Dentro de la placa, los macrófagos son activados por diversos estímulos incluidos cristales de colesterol, apolipoproteína B (ApoB) y fosfolípidos. Los macrófagos captan colesterol C-LDL (C-LDL) oxidado y se transforman en células espumosas; (13,14) la mayoría de las células espumosas de la placa de ateroma derivan de células musculares lisas que adoptan un fenotipo similar a los macrófagos. (12,10). Se distinguen dos fenotipos de macrófagos, “M1” con efecto proinflamatorio y “M2” con efecto antiinflamatorio. Ambos tipos se encuentran en la placa de ateroma: M1 se asocia a placas inestables con mayor riesgo de rotura y M2 se asocia a estabilidad y regresión de la placa. (13) Los linfocitos se encuentran en menor número en la placa de ateroma pero cumplen un papel central a través de la secreción de citocinas. Las células musculares lisas, macrófagos y células dendríticas de la placa expresan el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II), presentando antígenos a los linfocitos T CD4+, (15) producen su activación, proliferación clonal y secreción de citoquinas proinflamatorias que, a su vez, exacerbaban la respuesta inmunitaria. Entre los antígenos que activan a los linfocitos T CD4+ se destacan el C-LDL oxidado y la ApoB. (16) Una vez activados, estos linfocitos T CD4+ se diferencian en subpoblaciones con funciones diferentes. Los linfocitos *helper* tipo 1 (Th1) son los más abundantes en la placa de ateroma, son proinflamatorios y contribuyen a la progresión y rotura de la placa, secretan interferón gamma (IFN- γ), IL-2 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). (15) Por el contrario, los linfocitos T CD4+ de tipo regulatorio (Treg) producen la regresión de la placa y tienen acción antiinflamatoria a través de la secreción de IL-10. (16) Otras poblaciones como las Th2 y Th17

desempeñan papeles menos definidos, aunque se acepta que Th2 es antiinflamatorio a través de IL-4, IL-5 e IL-13, mientras que Th17 sería proinflamatorio con liberación de IL-17, IL-21, IL-22 e IL-23. A su vez, los Th1 favorecen la diferenciación de macrófagos hacia M1, mientras que los Th2 y Treg favorecen el fenotipo M2. Los linfocitos T CD8+ también se encuentran presentes en la placa de ateroma, aunque su función exacta es controvertida. Algunos estudios mostraron efecto citotóxico sobre células musculares lisas y producción de citoquinas proinflamatorias, mientras que otros mostraron efecto citotóxico sobre otras células del sistema inmunitario, disminuyendo la respuesta inflamatoria. (16) Existe además un subtipo de linfocitos T CD4+ que no expresan el receptor CD28 (CD4+CD28Null), pero se caracterizan por su habilidad por secretar IFN-g y también por su capacidad de actuar en forma citotóxica directa similar a los linfocitos T CD8+ y a las células *natural killer*. (17) Estos linfocitos se asocian a la rotura de la placa aterosclerótica y la recurrencia después de un evento coronario (18) por mecanismos no del todo conocidos, que podrían incluir la lisis de células endoteliales. (17) Los linfocitos B también participan de la fisiopatología de la aterosclerosis, y se han encontrado linfocitos B y anticuerpos producidos por estos en las placas de ateroma. Estos anticuerpos serían autoanticuerpos que reconocen como antígenos a diversos productos de la placa, en especial epítopos de LDL-C oxidado y ApoB. (19) Sin embargo, algunos modelos experimentales de depleción total de linfocitos B se asociaron a mayor aterosclerosis, por lo que podrían tener además algún papel protector. Al igual que otras células del sistema inmunitario, se han descrito distintas subpoblaciones: los linfocitos B1 serían protectores, mientras que los linfocitos B2 agravarían el proceso. (20) Por último, los linfocitos B regulan la respuesta inmunitaria en forma independiente de la secreción de anticuerpos, a través de diversas citoquinas que regulan otras células inmunitarias. Finalmente, otras células del sistema inmunitario como los neutrófilos y sus trampas extracelulares (NETs), eosinófilos, células *natural killer*, células dendríticas, entre otros, también participan en menor medida en la aterosclerosis.

Entre los mediadores solubles se destacan múltiples citoquinas y quemoquinas que han sido mencionadas previamente. La familia de la IL-1 es blanco de varios tratamientos en la práctica clínica. Existe toda una familia de IL-1 que se compone de 11 citoquinas distintas y 10 receptores, lo que muestra su complejidad. (21) Existen dos isoformas de IL-1: IL-1 alpha (IL-1 α) e IL-1 beta (IL-1 β). La IL-1 α se expresa en casi todos los tejidos y se libera frente a la necrosis celular, actuando en forma paracrina. Es activa desde su síntesis, y es proinflamatoria al igual que IL-1 β . Esta última es una citoquina inducible y se expresa mayoritariamente en macrófagos. Es sintetizada como pro-IL-1 β la cual es inactiva y requiere su activación por la enzima caspasa-1 para poder ejercer sus funciones. Esta enzima es, a su vez, activada por un complejo denominado “inflamasa” que tiene como componente principal a NLRP3 y que se activa frente a diversas noxas como infecciones, isquemia e hipoxia, pero también frente a cristales de colesterol presentes en la placa de ateroma. El efecto proinflamatorio de IL-1 se inicia con la unión de esta con su receptor (IL-1R) del cual también existen dos tipos: el IL-1R1 que transduce la señal inflamatoria al interior celular, y el IL-1R2 que no codifica ninguna señal, funcionando como un control negativo. Este control negativo (antiinflamatorio) también se ejerce a través de un antagonista del IL-1R1 (IL-1Ra) que ocupa el receptor sin transducir señal. La IL-1 contribuye a la formación, progresión y rotura de la placa de ateroma. Ambas, IL-1 α e IL-1 β , se encuentran en la placa de ateroma y afectan las células endoteliales alterando la relajación del vaso, aumentando el estrés oxidativo y estimulando la síntesis de factores procoagulantes. Entre sus efectos proinflamatorios, la IL-1 estimula la síntesis de IL-6, y esta a su vez actúa a nivel hepático estimulando la síntesis de proteína C-reactiva (PCR), que se comporta como un reactante de fase aguda, configurando la llamada vía IL-1/IL-6/PCR. De este modo, la medición de PCR circulante (forma pentamérica) es una medida de la actividad del IL-1. (22) Existe controversia sobre si la PCR monomérica podría presentar algún efecto proinflamatorio, lo cual no ha sido demostrado hasta la actualidad. Numerosos estudios preclínicos mostraron que el bloqueo de IL-1 por diversos métodos (a nivel del receptor, anticuerpos contra la forma soluble, receptor soluble y antagonista del receptor) disminuye la aterosclerosis, lo cual sirvió de base para ensayos clínicos.

La IL-6 también está presente en la placa de ateroma y es sintetizada por linfocitos T, macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas. (23) El principal estímulo para su síntesis y secreción, es la IL-1, que la precede en la cascada inflamatoria. La IL-6 actúa como un verdadero agente endocrino, ya que se traslada al hígado donde estimula la síntesis de reactantes de fase aguda, sobre todo PCR. (24) Si bien existe un receptor de IL-6 (IL-6R) que se expresa en los hepatocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos, la unión IL-6/IL-6R no transduce señal, a menos que se asocie a la subunidad gp130, en lo que se denomina la “vía clásica” de activación. El IL-6R es además secretado a la circulación estando en forma soluble (sIL-6R), donde se une a la IL-6, y este complejo IL-6/sIL-6R, a su vez, puede transducir señal en otras células que no expresan el IL-6R pero sí tienen gp130, lo que se denomina la “vía trans” de activación. La vía clásica de activación podría ser antiinflamatoria en algunos tipos celulares, mientras que la vía trans se considera proinflamatoria. Algunos estudios experimentales en aterosclerosis mediante bloqueo genético de IL-6 mostraron resultados controvertidos, probablemente dada la complejidad en el sistema de regulación de la actividad de IL-6. (24) La neopterina es un metabolito de la guanosina trifosfato, liberada por los macrófagos cuando estos son activados con IFN-g. La neopterina aumenta el estrés oxidativo y activa la translocación del factor nuclear kB (NFkB) al núcleo, donde estimula la síntesis de TNF- α e IL-6 aumentando la respuesta inflamatoria. (25) Dado que su producción solo existe en macrófagos

de primates, no se conocen estudios preclínicos que hayan estudiado su papel en la aterosclerosis experimental, aunque se han encontrado niveles aumentados en placas carotídeas luego de endarterectomía. (26)

En resumen, el proceso de aterosclerosis se produce en un complejo escenario con múltiples factores proinflamatorios y antiinflamatorios en juego, de cuya interrelación resultará el grado de progresión de la enfermedad. Los diferentes tipos celulares y mediadores interactúan en una red de activaciones e inhibiciones de cuyo equilibrio depende la resolución o continuación del daño.

Diagnóstico

La PCR, y su medición de alta sensibilidad llamada ultrasensible (PCRus), es el marcador inflamatorio más estudiado y de mayor utilidad clínica para predecir eventos cardiovasculares. Entre sus cualidades se destaca que es fácilmente medible en una muestra de sangre periférica y sus valores son estables a lo largo del tiempo sin variaciones diurnas dada su larga vida media. Numerosos estudios individuales de gran tamaño demostraron su utilidad para predecir el riesgo cardiovascular. (27-36) Más de 50 estudios con 160.309 pacientes (1.300.000 personas/año) fueron analizados en un metanálisis de datos individuales donde se observó un aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria (EC) de 1,37 (IC 95%: 1,27-1,48) por cada aumento en el desvío estándar de PCRus (transformada en logaritmo) y de 1,55 (IC 95%: 1,37-1,76) de mortalidad cardiovascular. (37) Un estudio en 27.939 mujeres en prevención primaria que comparó el valor pronóstico de PCRus y LDL-C con 10 años de seguimiento demostró que los valores de PCRus >3 mg/L (alto riesgo) se asociaron al doble de riesgo cardiovascular, identificándose además las categorías de bajo riesgo (<1 mg/L) y riesgo intermedio (1-3 mg/L) (38). Dado que el valor medio de la población de PCRus es de 2 mg/L, se ha utilizado este punto de corte para calificar un aumento del riesgo cardiovascular y definir un estado inflamatorio persistente. El valor de PCRus fue incorporado para estimar el riesgo en individuos de prevención primaria en la Escala (*Score*) de Reynolds, (39) aportando algún beneficio en la reclasificación de personas de riesgo intermedio (5-10% a 10 años) con respecto a ecuaciones clásicas como la de Framingham. (40) Si bien la guía europea de 2012 recomendaba el dosaje de PCRus en pacientes de prevención primaria y riesgo intermedio con el objetivo de recalificar el riesgo (recomendación de clase IIb con nivel de evidencia B), su dosaje no forma parte de las recomendaciones actuales. (41) Las guías norteamericanas del año 2018 recomiendan considerar su dosaje como parte de la valoración de elementos que colaboran en calificar el riesgo en pacientes de 40-75 años sin diabetes (DBT) y con valores de C-LDL 70-189 mg/dL que tuvieran riesgo intermedio (7,5-20%) para iniciar o intensificar el tratamiento con estatinas (IIa B) y en aquellos que tuvieran riesgo limítrofe (5-7,5%), para inicio de estatinas de moderada intensidad (IIb B). (42)

La falta de recomendaciones más generalizadas obedece a que existe controversia sobre el valor adicional de la PCRus por sobre los puntajes (*scores*) que utilizan variables clínicas y de colesterol (22), y a su costo-efectividad y accesibilidad. (43,44)

Los valores de neopterinina se encuentran elevados en pacientes con síndromes coronarios agudos (45) y se asocian, en ese contexto, a mayor cantidad de lesiones coronarias (46) y peor pronóstico. (47) Esto también fue demostrado en pacientes con angina crónica estable. (48,49). A diferencia de la PCRus, los valores de neopterinina se mantienen elevados hasta 1 año luego de un evento coronario, por lo que no se comporta como un reactante de fase aguda. (47) Si bien no existe un punto de corte determinado en grandes estudios poblacionales, valores >7,5 nmol/L se asociaron a un aumento de 5 veces el riesgo de progresión rápida en pacientes con angina crónica estable, comparado con un aumento de 3 veces para valores de PCR >3 mg/dL. (48)

Otros biomarcadores de inflamación menos empleados en la práctica, más allá de la eritrosedimentación, son las moléculas de adhesión endoteliales como ICAM 1, VCAM 1 o P selectina y algunas de las citoquinas mencionadas como IL-1 β , IL-6 o TNF- α .

La inflamación como objetivo de tratamiento

La presencia de niveles elevados de PCR es prevalente tanto en pacientes con enfermedad coronaria estable (50) como en aquellos con síndrome coronario agudo (SCA). (51) Además, un nivel de PCR elevado en sujetos en prevención primaria resulta predictivo de la incidencia de eventos coronarios y cerebrovasculares isquémicos y de mortalidad cardiovascular. (37)

En individuos con eventos cardiovasculares previos, diversos estudios que evaluaron el efecto de las estatinas observaron que los valores de PCR >2 mg/L son un predictor independiente de eventos. (52) Un subanálisis del estudio PROVE IT-TIMI 22 mostró que los pacientes con valores de PCR >2 mg/L registraron un aumento del 40% del riesgo de presentar infarto o muerte en el seguimiento, y que esto fue independiente de los niveles de C-LDL. (53) Estos pacientes que descendían su C-LDL pero persistían con niveles mayores de PCRus dieron origen al concepto de "riesgo residual inflamatorio". (54) La idea de reducir la inflamación con el objetivo de disminuir la mortalidad y morbilidad de la enfermedad coronaria (EC) se exploró en el estudio JÚPITER, según el cual el tratamiento con rosuvastatina redujo tanto los niveles de colesterol C-LDL como de PCRus con un descenso significativo en los eventos cardiovasculares. (55) El aporte independiente y causal de la inflamación al riesgo cardiovascular es motivo de discusión actual con resultados dispares. Si bien numerosas investigaciones

básicas iniciales soportaron la hipótesis de acciones proaterogénicas y desestabilizantes de la placa aterosclerótica directas de la PCR, (56-59) varios estudios de aleatorización mendeliana y polimorfismos de PCR evidenciaron, contrariamente, que una variación genéticamente determinada de los niveles de PCR no influye en el riesgo de patología vascular, sugiriendo que una PCR elevada en condiciones clínicas de alto riesgo cardiovascular podría ser un epifenómeno y no un factor causal. (60) En este sentido, algunos estudios coinciden en el aporte de la PCRus al riesgo cardiovascular más allá del colesterol, mientras que otros discrepan. (61-64)

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Podría considerarse la medición de PCRus en pacientes de prevención primaria con riesgo intermedio, en quienes los valores ≥ 2 mg/dL podrían beneficiarse de la iniciación de estatinas.	IIb	B
– Podría considerarse la medición de PCRus en pacientes de prevención secundaria, en quienes se esté considerando iniciar tratamiento específico antiinflamatorio basado en este resultado.	IIb	B
– En caso de resultados de PCRus >10 mg/L se recomienda repetir la muestra a las 2 a 3 semanas.	IIa	B
– La medición sistemática de PCRus para estimación del riesgo cardiovascular en individuos de prevención primaria no está indicada.	III	C

Diagnósticos diferenciales

La PCRus, el biomarcador más empleado en la práctica, se comporta como un reactante de fase aguda, por lo que sus valores aumentan frente a diversos estímulos como infecciones y traumatismos. Esto hace que, en presencia de valores de PCR >10 mg/L se recomiende repetir la medición a las 2-3 semanas. (22) Si bien la especificidad de la PCRus es baja, su elevada sensibilidad permite discriminar valores sutilmente elevados. De hecho, por su sensibilidad, la PCRus valora en forma más precisa estados crónicos de inflamación que la PCR convencional. Por otra parte, aunque es posible encontrar valores altos por causas extracardiovasculares, estos resultados se asocian con mayor riesgo cardiovascular. (65) Otra causa de aumento PCRus es el tratamiento de reemplazo hormonal que produciría activación hepática. (66)

Poblaciones susceptibles

El escenario donde la inflamación desempeña un papel importante abarca un espectro amplio de individuos que incluye sujetos en prevención primaria con síndrome metabólico u obesidad, pacientes con diabetes, pacientes con enfermedades reumáticas, pacientes con EC microvascular y pacientes con insuficiencia cardíaca, que se analizan a continuación.

Enfermedades inflamatorias crónicas (EIC)

En estas patologías, la patogénesis de la enfermedad cardiovascular es multifactorial, resultante de la interacción de la inflamación crónica, los factores de riesgo asociados y la gravedad de la enfermedad y de los tratamientos. El riesgo cardiovascular está incrementado en 1,5 veces en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante y más de 5 veces en el lupus. (67,68). La Liga Europea de Asociaciones de Reumatología y más recientemente un consenso argentino emitieron recomendaciones de prevención cardiovascular en este grupo particular de pacientes. (67,69)

Síndrome metabólico, obesidad, insulinoresistencia y DBT 2

Un reciente metanálisis que incluyó 5 estudios controlados y aleatorizados (4 de ellos con colchicina y uno con canakinumab) acerca de 4565 pacientes, exploró el impacto de terapéuticas antiinflamatorias en pacientes con DBT 2 con enfermedad cardiovascular previa. Se verificó una reducción del 20% en un punto final combinado cardiovascular (HR: 0,80; IC 95%: 0,69-0,93), asociada al descenso de marcadores inflamatorios, sin cambios de otras variables capaces de reducir el riesgo en forma probada. (70)

Los fármacos empleados en diabéticos como metformina, inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa-2 (iSGLT2) y los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) se asocian a reducción de parámetros inflamatorios. Este efecto podría contribuir, al menos parcialmente, a la reducción de eventos clínicos asociada al uso de estos fármacos. (71-76)

Enfermedad microvascular

Estos pacientes representan uno de los ejemplos donde la inflamación desempeña un papel central. La disfunción endotelial (DE) es el principal determinante de la disfunción coronaria microvascular (DCMV). En esta condición

clínica existe una incapacidad de vasodilatación adecuada a nivel de prearteriolas, arteriolas o capilares (<500 μm de diámetro) con la consecuente isquemia miocárdica.

Estos pacientes, portadores de enfermedad coronaria microvascular (ECM) o no obstructiva tienen mayor riesgo de eventos coronarios en su seguimiento. (77-81) Su manejo clínico es desafiante e incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

También en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) se verifica un estado inflamatorio crónico de bajo grado, manifiesto por elevación de marcadores inflamatorios, lo que deriva en un efecto inotrópico negativo a largo plazo, que perpetúa la IC. (82) Si bien algunos biomarcadores inflamatorios tienen clara asociación con el pronóstico y la evolución clínica de estos pacientes, varios estudios dirigidos en forma directa a ellos no han probado reducción de eventos clínicos y, por lo tanto, la causalidad de la inflamación en esta condición. (82) Existen ensayos recientes positivos (83) y otros en curso, que evalúan el impacto de terapias antiinflamatorias específicas en este grupo de pacientes, que intentan responder si la inflamación puede ser un objetivo terapéutico en sí mismo, al menos en algún subgrupo de pacientes con IC. (84)

Tratamiento

Medidas nutricionales

Numerosas publicaciones exploran el papel de la interacción de la microbiota intestinal y el huésped en la inflamación crónica, particularmente en su relación con alteraciones metabólicas y con el proceso de aterosclerosis. (85) A nivel intestinal, dependiendo de la dieta y la microbiota, se producen distintos metabolitos, algunos de ellos con efectos adversos cardiovasculares, como el trimetilamina N-óxido (TMAO). Esta vía podría representar un potencial objetivo terapéutico vinculado a la inflamación, eventualmente capaz de modificar el riesgo cardiovascular. (86) Se requiere mayor información que permita sustentar recomendaciones sólidas.

Ejercicio físico como parte del tratamiento para inflamación

El ejercicio físico tiene un impacto positivo en la vasodilatación dependiente del endotelio con mejoría de niveles de óxido nítrico (ON), reducción de endotelina 1 e incremento de células endoteliales progenitoras. (87-88) Contrariamente, el efecto del ejercicio en la PCRus es motivo de controversia. Si bien numerosas publicaciones refieren el efecto favorable del ejercicio físico en diferentes marcadores inflamatorios en individuos con obesidad, (89) DBT, EIC e IC (90), existen informes con resultados neutros, que hacen difícil emitir una recomendación definitiva. Las distintas variables elegidas como objetivo, el pequeño tamaño de los estudios, la diversidad de protocolos de entrenamiento empleados y los distintos mecanismos fisiopatológicos involucrados en la mejoría de los pacientes que realizan ejercicio complican sacar conclusiones específicas con respecto al impacto de la actividad física en la inflamación. (87) Si bien la recomendación general de realizar ejercicio está claramente avalada con niveles altos de evidencia para distintos grupos de pacientes, la indicación de realizar actividad física con el objetivo específico de reducir la inflamación es compleja. Finalmente, existen publicaciones que evalúan el impacto de la meditación, el yoga y otras disciplinas complementarias en parámetros inflamatorios como la PCRus, y refieren algunos resultados positivos y otros neutros. (91,92)

Esquemas de tratamiento farmacológico

Más allá de la veracidad del concepto de “riesgo residual inflamatorio”, las distintas intervenciones testeadas que tienen a la inflamación como objetivo terapéutico, que analizaremos en este documento, se asociaron a efectos o resultados diferentes en término de impacto en eventos clínicos.

Estatinas

Como se expuso en el apartado de fisiopatología, está ampliamente aceptado que un proceso inflamatorio de bajo grado caracteriza las diferentes fases del proceso aterosclerótico tanto desde un punto de vista humoral como anatomopatológico. (93) Entre los diferentes mediadores que componen la compleja cascada de eventos de la respuesta inflamatoria del huésped a los numerosos estímulos aterogénicos, como se dijo, la PCR, producida por los hepatocitos en respuesta a citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF- α , ha sido el más examinado en el contexto de la patología cardiovascular y representa un marcador inespecífico del tenor inflamatorio sistémico. (94)

Estas contrastantes evidencias han motivado el interés en valorar el potencial impacto de terapias farmacológicas capaces de reducir los niveles de PCR para la eventual prevención de eventos cardiovasculares de naturaleza aterosclerótica. Particular atención fue dedicada al efecto de las estatinas, compuestos con eficacia consistentemente demostrada y amplia indicación tanto en prevención cardiovascular secundaria como primaria, (41) que, además de reducir la síntesis hepática de colesterol, aumentar la expresión a nivel del hepatocito de receptores de LDL-C y de este modo incrementar el *clearance* de lipoproteínas plasmáticas aterogénicas (IDL y LDL-C), tienen efectos pleiotrópicos que, aunque con relevancia clínica incierta, estarían involucrados en la reducción

de los niveles circulantes de PCR de entre 15 y 50%, en diferentes poblaciones de pacientes y dependiendo de la estatina y de la dosis utilizada. (95)

¿Es la inflamación un objetivo terapéutico de las estatinas?

La Tabla 1 indica los mayores estudios clínicos con estatinas, controlados, aleatorizados y doble ciego, que incluyeron eventos cardiovasculares mayores y evaluaron a través del análisis “post-hoc” de subgrupos, los niveles de PCR basales y alcanzados con el tratamiento.

Tabla 1. Principales estudios con estatinas con medición de eventos clínicos y análisis de subgrupos en función de PCR basal y/o en tratamiento (96-102)

Nombre del estudio Año de publicación del trial	AFCAPS/TexCAPS 1998	Júpiter 2008	CARDS 2004	ASCOT-LLA 2013	PROVE-IT 2004	IMPROVE-IT 2015
Población incluida	Prevención primaria con bajo HDL-C	Prevención primaria con PCR >2 mg/L	Prevención primaria, DBT 2 con retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión y LDL-C ≤160 mg/dL	Prevención primaria, indicadores de alto riesgo y CT ≤250 mg/dL	SCA <10 d	SCA <10 d
Número de pacientes	6605	17 802	2838	10 305	4162	18 144
Tiempo mediano de seguimiento (años)	5,2	1,9	3,9	3,3	2	6
Grupo intervención	lovastatina 20-40 mg	rosuvastatina 20 mg/d	atorvastatina 10 mg/d	atorvastatina 10 mg/d	atorvastatina 80 mg/d	simvastatina 40 + ezetimibe 10 mg/d
Grupo control	placebo	placebo	placebo	placebo	pravastatina 40 mg/d	simvastatina 40 mg/d
LDL-C basal (mg/dL)	150 mg/dL	108 mg/dL	116 mg/dL	130 mg/dL	106 mg/dL	82 mg/dL
PCR basal (mg/L)	3,1 mg/L	4,2 mg/L	1,4 mg/L	1,8 mg/L	12,3 mg/L	10,2 mg/L
Punto final primario	IAM, angina inestable o muerte cardíaca imprevista	IMA, ACV, revascularización arterial, internación por angina inestable o muerte cardiovascular	SCA, revascularización coronaria o ictus	IAM no fatal o muerte coronaria	Muerte por cualquier causa, IAM, internación por angina inestable, revascularización coronaria ≥30 d post posaleatorización e ictus	IAM, ACV, revascularización arterial, internación por angina inestable o muerte cardiovascular
Resultado punto final primario	RR 0,63; IC 95%: 0,50- 0,79	HR 0,56; IC 95%: 0,46-0,69	HR 0,63; IC 95%: 0,48-0,83	HR 0,64; IC 95%: 0,50-0,83	HR 0,84; IC 95%: 0,73-0,91	HR 0,94; IC 95%: 0,89-0,99
Influencia sobre valor de PCR basal o modificación de PCR	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí

Del análisis general de los estudios citados emergen las siguientes consideraciones:

- El beneficio clínico obtenido con las estatinas está en relación directa con la intensidad de reducción de los niveles de LDL-C obtenida. De este modo, se alcanzan mayores beneficios clínicos con reducciones más intensivas del LDL-C con el empleo de fármacos en combinación con las estatinas que, como el ezetimibe o los inhibidores de PCSK-9 (iPCSK9), no ejercen un efecto significativo sobre los niveles de PCR. (103,104)
- En algunos de los grandes estudios de estatinas, la reducción del riesgo de eventos fue relacionada, en análisis “post-hoc” de subgrupos con la magnitud de reducción de la PCRus. (105,54). Sin embargo, esta observación no implica necesariamente que el beneficio clínico sea consecuencia de una acción antiinflamatoria directa de las estatinas. De hecho, no es posible excluir la hipótesis alternativa de una causalidad inversa por la cual la mayor reducción de LDL-C en el grupo de tratamiento más intensivo disminuye el tenor inflamatorio sistémico que se pone en evidencia a través de una mayor reducción de la PCR. En este caso, el descenso de la PCR sería consecuencia y no causa de la reducción de eventos clínicos. En tal sentido, un reciente estudio de meta-regresión que incluyó 6 estudios con estatinas demuestra una estrecha correlación ($r^2=0,8$, $p<0,01$) entre la magnitud de reducción de LDL-C y de PCRus inducidas por el tratamiento hipolipemiante. (106) Por otra parte, los análisis “post-hoc” de subgrupos no permiten excluir diferencias clínicas basales relevantes entre ellos que podrían explicar, al menos en parte, las diferencias observadas en los eventos clínicos durante el seguimiento.
- En algunos estudios de estatinas no se observó asociación significativa entre los niveles durante el tratamiento o los cambios de los niveles de PCRus y el riesgo de eventos clínicos. (98,100)

Resumiendo, la PCR puede contribuir, integrando su determinación a los factores de riesgo clásicos, a identificar pacientes de mayor riesgo cardiovascular en relación con un mayor tenor inflamatorio sistémico basal o residual (vinculado a factores genéticos, a mayor exposición a factores de riesgo tradicionales, o a mayor extensión o gravedad de la enfermedad aterosclerótica), pero la información hasta el momento disponible no permite justificar el uso de la PCR como objetivo terapéutico o como variable para el monitoreo de la eficacia del tratamiento con estatinas.

Canakinumab, como primera prueba de concepto

El estudio CANTOS fue diseñado para probar si la reducción de la inflamación, neutralizando la IL-1 β con el anticuerpo monoclonal completamente humanizado canakinumab, en pacientes con infarto de miocardio previo y niveles plasmáticos de PCRus aumentados (>2 mg/L), era capaz de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes, más allá de las terapéuticas estándar de prevención secundaria. Se incluyeron 10.061 sujetos y, aunque no se observaron cambios significativos en los niveles lipídicos, el uso de canakinumab derivó en significativas reducciones, dependientes de la dosis, en la PCRus y la IL-6. El criterio de valoración primario, una combinación de infarto no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal o muerte cardiovascular se redujo en un 15% (HR 0,85; IC 95%: 0,74-0,98; $p = 0,021$) con una dosis de 150 mg (HR 0,86; IC 95%: 0,75-0,99; $p = 0,031$) y con 300 mg de canakinumab cada 3 meses. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas (HR –para todas las dosis de canakinumab versus placebo– 0,94; IC 95%: 0,83-1,06; $p = 0,310$). Un hecho limitante para el uso de este medicamento en la cardiopatía isquémica es que el canakinumab se asoció con una mayor incidencia de infección fatal, pequeña en proporción, pero estadísticamente significativa. (107) Es importante destacar que la reducción en los eventos cardiovasculares fue más notoria en aquellos identificados como respondedores a la terapia, ya que lograron niveles más bajos de PCRus después del inicio del fármaco. Los pacientes tratados con canakinumab que alcanzaron concentraciones de PCRus en tratamiento <2 mg / L mostraron una reducción del 25% en los eventos cardiovasculares mayores (MACE) ($p = 0,0001$) y una disminución del 31% tanto en la mortalidad cardiovascular (HR ajustado 0,69; IC 95% [0,56-0,85]; $p = 0,0004$) como por todas las causas (HR ajustado 0,69; IC 95% [0,58-0,81]; $p <0,0001$), siendo esto último explicado en parte por reducciones concomitantes en las muertes por cáncer de pulmón. Sin embargo, no se observó una reducción significativa en estos puntos finales entre aquellos tratados con canakinumab que alcanzaron concentraciones de PCRus ≥ 2 mg/L. (108) El número necesario de pacientes para tratar (NNT) calculado a 5 años para evitar un IAM, ACV, revascularización coronaria o muerte por cualquier causa en toda la cohorte de CANTOS fue de 24. Entre los pacientes que alcanzaron una PCRus <2 mg/L con canakinumab, el NNT estimado a 5 años se redujo a 16. Contrariamente, el NNT aumentó a 57 para los pacientes que alcanzaron una PCRus >2 mg/L con el tratamiento. (64) Por otra parte, en comparación con los individuos asignados a placebo, los tratados con canakinumab que alcanzaron niveles más bajos de IL-6 tras la primera dosis (por debajo del valor medio del estudio de 1,65 ng/L) experimentaron una reducción del 32% en el criterio primario de valoración (HR ajustado 0,68; IC 95% [0,56-0,82]; $p <0,0001$), una reducción del 52% en la mortalidad cardiovascular (HR ajustado 0,48; IC 95% [0,34-0,68]; $p <0,0001$) y 48% de reducción de la mortalidad por todas las causas (HR ajustado 0,52; IC 95% [0,40-0,68]; $p <0,0001$), lo que aboga en favor de que la modulación de la vía inflamatoria de la IL-6 estaría asociada con la reducción de las tasas de eventos cardiovasculares, independientemente de la reducción de los lípidos. (109) Asimismo, canakinumab demostró también reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con

enfermedad renal crónica y fue especialmente eficaz en quienes alcanzaron un nivel de PCRus <2 mg/L después de la primera dosis, reduciendo además la mortalidad por todas las causas. (110) Por último, la inflamación subclínica, mediada en parte por la IL-1β, participa en la resistencia periférica a la insulina y el deterioro de la secreción pancreática de insulina. Aunque la inhibición de la IL-1β con canakinumab tuvo efectos similares sobre los principales eventos cardiovasculares en pacientes con DBT o sin ella en el estudio CANTOS, el tratamiento durante un período medio de 3,7 años no redujo la incidencia de nuevos casos de DBT. (83) El canakinumab no está disponible para su uso en prevención cardiovascular, por lo que actualmente no se pueden emitir recomendaciones al respecto con el objetivo de reducir la inflamación.

Metotrexato

El metotrexato (MTX), que es comúnmente utilizado en enfermedades reumáticas, ha mostrado efectos favorables al atenuar la inflamación sistémica y disminuir los eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoidea (AR). (111,112) El estudio CIRT se diseñó para evaluar los resultados de dosis bajas de MTX sobre los eventos cardiovasculares, en pacientes con aterosclerosis crónica y DBT o síndrome metabólico. Este estudio incluyó 4786 participantes, la mayoría tenía revascularización coronaria previa y estaba con tratamiento adecuado antes de la aleatorización, con terapia preventiva estándar. Estos pacientes tenían una media de LDL-C basal de 68 mg/dL y una media de PCRus basal de 1,6 mg/L. No se observó ningún beneficio en los resultados cardiovasculares con el uso de baja dosis de MTX (HR 0,96; IC 95%: 0,79-1,16, p = 0,67), tampoco se observó diferencia entre los grupos en la mortalidad por todas las causas. (113) Las poblaciones de estudio en CANTOS y CIRT fueron similares pero con una diferencia clave: en CANTOS, todos los individuos tenían una PCR basal >2 mg/L; por lo tanto, calificaron como una población de alto riesgo inflamatorio (mediana de PCR basal: 4,2 mg/L), mientras que en el CIRT el nivel medio de PCR basal, como se dijo, fue de 1,6 mg/L. Otra diferencia crucial fue la vía inflamatoria afectada por la intervención farmacológica. Canakinumab (CANTOS) inhibe específicamente IL-1β, lo que deriva en una reducción significativa en los niveles de PCR, IL-6 e IL-1β. Por el contrario, una baja dosis de MTX (CIRT) no tuvo efecto sobre dichos biomarcadores o mediadores inflamatorios, lo que podría explicar la falta de beneficios clínicos en estas poblaciones estables con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (8)

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
- El uso de metotrexato no se recomienda para la prevención de eventos cardiovasculares.	III	B

Colchicina

La colchicina, a través de la inhibición de la polimerización de microtúbulos, interfiere la activación del inflama-soma NLRP3 inducida por cristales de colesterol, disminuyendo la secreción de citoquinas proinflamatorias IL-1β, caspasa 1 e IL-18, y proporcionando así el fundamento para probar este fármaco en pacientes con EC. (114,115)

El estudio COLCOT incluyó 4745 pacientes después de un IAM aleatorizados a recibir colchicina 0,5 mg diarios versus placebo durante 2 años. La rama colchicina mostró una reducción relativa del 23% en el punto final primario del estudio, que incluía infarto, ACV, paro cardíaco reanimado, hospitalización urgente por angina con necesidad de revascularización y muerte cardiovascular (IC 95%: 0,61-0,96; P = 0,02). Aunque el beneficio de la colchicina fue significativo solo para los componentes de revascularización coronaria y ACV del punto final, todos los resultados cardiovasculares favorecieron la intervención, si bien el uso de colchicina se asoció a más casos de neumonía y trastornos gastrointestinales. (116) En la población del estudio COLCOT, una publicación reciente del mismo grupo informó que habría beneficio adicional de iniciar el tratamiento con colchicina, tempranamente, antes del tercer día del infarto. (117) El impacto de colchicina en la reducción de riesgo de ACV fue refrendado en un metanálisis que incluyó 9 estudios controlados y aleatorizados con colchicina, con 6630 pacientes de alto riesgo cardiovascular; entre los que estaba el estudio COLCOT, informando reducción del 33% de riesgo de ACV. (118)

Un resultado disonante mostró el estudio *Australian COPS Randomized Clinical Trial* que incluyó también pacientes con IAM reciente (n = 795) y los aleatorizó a colchicina versus placebo. El punto final combinado cardiovascular, si bien con tendencia favorable a colchicina, no alcanzó la significación estadística y, aunque con una incidencia muy baja de eventos, se registraron más muertes no cardiovasculares (5 versus 0) y totales (8 versus 1) en el grupo colchicina.

En el escenario de la EC crónica, el estudio LoDoCo probó colchicina en 532 pacientes con EC estable que recibían aspirina y/o clopidogrel y estatinas. El tratamiento con 0,5 mg/día de colchicina redujo significativamente la prevalencia de eventos cardiovasculares (4,5%) en comparación con el placebo (16,0%), aunque un porcentaje significativo de pacientes mostró intolerancia intestinal a la colchicina. (119)

De mayor envergadura, el estudio LoCoDo2, aleatorizó 5522 pacientes con EC crónica estable a 0,5 mg diarios de colchicina versus placebo. Luego de un seguimiento promedio de 2,4 años, el punto final primario (muerte

cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal y revascularización coronaria) disminuyó un 31% (HR 0,69; IC 95%: 0,57-0,83; $p < 0,001$) en aquellos que recibieron colchicina. (120)

Un metanálisis reciente examinó estos cuatro ensayos clínicos aleatorizados contabilizando 11.594 pacientes (colchicina $n = 5774$; placebo/sin colchicina $n = 5820$) en dos estudios sobre EC estable –LodoCo y LoDoCo2– y dos sobre SCA, COLCOT y *Australian COPS Randomized Clinical Trial*. El tratamiento con colchicina se asoció a una reducción estadísticamente significativa en la incidencia del criterio de valoración primario compuesto (HR agrupado 0,68; IC 95% [0,54-0,81];). (121) Con similares resultados, otro metanálisis reciente combinó los resultados de cinco ensayos que incluyeron 11.816 pacientes. La colchicina redujo 25% el riesgo relativo del punto final combinado (HR 0,75; IC 95%: 0,61-0,92; $p = 0,005$), el IAM en un 22% (HR 0,78; IC 95%: 0,64-0,94; $P = 0,010$), el ACV en un 46% (HR 0,54, IC 95%: 0,34-0,86; $P = 0,009$) y la revascularización coronaria en un 23% (HR 0,77; IC 95%: 0,66-0,90; $P < 0,001$). No se observaron diferencias en la mortalidad por todas las causas (HR 1,08; IC 95%: 0,71-1,62; $p = 0,73$) y hubo una tendencia, no significativa, a menor incidencia de muerte cardiovascular (HR 0,82; IC 95%: 0,55-1,23; $p = 0,34$) contrarrestada por una mayor incidencia de muerte no cardiovascular (HR 1,38; IC 95%: 0,99-1,92; $p = 0,060$). (122) Similares resultados en reducción de eventos cardiovasculares, pero sin incremento de eventos no cardiovasculares, se comunicaron en otro metanálisis que incluyó 11.790 pacientes con EC. (123) Contrariamente y en el escenario de pacientes pos-IAM, un metanálisis de menor tamaño (6 estudios controlados y aleatorizados con 6005 pacientes totales) no mostró beneficios asociados al uso de colchicina. Si bien los estudios individuales incluidos eran disímiles, la colchicina no alcanzó a reducir en forma estadísticamente significativa la mortalidad cardiovascular (HR 0,91; IC 95%: 0,52-1,61; $p = 0,64$), el IAM recurrente (RR, 0,87; IC 95%: 0,62-1,22; $p = 0,28$), la mortalidad por todas las causas (HR, 1,06; IC 95%: 0,61-1,85; $p = 0,78$), el ACV (HR, 0,28; IC 95%: 0,07-1,09; $p = 0,05$), la revascularización coronaria urgente (HR, 0,46; IC 95%: 0,02-8,89 $p = 0,19$), ni los niveles de PCRus en el seguimiento (diferencia media, -1,95 mg/L; IC 95%: -12,88-8,98; $p = 0,61$) en comparación con el grupo de control. No hubo aumento de los eventos adversos (HR, 0,97; IC 95%: 0,89-1,07; $p = 0,34$) ni de eventos adversos gastrointestinales (HR, 2,49; IC 95%: 0,48-12,99; $p = 0,20$). (124)

En resumen, contamos con estudios, muchos de ellos pequeños, que evaluaron la colchicina en pacientes con distintos escenarios de EC (aguda y crónica), con duración del tratamiento y dosis diferentes, con resultados discordantes. Si bien la mayor parte de la evidencia apoya el beneficio de la colchicina en eventos cardiovasculares, dadas las propiedades antiinflamatorias de la molécula, es esperable que los pacientes con beneficio más claro fueran los más “inflamados”, o sea aquellos con SCA e infarto reciente. Contrariamente, la evidencia indica que los pacientes con EC crónica son los que tuvieron mayor beneficio. Es probable que los mecanismos puestos en juego en los escenarios clínicos crónico y agudo difieran y, en este último, se relacionen más con la lesión por isquemia/reperfusión y las consecuencias de la rotura de la placa que con la progresión aterosclerótica como en cuadros estables, y que eventualmente se requieran distintas intervenciones en cada caso para lograr mejoría.

Probablemente, tanto la discordancia de los resultados entre los estudios que evaluaron colchicina como la aparición de efectos colaterales gastrointestinales que atentan contra la tolerancia por el paciente favorecen que la comunidad médica, más allá de la inercia habitual en trasladar la evidencia a acciones, no indique colchicina en pacientes con EC. Otras barreras a su indicación serían las dudas sobre su efecto a largo plazo y las interacciones farmacológicas. (125)

Si bien el bajo costo de la colchicina resulta atractivo a la hora de considerar el eventual beneficio de gran número de pacientes, su uso, actualmente, parece concentrarse en pacientes con reiteración de eventos coronarios agudos y/o necesidad de nuevos procedimientos de revascularización, particularmente si el control de otros factores de riesgo y el nivel LDL-C son óptimos.

Indudablemente, se necesitan más estudios aleatorizados y controlados con objetivos de seguridad y eficacia en el largo plazo, antes de recomendar el uso generalizado de colchicina en la prevención secundaria. (126) En este sentido, el estudio en curso OASIS SYNERGY explora el impacto de colchicina en 7000 pacientes con IAM y angioplastia, intentando aportar más evidencia sobre su impacto en esta población.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Podría considerarse la indicación de colchicina en baja dosis (0,5 mg/día) en pacientes de prevención secundaria seleccionados, particularmente en aquellos con reiteradas internaciones por angina inestable y requerimiento de múltiples revascularizaciones, a pesar de control de factores de riesgo, niveles de LDL-C y tratamiento médico óptimos.	IIb	A

Otras intervenciones

Se han identificado múltiples vías inflamatorias como objetivos terapéuticos potenciales para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los ensayos clínicos dirigidos a objetivos específicos, como los de la oxidación de las LDL-C, (127) la fosfolipasa A2 secretoria (sPLA2) y la fosfolipasa A2 asociada a las lipoproteínas (LpPLA2) con su inhibidor específico, el darapladib, (128,129) la P-selectina, (130) el inhibidor de IL-1R anakinra, (131) el losmapimod para inhibir la p38 MAP cinasa (132) y el ya analizado MTX, no alcanzaron sus objetivos primarios sobre eventos cardiovasculares o el criterio de valoración correspondiente. Sin embargo, ahora se ha abierto un abanico de posibilidades para explorar nuevas terapias anticitoquinas en la prevención de la aterosclerosis, aunque es evidente que se necesita más investigación sobre el papel de dichas intervenciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras en la enfermedad cardiovascular. (133) Existe gran interés en los inhibidores de IL-6, los cuales se dividen en dos clases amplias: anticuerpos monoclonales que se dirigen al ligando de IL-6 (como ziltivekimab) y anticuerpos monoclonales, que se dirigen al receptor de IL-6 (como tocilizumab). Todos ellos actúan más allá del bloqueo de IL-1 β , que se empleó en el estudio CANTOS, interfiriendo más abajo la cascada inflamatoria. Recientemente, ziltivekimab redujo marcadamente, de modo dependiente de la dosis y de forma segura, biomarcadores de inflamación en pacientes con alto riesgo cardiovascular y enfermedad renal crónica. (134) Además, se han informado resultados alentadores de estudios con tocilizumab en SCA sin elevación del segmento ST y con ella, en el estudio ASSAIL-MI, reforzando la hipótesis de que la IL-6 podría funcionar como posible objetivo de intervención. (135,136) En otro escenario clínico, la pericarditis, el rilonacep, inhibidor no competitivo de la IL-1, se ensayó en un estudio clínico, verificando la mejoría en pacientes con pericarditis recurrente y aportando así una nueva opción terapéutica a través del complejo entramado inflamatorio. (137)

El impacto de todas estas moléculas continúa siendo objeto de estudios que intentan responder si su empleo se asocia a reducción de eventos clínicos, por lo cual no se pueden emitir recomendaciones firmes actualmente sobre estas intervenciones con el objetivo de reducir la inflamación. (138,139)

CONCLUSIONES

La inflamación desempeña un papel fundamental en todas las etapas del proceso aterosclerótico, desde la fase inicial hasta la rotura de la placa y la trombosis. La inflamación crónica vascular es promovida por la respuesta inmunitaria innata y adaptativa y se sostiene merced a un complejo mecanismo en el que intervienen diversas citoquinas proinflamatorias. A diferencia de lo que ocurre en procesos agudos en que la inflamación es parte de la resolución y se autolimita, la inflamación crónica y sostenida se perpetúa, particularmente en poblaciones susceptibles como las mencionadas.

Si bien existe la hipótesis de que la inflamación es causal de la aterosclerosis, varios estudios previos fallaron en demostrar una reducción del riesgo cardiovascular con diversos tratamientos antiinflamatorios, sugiriendo que la inflamación sería un fenómeno concomitante o consecuencia de la enfermedad aterosclerótica, y no su causa. A favor de esta teoría algunos estudios de polimorfismos de PCR y aleatorización mendeliana no encontraron asociación entre los niveles de PCR genéticamente determinados y el riesgo de eventos clínicos, por lo que probablemente la PCR en sí misma no sería un objetivo terapéutico adecuado para intervenciones. Contrariamente y a favor de la inflamación como causal de aterosclerosis, en el estudio CANTOS, diseñado específicamente para demostrar si la disminución de la inflamación se correlacionaba con la reducción de los eventos clínicos, la administración de canakinumab mostró claros beneficios. Si bien la aparición de infecciones fatales y el elevado costo del fármaco fueron barreras para su utilización en prevención cardiovascular, estos factores no anularon la concreción de una prueba de concepto, ya que –como se mencionó previamente– el bloqueo de IL-1 β no modificó el C-LDL, la incidencia de diabetes (83) ni las cifras de presión arterial; (140) es decir que la reducción del riesgo se debió, probablemente, al efecto antiinflamatorio del canakinumab, que se asoció a menor tasa de eventos cardiovasculares en quienes tuvieron mayor descenso de la PCR. (108) La vía de la IL-6 podría representar un objetivo para intervenciones terapéuticas y los estudios de aleatorización mendeliana demuestran que existen polimorfismos del IL-6R que se asocian al riesgo a largo plazo de enfermedad coronaria; (141) sin embargo, se requieren estudios de seguridad a largo plazo dado que la inhibición de IL-6 podría generar un incremento de ApoB con el consecuente incremento de LDL-C, como ocurre con tocilizumab en EIC. (67,139) La administración de colchicina, si bien con resultados discordantes en distintos estudios, parece asociarse, particularmente en pacientes con enfermedad crónica estable, a reducción de eventos cardiovasculares, aunque es absolutamente necesario reconfirmar estos datos y evaluar cuidadosamente los beneficios y los efectos adversos a largo plazo, antes de que las directrices internacionales puedan recomendar su uso en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Como se revisó, numerosas terapéuticas ensayadas en distintas poblaciones susceptibles apuntan a reducir la inflamación como objetivo terapéutico intentando establecer su impacto independiente en eventos clínicos.

Varias dificultades aparecen en el desafío de establecer el valor adicional de la reducción de la inflamación en sí misma, más allá de modificaciones con efecto ya establecido: identificar los eventuales puntos de acción (IL-1, IL-6) confirmando lo que ocurre con la activación de las diferentes cascadas del proceso inflamatorio, definir los indicadores ideales para medir de la respuesta inflamatoria (más allá de la PCRus que, si bien es la más estudiada, podría no ser la más adecuada) y, finalmente, chequear la eficacia y seguridad de las moléculas exploradas.

Varias líneas de investigación en curso, con diferentes intervenciones antiinflamatorias y en distintos grupos de pacientes susceptibles, seguirán brindando información sobre el efecto de cada molécula en el entramado inflamatorio y, más importante aún, sobre el eventual traslado de este impacto a la reducción de eventos clínicos. En los próximos años probaremos o refutaremos si alguna de las moléculas antiinflamatorias es capaz de reducir el riesgo cardiovascular más allá de las terapéuticas establecidas y definiremos si la hipótesis de la inflamación como causal de la enfermedad vascular es cierta. Si bien la reducción del riesgo residual inflamatorio podría asociarse a beneficio cardiovascular, esta duda continúa aún vigente y espera más pruebas en el futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

- Libby P, Hansson GK. From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1594-607. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.061>
- Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2979-91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.024>
- de Cardiología SA, NORMAS ÁDCY. Riesgo cardiovascular en las enfermedades inflamatorias crónicas. 2019;
- Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. Epstein FH, editor. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1216063>
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411>
- Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15:104-16. <https://doi.org/10.1038/nri3793>
- Lorenzatti AJ, Servato ML. New evidence on the role of inflammation in CVD risk. *Curr Opin Cardiol* 2019;34:418-23. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000625>
- Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis - A matter of unresolved inflammation. *Semin Immunol* 2015;27:184-93. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.03.013>
- Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:589-610. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00198-1>
- Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, Theurl I, Iwamoto Y, Figueiredo J-L, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:1166-72. <https://doi.org/10.1038/nm.3258>
- Khoury MK, Yang H, Liu B. Macrophage Biology in Cardiovascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(2):e77-81. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.313584>
- Bartlett B, Ludewick HP, Misra A, Lee S, Dwivedi G. Macrophages and T cells in atherosclerosis: a translational perspective. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(2):H375-86. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00206.2019>
- Ketelhuth DFJ, Lutgens E, Bäck M, Binder CJ, Van den Bossche J, Daniel C, et al. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2019;115:1385-92. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz166>
- Cinoku II, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Atherosclerosis: Beyond the lipid storage hypothesis. The role of autoimmunity. *Eur J Clin Invest* 2020;50:e13195. <https://doi.org/10.1111/eci.13195>
- Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:387-401. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0352-5>
- Dumitriu IE, Araguás ET, Baboonian C, Kaski JC. CD4+ CD28 null T cells in coronary artery disease: when helpers become killers. *Cardiovasc Res* 2009;81:11-9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn248>
- Liuzzo G, Biasucci LM, Trota G, Brugaletta S, Pinnelli M, Digianuario G, et al. Unusual CD4+CD28null T lymphocytes and recurrence of acute coronary events. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1450-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.040>
- Sage AP, Tsiantoulas D, Binder CJ, Mallat Z. The role of B cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:180-96. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0106-9>
- Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2071-81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043>
- Abbate A, Toldo S, Marchetti C, Kron J, Van Tassel BW, Dinarello CA. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020;126:1260-80. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>
- Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(6):712-23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.037>
- Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine Immune Therapy and Atherothrombotic Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:1510-9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311998>
- Libby P. Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond. *Cells* 2021;10:951. <https://doi.org/10.3390/cells10040951>
- García-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart Br Card Soc* 2000;83:346-50. <https://doi.org/10.1136/heart.83.3.346>

26. Weiss G, Willeit J, Kiechl S, Fuchs D, Jarosch E, Oberhollenzer F, et al. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;106:263-71. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0021-9150(94)90131-7)
27. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2129-38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.052>
28. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050613>
29. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;288:980-7. <https://doi.org/10.1001/jama.288.8.980>
30. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health* 1997;6:49-62. <https://doi.org/10.1089/jwh.1997.6.49>
31. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men: Results From the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.2.237>
32. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;144:233-8. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.124054>
33. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;108:166-70. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000079160.07364.6A>
34. Barac A, Wang H, Shara NM, de Simone G, Carter EA, Umans JG, et al. Markers of inflammation, metabolic risk factors, and incident heart failure in American Indians: the Strong Heart Study. *J Clin Hypertens* 2012;14:13-9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00560.x>
35. Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, Tuomainen T-P. The associations of serum n-6 polyunsaturated fatty acids with serum C-reactive protein in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:342-8. <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0009-6>
36. Rana JS, Cote M, Despres J-P, Sandhu MS, Talmud PJ, Ninio E, et al. Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary events among people at intermediate risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2009;95:1682-7. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.170134>
37. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2010;375:132-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61717-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7)
38. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021993>
39. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9. <https://doi.org/10.1001/jama.297.6.611>
40. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation* 2012;125(14):1748-56, S1-11.
41. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3826>
42. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
43. Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:784-91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.059>
44. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507-32. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007>
45. Kaski JC, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R. Neopterin--a forgotten biomarker. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1142-3. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00894-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00894-5)
46. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart Br Card Soc* 2004;90:847-52. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.015826>
47. van Haelst PL, Liem A, van Boven AJ, Veeger NJ, van Veldhuisen DJ, Tervaert JWC, et al. Usefulness of elevated neopterin and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in patients with non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:1201-3. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.07.031>
48. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;110:1747-53. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92>
49. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Quiles J, Roy D, Kaski JC. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2005;26:457-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi111>
50. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzias P, Nihoyannopoulos P. Increased Proinflammatory Cytokines in Patients With Chronic Stable Angina and Their Reduction By Aspirin. *Circulation* 1999;100:793-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.8.793>
51. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuzzi AG, et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1696-703. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00432-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00432-5)
52. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011;162:597-605. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.06.012>
53. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042378>
54. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:1224-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381>

55. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>
56. Jialal I, Verma S, Devaraj S. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase by C-reactive protein: clinical relevance. *Clin Chem* 2009;55:206-8. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.119206>
57. Williams TN, Zhang CX, Game BA, He L, Huang Y. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fc[gamma]RII and extracellular signal-regulated kinase pathway:: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:61-6. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000104014.24367.16>
58. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-9. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.9.2094>
59. Wang C-H, Li S-H, Weisel RD, Fedak PWM, Dumont AS, Szmítko P, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107:1783-90. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000061916.95736.E5>
60. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC), Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2011;342:d548. <https://doi.org/10.1136/bmj.d548>
61. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032804>
62. Elliott P. Genetic Loci Associated With C-Reactive Protein Levels and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA* 2009;302:37. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.954>
63. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107477>
64. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707402>
65. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004;109(16):1955-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000125690.80303.A8>
66. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramirez JAF, et al. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. *Circulation*. 2003;107:3165-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000074208.02226.5E>
67. de Cardiología SA, NORMAS ÁDCY. Riesgo cardiovascular en las enfermedades inflamatorias crónicas (versión resumida). *Rev Argent Cardio*. 2019;87:1-12.
68. Alhusain A, Bruce IN. Cardiovascular risk and inflammatory rheumatic diseases. *Clin Med* 2013;13:395-7. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-4-395>
69. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17-28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>
70. Masson W, Lobo M, Barbagelata L, Lavalle-Cobo A, Molinero G. Effect of anti-inflammatory therapy on major cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021;15(4):102164. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.06.001>
71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
72. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
73. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
74. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
75. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
76. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
77. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101(9):948-54. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.9.948>
78. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899-906. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.16.1899>
79. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;129:2518-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507>
80. Kaski J-C, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2018;138:1463-80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373>
81. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S21-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.084>
82. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1324-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.014>
83. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, Thuren T, Pais P, Nicolau JC, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2392-401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.002>
84. Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz* 2019;44:96-106. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4785-8>
85. Trøseid M, Andersen GØ, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine* 2020;52:102649. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102649>

86. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2089-105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
87. Lanting SM, Johnson NA, Baker MK, Caterson ID, Chuter VH. The effect of exercise training on cutaneous microvascular reactivity: A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport* 2017;20:170-7. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.04.002>
88. Kourek C, Alshamari M, Mitsiou G, Psarra K, Delis D, Linardatou V, et al. The acute and long-term effects of a cardiac rehabilitation program on endothelial progenitor cells in chronic heart failure patients: Comparing two different exercise training protocols. *IJC Heart Vasc* 2021;32:100702. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100702>
89. Biteli P, Barbalho SM, Detregiachi CRP, dos Santos Haber JF, Chagas EFB. Dyslipidemia influences the effect of physical exercise on inflammatory markers on obese women in post-menopause: A randomized clinical trial. *Exp Gerontol* 2021;150:111355. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111355>
90. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effect of aerobic and resistance training on inflammatory markers in heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2018;23:209-23. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9677-0>
91. Walton KG, Schneider RH, Nidich S. Review of Controlled Research on the Transcendental Meditation Program and Cardiovascular Disease: Risk Factors, Morbidity, and Mortality. *Cardiol Rev* 2004;12:262-6. <https://doi.org/10.1097/01.crd.0000113021.96119.78>
92. Huerín M, Masson Juárez W, Lobo M, Rodríguez J, Lago N, Rostán M, et al. Impacto de un programa de meditación sobre la velocidad de la onda de pulso, la proteína C reactiva y la calidad de vida. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:194-200. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v83.i3.4873>
93. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. diciembre de 2002;420(6917):868-74. <https://doi.org/10.1038/nature01323>
94. Yoshizaki K. Pathogenic Role of IL-6 Combined with TNF- α or IL-1 in the Induction of Acute Phase Proteins SAA and CRP in Chronic Inflammatory Diseases. En: Wallach D, Kovalenko A, Feldmann M, editores. *Advances in TNF Family Research* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011 141-50. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 691). https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6612-4_15
95. Arévalo-Lorido JC. Clinical relevance for lowering C-reactive protein with statins. *Ann Med* 2016;48:516-24. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1197413>
96. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22. <https://doi.org/10.1001/jama.279.20.1615>
97. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:19519-65. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106283442601>
98. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)
99. Soedamah-Muthu SS, Livingstone SJ, Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Hitman GA, Neil HAW, et al. Effect of atorvastatin on C-reactive protein and benefits for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: analyses from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Trial. *Diabetologia* 2015;58:1494-502. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3586-8>
100. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0)
101. Sever PS, Poulter NR, Chang CL, Hingorani A, Thom SA, Hughes AD, et al. Evaluation of C-reactive protein prior to and on-treatment as a predictor of benefit from atorvastatin: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2012;33:486-94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr262>
102. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>
103. Tobaru T, Seki A, Asano R, Sumiyoshi T, Hagiwara N. Lipid-lowering and anti-inflammatory effect of ezetimibe in hyperlipidemic patients with coronary artery disease. *Heart Vessels* 2013;28:39-45. <https://doi.org/10.1007/s00380-012-0243-8>
104. Ruscica M, Ferri N, Corsini A, Sirtori CR. PCSK9 antagonists and inflammation. *Atherosclerosis* 2018;268:235-6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.022>
105. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet Lond Engl*. 2009;373:1175-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60447-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60447-5)
106. Berkley A, Ferro A. Changes in C-reactive protein in response to anti-inflammatory therapy as a predictor of cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis* 2020;9:2048004020929235. <https://doi.org/10.1177/2048004020929235>
107. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
108. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10118):319-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32814-3)
109. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J* 2018;39:3499-507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>
110. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Koenig W, Libby P, Everett BM, et al. Inhibition of Interleukin-1 β by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2405-14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.490>
111. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010;49:295-307. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep366>
112. Xie F, Chen L, Yun H, Levitan EB, Curtis JR. Benefits of Methotrexate Use on Cardiovascular Disease Risk Among Rheumatoid Arthritis Patients Initiating Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol* de 2021;48:804-12. <https://doi.org/10.3899/jrheum.191326>
113. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019;38:752-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798>

114. Martínez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis* 2018;269:262-71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027>
115. Buckley LF, Libby P. Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activity in Acute Myocardial Infarction: A Review of Pharmacologic Agents and Clinical Outcomes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019;74:297-305. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000701>
116. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
117. Bouabdallaoui N, Tardif J-C, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J* 2020;41:4092-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659>
118. Masson W, Lobo M, Molinero G, Masson G, Lavalle-Cobo A. Role of Colchicine in Stroke Prevention: An Updated Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104756. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104756>
119. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>
120. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
121. Samuel M, Tardif J-C, Bouabdallaoui N, Khairy P, Dubé M-P, Blondeau L, et al. Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Can J Cardiol* 2021;37:776-85. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.10.006>
122. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2021;ehab115. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab115>
123. Xia M, Yang X, Qian C. Meta-analysis Evaluating the Utility of Colchicine in Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2021;140:33-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.043>
124. Diaz-Arocutipa C, Benites-Meza JK, Chambergo-Michilot D, Barboza JJ, Pasupuleti V, Bueno H, et al. Efficacy and Safety of Colchicine in Post-acute Myocardial Infarction Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:676771. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.676771>
125. D'Amario D, Cappetta D, Cappannoli L, Princi G, Migliaro S, Diana G, et al. Colchicine in ischemic heart disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Res Cardiol [Internet]*. 2021; <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01828-9>
126. Nidorf SM, Thompson PL. Why Colchicine Should Be Considered for Secondary Prevention of Atherosclerosis: An Overview. *Clin Ther* 2019;41:41-8. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.11.016>
127. Tardif J-C, McMurray JJ, Klug E, Small R, Schumi J, Choi J, et al. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:1761-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60763-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60763-1)
128. Nicholls SJ, Kastelein JJP, Schwartz GG, Bash D, Rosenson RS, Cavender MA, et al. Varespladib and Cardiovascular Events in Patients With an Acute Coronary Syndrome: The VISTA-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;311:252. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282836>
129. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Steen DP, Lukas MA, Tarka E, et al. Effect of Darapladib on Major Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome: The SOLID-TIMI 52 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;312:1006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.11061>
130. Tardif J-C, Tanguay J-F, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Grégoire JC, et al. Effects of the P-Selectin Antagonist Inlacumab on Myocardial Damage After Percutaneous Coronary Intervention for Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2048-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.003>
131. Abbate A, Van Tassel BW, Biondi-Zoccai G, Kontos MC, Grizzard JD, Spillman DW, et al. Effects of Interleukin-1 Blockade With Anakinra on Adverse Cardiac Remodeling and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) Pilot Study]. *Am J Cardiol* 2013;111:1394-400. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.287>
132. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, Aylward PE, Bonaca MP, Budaj A, et al. Effect of Losmapimod on Cardiovascular Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:1591. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3609>
133. Lorenzatti AJ. Anti-inflammatory treatment and cardiovascular outcomes: results of clinical trials. *Eur Cardiol Rev* 2021;16:e15 <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.51>
134. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00520-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00520-1)
135. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, Ueland T, Broch K, Holte E, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J* 2016;37:2406-13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw171>
136. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, Tøllefsen IM, Bendz B, et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1845-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.049>
137. Klein AL, Imazio M, Cremer P, Brucato A, Abbate A, Fang F, et al. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med* 2021;384:31-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027892>
138. Libby P, Rocha VZ. All roads lead to IL-6: A central hub of cardiometabolic signaling. *Int J Cardiol* 2018;259:213-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.062>
139. Ma J, Chen X. Anti-inflammatory Therapy for Coronary Atherosclerotic Heart Disease: Unanswered Questions Behind Existing Successes. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:631398. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.631398>
140. Rothman AM, MacFadyen J, Thuren T, Webb A, Harrison DG, Guzik TJ, et al. Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Blood Pressure, Incident Hypertension, and Residual Inflammatory Risk: A Secondary Analysis of CANTOS. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2020;75:477-82. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642>
141. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012;379(9822):1214-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60110-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60110-X)

13. ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA Y ANTICOAGULACIÓN EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Coordinador: Juan Pablo Costabel^{MTSAC}

Grupo de redacción: Alan Sigal, Gastón Procopio, Rodrigo Ocampos

Entendiendo que la trombosis es parte del proceso final que lleva a los eventos cardiovasculares, los antitrombóticos se han convertido en uno de los focos de estudio para su prevención.

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico, conocido universalmente como aspirina (AAS), es el agente antiplaquetario más utilizado en el mundo y ha representado durante mucho tiempo la piedra angular del tratamiento farmacológico para la prevención de complicaciones aterotrombóticas asociadas con la enfermedad cardiovascular. Aunque los beneficios de la aspirina en prevención secundaria están bastante claros, su papel en la prevención primaria es un asunto controvertido.

Diversos ensayos realizados hace más de 2 décadas, durante un momento en el que otras medidas de prevención primaria no se utilizaban como lo hacen hoy, concluyeron que el AAS podría reducir el infarto de miocardio (IM) y el accidente cerebrovascular (ACV) a expensas de un aumento del sangrado, sin efecto sobre la mortalidad. Estos hallazgos derivaron en un amplio uso de AAS para prevención primaria. Sin embargo, los resultados de ensayos contemporáneos han llevado a reconsiderar el valor del AAS para la prevención primaria.

El metanálisis publicado por el Antithrombotic Trialists Group, (1) reunió 6 ensayos aleatorizados en prevención primaria, totalizando 95.000 pacientes de bajo riesgo cardiovascular. La tasa de eventos cardiovasculares fue baja; se observó una reducción relativa del riesgo estadísticamente significativa de 12%, y absoluta del 0,06% anual (0,51% en aspirina vs. 0,57% en placebo), principalmente a expensas de una reducción de infarto no fatal. Este beneficio se vio contrabalanceado por un aumento significativo de los sangrados gastrointestinales y extracraniales mayores: de 0,1% a 0,07%. Varios otros metanálisis informaron similares reducciones del riesgo relativo y absoluto en la combinación de eventos cardiovasculares, principalmente impulsados por una reducción del IM (desde el 13 hasta un 22% de reducción relativa) y, en menor medida, en accidente cerebrovascular (reducción relativa del 5 al 14%). La mortalidad por todas las causas se redujo solo en unos pocos metanálisis y de un modo modesto (reducción relativa del 6%).

En 2018 se publicaron 3 ensayos clínicos aleatorizados en diferentes poblaciones dentro del espectro de la prevención primaria, dirigidos a evaluar si algún subgrupo podría obtener beneficio neto del tratamiento preventivo con aspirina.

El estudio ARRIVE (2) fue un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, realizado en hombres mayores de 55 años con al menos 2 factores de riesgo adicionales, y en mujeres mayores de 60 años con al menos 3 factores de riesgo adicionales. Los factores de riesgo contemplados fueron: colesterol total >200 mg/dL en hombres, o >240 mg/dL en mujeres; LDL >130 mg/dL en hombres, >160 mg/dL en mujeres; tabaquismo en los últimos 12 meses; HDL <40 mg/d; hipertensión arterial (TAS >140 mm Hg) o en tratamiento con antihipertensivos; antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular. Fueron aleatorizados 12.546 pacientes. Se buscó conformar así un grupo con moderado riesgo cardiovascular, en prevención primaria, excluyendo a los pacientes con eventos cardiovasculares previos, así como a aquellos con alto riesgo de sangrado, sobre todo gastrointestinal. Como dato relevante se excluyeron pacientes con diagnóstico de diabetes, dado que son considerados de mayor riesgo cardiovascular. El punto final primario combinado (PFC), compuesto de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y ACV, debió ser modificado debido a la baja tasa de eventos experimentados. Se agregó angina inestable y accidente isquémico transitorio. A su vez, se extendió el seguimiento del estudio. El uso de aspirina no redujo la incidencia del PFC (4,29% en grupo AAS vs. 4,48% grupo placebo; HR 0,96; IC 95%: 0,81-1,13; p = 0,6). Ningún componente individual del PFC presentó diferencias. El sangrado gastrointestinal se vio aumentado en el grupo aspirina (0,97% vs. 0,46%; HR 2,11; IC 95%: 1,36-3,28; p <0,05). La baja tasa de eventos evidenciados habla de que el grupo de pacientes finalmente incluido constituía un grupo de bajo, más que moderado, riesgo cardiovascular.

El estudio ASCEND (3) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, diseñado para evaluar el efecto de aspirina vs. placebo en 15.480 pacientes diabéticos mayores de 40 años en prevención primaria. Al igual que en el ARRIVE, el PFC de muerte vascular, infarto de miocardio y ACV no hemorrágico, debió ser modificado por la menor tasa de eventos observados. Se agregó el evento de accidente isquémico transitorio (AIT), se extendió la duración del seguimiento y aumentó el número de pacientes incluidos. La edad media de la población incluida fue de 63 años y el tiempo medio de seguimiento de 7,4 años. La aspirina redujo la incidencia del PFC (8,5% vs. 9,6%; HR 0,88; IC 95%: 0,79-0,97; p = 0,01). Pero no redujo la incidencia de muerte cardiovascular o muerte por cualquier causa. Los sangrados mayores, que incluyeron hemorragia intracraneal, sangrado intraocular y gastrointestinal, entre otros, se vieron aumentados (4,1% vs. 3,2%; HR 1,29; IC 95%: 1,09-1,52; p = 0,003), con

predominio de un aumento en los sangrados gastrointestinales. El número necesario para tratar a fin de prevenir un evento cardiovascular fue de 91 pacientes.

El estudio ASPREE (4) fue un ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego, que comparaba aspirina vs. placebo en pacientes mayores de 70 años en prevención primaria, para la prevención de un PFC de muerte, demencia o discapacidad física permanente. Más de 19.000 pacientes participaron del estudio, y no se evidenciaron diferencias en el PFC. Tampoco hubo diferencias en el combinado de eventos cardiovasculares, incluyendo muerte cardiovascular, infarto de miocardio y ACV. El riesgo de sangrado mayor se vio aumentado por aspirina (3,8% vs. 2,8%, HR 1,38; IC 95%: 1,18-1,62; $p < 0,001$), a expensas de un aumento de sangrados gastrointestinales y en este caso también los intracraneales. La mortalidad total fue llamativamente mayor en el grupo aspirina, con un HR de 1,14, aparentemente vinculado a un aumento de los eventos no cardiovasculares como el cáncer.

Uno de los problemas en común que han tenido los trabajos que evalúan la utilización de AAS en prevención primaria es la diferencia entre el riesgo cardiovascular predicho y el real con una fuerte sobreestimación. Sin embargo, un metanálisis reciente mostró ausencia de beneficio clínico neto, independientemente del riesgo cardiovascular real basal de las poblaciones incluidas en estos trabajos. (5) En esta línea, el uso de nuevas herramientas de valoración del riesgo podría colaborar para seleccionar los pacientes que se beneficien de su utilización. Ezimamaka Ajufo y cols. mostraron que un puntaje (*score*) de calcio (CAC) más alto se asoció tanto con el riesgo de eventos isquémicos como con episodios hemorrágicos, con una asociación más fuerte por los isquémicos. (6). Una puntuación CAC alta identifica a las personas que se estima que obtienen un beneficio neto de la terapia con aspirina en prevención primaria de aquellas que no lo harían. En el estudio MESA, que incluyó 6470 pacientes en prevención primaria, se evaluó el puntaje de calcio para la indicación de AAS y se evidenció que valores ≥ 100 y ≥ 400 permiten identificar subgrupos de pacientes en quienes el número necesario para tratar a 5 años es menor que el número necesario para dañar a 5 años. (7)

Un trabajo generado por Rothwell y cols. sugirió que la eficacia de ASA puede ser modulada por el peso del paciente. (8) Según el análisis, las dosis bajas de aspirina (75-100 mg) solo fueron eficaces para prevenir eventos vasculares en pacientes que pesaban menos de 70 kg y no tuvieron ningún beneficio en el 80% de los hombres y casi el 50% de todas las mujeres que pesaban 70 kg o más. Por el contrario, las dosis más altas de aspirina solo fueron eficaces en pacientes que pesaban 70 kg o más. Esta hipótesis deberá ser demostrada en estudios prospectivos de grandes dimensiones.

Por otro lado, los estudios que analizan las hemorragias gastrointestinales asociadas a la aspirina muestran que el riesgo aumenta con la dosis utilizada, la edad del paciente, el sexo masculino y el uso concomitante con antiinflamatorios no esteroides (AINE) o anticoagulantes. El tratamiento de *Helicobacter pylori* o el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones impresiona reducir el riesgo.

Gelbenegger y cols. publicaron en 2019 un metanálisis que incluyó trece estudios con un total de 164.225 pacientes. Encontraron que no había una disminución en el riesgo de muerte global con el uso de aspirina comparado con placebo en el total de la muestra (RR 0,98; IC 95%: 0,93-1,02 para AAS vs. RR 0,99; IC 95%: 0,90-1,08 para placebo), pero sí en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en un 9% (RR 0,91; IC 95%: 0,86-0,95; IAM 14% y ACV isquémico 10%); todo esto a expensas de un aumento en el riesgo relativo de sangrado del 46% (RR 1,46; IC 95%: 1,30-1,64). (9) Se halló una interacción para el efecto de la aspirina en tres subgrupos de individuos. En primer lugar, en pacientes en tratamiento con estatinas, la aspirina se asoció con una reducción de riesgo relativo del 12% de MACE (RR 0,88; IC 95%: 0,80-0,96), efecto que no se sostuvo en el grupo sin estatinas (RR 0,94; IC 95%: 0,83-1,08). Esto podría ser resultado de que, quienes requieren estatinas poseen un mayor riesgo cardiovascular y, en consecuencia, mayor beneficio. Otras posibles explicaciones están relacionadas con las interacciones existentes entre las estatinas y la activación plaquetaria, así como también entre ambos fármacos. (10,11) El segundo subanálisis fue realizado en relación con el hábito tabáquico. En los no fumadores, la aspirina se asoció con una RRR del 10% de MACE (RR 0,90; IC 95%: 0,82-0,99), y este efecto no estuvo presente en los fumadores (RR 1,11; IC 95%: 0,96-1,28). El tabaquismo se ha relacionado con una atenuación del efecto antiplaquetario de la aspirina y podría constituir el motivo de estos hallazgos. (12) Por último, en hombres, el uso de aspirina derivó en una RRR del 11% de MACE (RR 0,89; IC 95%: 0,83-0,95), mientras que en mujeres la reducción fue no significativa (RR 0,95; IC 95%: 0,88-1,02). En este punto también se observaron diferencias cualitativas en cuanto a la reducción de eventos. En hombres se observó una disminución del MACE y del infarto agudo de miocardio. En mujeres, en cambio, se observó una reducción aislada de accidente cerebrovascular isquémico. Cabe mencionar que estos subanálisis, si bien despiertan interés, no tienen, al momento, implicancias en la toma de decisiones. En el metanálisis realizado por Seidu y cols. se comparó el uso de AAS en prevención primaria en pacientes con diabetes. En él se evidenció una reducción del 11% en el MACE (RR 0,89; IC 95%: 0,83-0,95) con un número necesario de pacientes para tratar (NNT) de 95 a 5 años, llamativamente sin aumento de los eventos hemorrágicos. (13) Los hallazgos en fumadores y mujeres fueron coincidentes con los informados por Gelbenegger y cols.

En resumen, estos trabajos apoyan la conducta de no utilizar AAS de forma rutinaria en todos los pacientes, especialmente en aquellos mayores de 70 años o con alto riesgo hemorrágico. En los pacientes que poseen alto riesgo isquémico, y bajo riesgo hemorrágico, podría ser razonable indicar aspirina en prevención primaria.

Clopidogrel en prevención primaria

La evidencia para la utilización de este inhibidor P2Y12 en prevención primaria es muy escasa. El estudio CHARISMA incluyó pacientes en prevención secundaria y primaria con alto riesgo de eventos, y los aleatorizó a aspirina sola o aspirina más clopidogrel. (14) El estudio no demostró diferencias en el punto final primario isquémico, pero sí en el secundario, que agregó hospitalizaciones por evento isquémico. Los cuadros hemorrágicos aumentaron significativamente.

Anticoagulación en prevención primaria

Los antagonistas de la vitamina K en dosis de anticoagulación han demostrado reducir la ocurrencia de eventos cardiovasculares a expensas de un significativo aumento de los eventos hemorrágicos. Los estudios han incluido pacientes en prevención secundaria, sin contar con información en pacientes sin enfermedad establecida. Se mostró, en los estudios ASPECT-2 y WARIS, que la warfarina sola o asociada a la aspirina fue superior a la aspirina sola en la reducción de las tasas de eventos isquémicos y muerte en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) reciente. Sin embargo, este beneficio de la warfarina se produjo a expensas de un aumento de las hemorragias mayores, incluida la hemorragia intracraneal. (15,16)

El uso de anticoagulantes orales directos en dosis bajas ha demostrado reducir eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. (17) El estudio COMPASS mostró que la combinación de aspirina con rivaroxabán en dosis de 2,5 mg dos veces por día redujo la ocurrencia de eventos isquémicos a expensas de un aumento de los eventos hemorrágicos no fatales. Sin embargo, no hay hasta el momento ensayos que evalúen su uso en pacientes en prevención primaria, por lo que no se cuenta con evidencia para justificar una recomendación a favor o en contra en este escenario.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– No se recomienda el uso rutinario de aspirina en prevención primaria.	III	A
– En pacientes de entre 40-70 años de alto riesgo isquémico, con bajo riesgo hemorrágico, podría considerarse el uso de aspirina.	IIb	A
– En los individuos con las características citadas en el punto anterior podría considerarse la búsqueda de ateromatosis subclínica para la selección de pacientes.	IIb	C
– En pacientes que requieren anticoagulación por otras patologías no se recomienda el uso concomitante de aspirina en prevención primaria.	III	A
– No se recomienda el uso de aspirina en prevención primaria en pacientes con alto riesgo hemorrágico.	III	A
– En prevención primaria no se recomienda el uso de anticoagulación en ninguna dosis ni forma.	III	C
– No se recomienda el uso de clopidogrel en prevención primaria.	III	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
2. JM Graziano, C Brotons, R Coppolletchia, C Cricelli, H Darius, PB Gorelick, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X)
3. The ASCEND Study collaborative group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
4. McNeill JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379:1519-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803955>
5. Masson G, Lobo ML, Masson W, Molinero G. Aspirin in primary prevention. Meta-analysis stratified by baseline cardiovascular risk. *Arch Cardiol Mex* 2020;90:293-9. <https://doi.org/10.24875/ACME.M20000129>
6. Ajufo E, Ayers CR, Vigen R, Joshi PH, Rohatgi A, de Lemos JA, et al. Khera. Value of Coronary Artery Calcium Scanning in Association With the Net Benefit of Aspirin in Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2021;6:179-87. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4939>
7. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: the MESA study (Multi-Ethnic study of atherosclerosis). *Circulation* 2020;141:1541-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010>

8. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JF, Roncaglioni MC, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392:387-99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31133-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31133-4)
9. Gelbenegger G, Postula M, Pecan L, Halvorsen S, Lesiak M, Shorgenhofer C, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Medicine* 2019;17:198. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1428-0>
10. Larsen SB, Grove EL, Neergaard-Petersen S, Wurtz M, Hvas AM, Kristensen SD. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One* 2015;10(5):e0126767. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126767>
11. Nenna A, Nappi F, Lusini M, Satriano UM, Schiliro D, Spadaccio C, Chello M. Effect of Statins on Platelet Activation and Function: From Molecular Pathways to Clinical Effects. *Biomed Res Int.* 2021 23;2021:6661847. <https://doi.org/10.1155/2021/6661847>
12. Postula M, Rosiak M, Kaplon-Cieslicka A, Kondracka A, Trzepla E, et al. Do statins influence platelet reactivity on acetylsalicylic acid therapy in patients with type 2 diabetes? *Cardiol J* 2012;19:494-500. <https://doi.org/10.5603/CJ.2012.0090>
13. Seidu S, Kunutsor S, Sesso H, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0875-4>
14. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989>
15. Van Es RF, Jonker JC, Verheugt WA, Deckers JA, Grobbee DE, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9327):109-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09409-6)
16. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, Aspirin, or Both after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496>
17. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart G, Shestakovska O. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>

14. INMUNIZACIONES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Coordinador: Sebastián García-Zamora

Grupo de redacción: José M. Picco, María Gabriela Matta^{MTSAC}, Ricardo Villarreal^{IMTSAC}, Ricardo León de la Fuente, Juan José Herrera-Paz

INTRODUCCIÓN

Las infecciones y los eventos cardiovasculares han ocupado las principales causas de muerte en adultos de todo el mundo desde hace siglos; recién en los últimos años se observó que existe una vinculación entre ambos. (1,2) Así, las infecciones en general, y las respiratorias en particular, son capaces de precipitar la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores. (1,2)

Desde mediados de los años '80 comenzó a vincularse la ocurrencia de eventos tromboticos agudos, tanto síndromes coronarios agudos (SCA) (3,4) como accidentes cerebrovasculares (ACV) con el padecimiento de infecciones en general, y especialmente aquellas relacionadas con el tracto respiratorio. Las vacunas ocupan un lugar central dentro de la estrategia de prevención de infecciones respiratorias, especialmente en población vulnerable, ya que son capaces de interrumpir su ciclo de transmisión. A pesar de disponer de uno de los programas de vacunación más completos del mundo, la cobertura de vacunas en los adultos en la Argentina dista de ser la adecuada. Según la 3.ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo,(5) entre adultos con indicación de vacunación, solamente 51,6% habían sido inmunizados contra influenza, 16,2% contra neumococo, 49,8% para tétanos y 21,7% para hepatitis B. Asimismo, el 70,8% de los encuestados manifestó que las fuentes de información sobre vacunación habían sido los medios de comunicación y solo el 27,9% recibió esta información por parte del personal de la salud.(6)

Los pacientes con patología cardiovascular frecuentemente deben ser sometidos a procedimientos invasivos, lo cual requiere una adecuada inmunización contra el tétanos. En la práctica cotidiana muchas veces esta intervención es subutilizada, sobreutilizada o implementada de forma errónea, con las implicancias que esto supone.

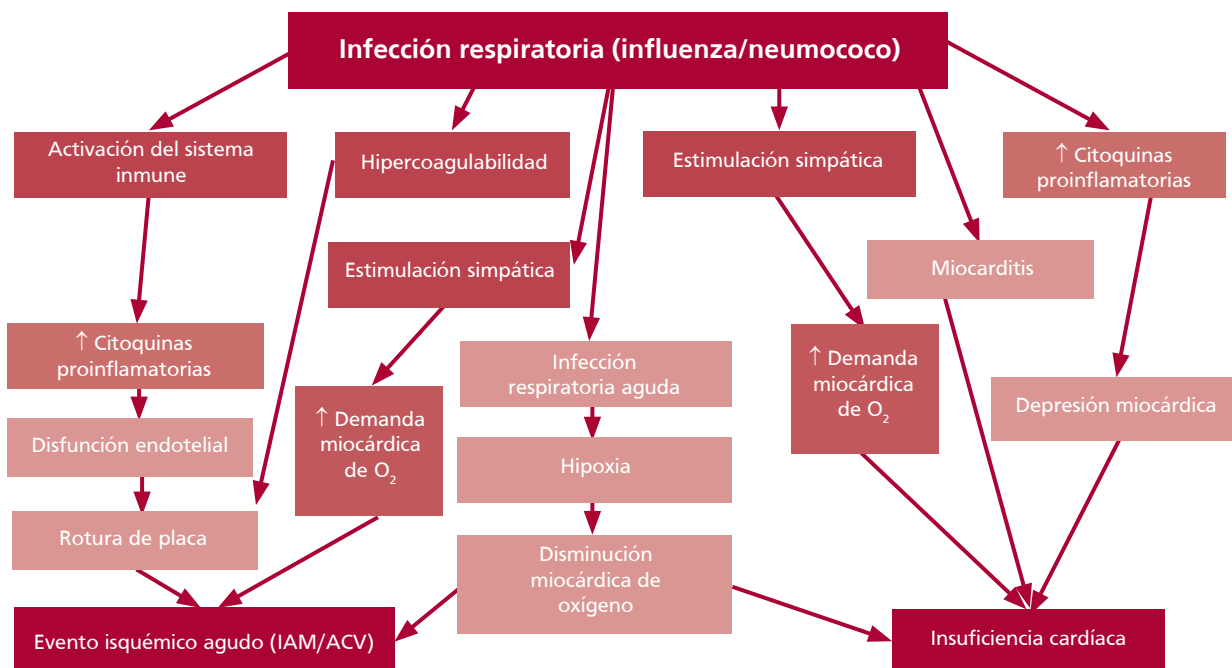
Debido a lo antes expuesto resulta primordial que los cardiólogos intervengamos activamente en la inmunización de nuestros pacientes, como parte fundamental de una prevención cardiovascular integral.

IMPACTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS EN LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Las infecciones respiratorias y los SCA cumplen con la condición de estacionalidad, ya que se caracterizan por picos durante el periodo invernal. (7,8) Hasta un tercio de los SCA están precedidos por síntomas respiratorios. (2,3,9,10) Varios estudios retrospectivos bien diseñados hallaron un incremento en el riesgo de SCA de 2 a 3 veces dentro de las dos primeras semanas, después de una infección respiratoria aguda. (1,2,9) Este riesgo es más elevado durante los primeros tres días luego de la infección, y disminuye paulatinamente con el tiempo. (1,2)

Por su parte, las infecciones neumocócicas constituyen la primera causa de muerte en el mundo debido a enfermedades prevenibles por vacunas. (11) Si bien tiene tratamiento antibiótico específico, su letalidad no ha variado en los últimos 50 años. (11)

Los mecanismos subyacentes que gatillan eventos cardiovasculares (CV) en pacientes con infecciones respiratorias son diversos e incluyen un incremento en la actividad inflamatoria sistémica y coronaria que genera condiciones protrombóticas, aumento del estrés biomecánico en las arterias coronarias, variaciones en el tono arterial, alteración de la homeostasis y del balance metabólico miocárdico. (12) (Figura 1).



IAM: infarto agudo de miocardio, ACV: accidente cerebrovascular.

Fig. 1. Mecanismos fisiopatológicos del aumento del desarrollo de eventos isquémicos agudos e insuficiencia cardíaca en pacientes con infecciones respiratorias

Durante las epidemias de influenza o gripe (que, en el hemisferio sur, suelen ocurrir entre los meses de junio y noviembre) se producen numerosas muertes y complicaciones cardiovasculares en poblaciones vulnerables. La respuesta del huésped ante una infección aguda puede desencadenar o facilitar un evento CV debido a un proceso de inflamación generalizado y también local sobre el árbol coronario y las lesiones ateroscleróticas pre-existentes. (12,13)

Así, numerosas revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre infecciones respiratorias (ya sea cuadros de influenza o neumonía neumocócica) y la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), ACV y muerte CV. (12-15)

Si bien la neumonía neumocócica tiene un patrón estacional similar al de la gripe, algunos datos locales sugieren que solo el 38% de ellas ocurrieron en la época invernal en una ciudad de la Argentina.(16) Asimismo se ha postulado que la incorporación de la vacuna con las recomendaciones actuales ha provocado una disminución de las infecciones neumocócicas especialmente por los agentes contenidos en las vacunas. (17)

En lo que a insuficiencia cardíaca crónica (ICC) respecta, las infecciones respiratorias tienen una doble vinculación con esta entidad. Por un lado, son responsables de un número considerable de descompensaciones, las cuales se asocian a elevada morbimortalidad.(18) Por otro lado, a medida que progresa la enfermedad, los individuos se vuelven más propensos a las infecciones. (19)

VACUNA CONTRA EL VIRUS DE INFLUENZA (GRIPE)

La vacunación antigripal debe ser oportuna; si bien idealmente se promueve su aplicación en la época otoñal (antes del comienzo del invierno, etapa de mayor circulación del virus *Influenza*) los **individuos de riesgo deben recibirla en cualquier momento del año, siempre que esté circulando el virus de la gripe**. La vacunación deberá continuar luego, según las recomendaciones vigentes.

Esta vacuna ha demostrado ser eficaz para reducir los eventos isquémicos y el desarrollo/empeoramiento de ICC. (20) Un **metanálisis** de 5 estudios aleatorizados. (21) encontró un **36% de reducción de riesgo relativo (RR) de eventos cardiovasculares mayores en aquellos pacientes con enfermedad coronaria que recibieron la vacuna antigripal**, comparados con los controles (RR 0,64; IC 95%: 0,48 - 0,86, p = 0,003). Este efecto fue aún más evidente en los pacientes con historia de SCA, con una reducción significativa del RR de eventos cardiovasculares mayores, comparados con los pacientes con enfermedad coronaria estable (RR 0,45; IC 95%: 0,32 - 0,63, p <0,01). (21)

Recientemente se conocieron los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego, que aleatorizó a individuos dentro de las 72 horas de un infarto (con elevación del segmento ST o sin ella) o un síndrome coronario agudo de alto riesgo, a recibir vacuna antigripal o placebo. (22) Al cabo de un año de seguimiento, el grupo de participantes que recibieron vacuna antigripal presentaron una menor mortalidad total (HR 0,59; IC 95%: 0,39-0,89, p = 0,01), mortalidad cardiovascular (HR 0,59; IC 95%: 0,39-0,90, p = 0,014) mostrando una tendencia no significativa en la reducción de IAM y trombosis del *stent*.

En cuanto a ICC, un registro inglés en 52.202 pacientes con ICC seguidos entre los años 1990 y 2013 encontró que la vacuna para gripe (influenza) se asoció con menor tasa de hospitalizaciones debido a causas cardiovasculares (RR 0,73; IC 95%: 0,77-0,90, p <0,05) con un efecto más modesto para hospitalización debido a infecciones respiratorias (RR 0,83; IC 95%: 0,77-0,90, p <0,05). (23) Esta observación se ha repetido en otros registros(24) y en estudios con diferentes diseños. (25,26)

Cualquier persona a partir de los 6 meses de vida puede recibir la vacuna antigripal. Actualmente se recomienda administrarla a todos los adultos mayores de 65 años, así como también a los **individuos menores que posean al menos un factor de riesgo**: enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (tanto oncohematológicas como otras), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), utilización de medicación inmunosupresora o corticoides en altas dosis (por más de 14 días), **embarazadas en cualquier trimestre de la gestación y puérperas hasta el egreso de la maternidad (máximo 10 días)**, obesos con índice de masa corporal >40 kg/m², diabéticos, pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis o con probabilidad de ingresar en diálisis en los siguientes seis meses, entre los principales. (27) Los eventos adversos son poco frecuentes, estimándose que ocurren en menos del 15% de los sujetos vacunados. En su mayoría son leves y pueden ser locales (como dolor, induración o eritema) o generales (principalmente fiebre, malestar y mialgia), los cuales resuelven en pocos días y generalmente no requieren conductas adicionales.

La vacuna se encuentra contraindicada en los siguientes escenarios:

- antecedentes de **reacción alérgica grave (anafilaxia) posterior a una dosis previa** de la vacuna (véase definición de Anafilaxia en el apartado de conceptos generales). La sospecha de **alergia al huevo no es una contraindicación para la vacunación** (véase Consenso de Inmunizaciones en Adultos con Cardiopatías SAC).
- antecedentes de **reacción alérgica grave (anafilaxia) a algún componente de la vacuna**, especialmente la proteína del huevo.
- antecedente de **síndrome de Guillain-Barré** que se haya presentado **dentro de las seis semanas luego de recibir una dosis de vacuna influenza y habiéndose descartado otras causas**.

Se debe tener precaución ante enfermedades agudas graves con fiebre, y postergar la vacunación hasta la resolución de la fiebre. Sin embargo, los **cuadros agudos benignos**, como rinitis, tos, catarro o diarrea **NO requieren que se postergue la vacunación**. (28)

La vacuna antigripal se **puede administrar simultáneamente con otras vacunas** (p. ej., vacuna antineumocócica, con la que comparte indicaciones), pero deben ser aplicadas en sitios diferentes. Esto aplica también a las diferentes vacunas disponibles contra COVID-19 al momento de la elaboración del presente documento. La seroprotección se obtiene de 2 a 3 semanas luego de su administración (debido a lo cual se recomienda administrarla al comienzo del otoño).

La inmunidad conferida por la vacuna es variable de acuerdo con cada individuo, pero suele durar de 6 a 12 meses, y por ello resulta fundamental la vacunación anual en sujetos con indicación de recibirla.

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA

La enfermedad neumocócica posee una distribución bimodal, pues afecta principalmente a niños pequeños y adultos mayores: los primeros por inmadurez del sistema inmunitario y los segundos por el fenómeno de inmunosenescencia. (29)

La mayor evidencia con respecto al impacto del uso de la vacuna proviene del ensayo clínico conocido con el acrónimo CAPiTA,(30) el cual fue aleatorizado y doble ciego e incluyó 84.496 adultos mayores de 65 años a recibir vacuna conjugada 13 valente o placebo, con un seguimiento medio de 3,97 años. La vacuna se asoció a una reducción del riesgo de neumonía neumocócica (OR 0,55; IC 95%: 0,39- 0,77, p = 0,0006), a infecciones de cualquier tipo por cepas de neumococo cubiertas por la vacuna y a infecciones invasivas por este agente causal (OR 0,48; IC 95%: 0,31- 0,76, p = 0,002). Sin embargo, no se pudieron demostrar cambios en la mortalidad total. Un reciente metanálisis incluyó 5 estudios con 163.756 participantes y encontró que, entre adultos con enfermedad cardiovascular establecida, o alto riesgo cardiovascular, la vacunación antineumocócica se asoció con reducción de la mortalidad (HR 0,78; IC 95%: 0,73-0,83, p <0,01), mostrando los estudios baja heterogeneidad (I2 = 32%). (31)

Al igual que para la vacuna contra la influenza existen múltiples entidades y comorbilidades que aumentan el riesgo de infección por neumococo y que constituyen una indicación formal para la vacunación. Esquemáticamente podríamos resumir las indicaciones en forma similar a la vacunación contra influenza: 1) adultos mayores de 65 años; 2) **individuos con edades intermedias (entre 5 y 64 años) cuando posean al menos un factor de riesgo**. Los grupos considerados de riesgo (por presentar patologías crónicas) son: pacientes con enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas, diabetes mellitus, insuficiencia renal y hepática crónica, alcoholismo, antecedentes de enfermedad neumocócica invasiva, tabaquismo activo con al menos 15 paquetes/año o exabajaquistas de al menos 10 paquetes/año, si abandonaron hace menos de 10 años, (32,33) entre los principales. (34,35) Los grupos de alto riesgo son: pacientes que utilizan medicación inmunosupresora o corticoides en altas dosis por más de 14 días (incluyendo a pacientes **trasplantados cardíacos**), infección por el virus de la Inmunodeficiencia humana, inmunodeficiencias congénitas, síndrome nefrótico, enfermedades neoplásicas (especialmente leucemia, linfoma, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin), trasplante de órgano sólido o hematológico, asplenia funcional o anatómica, anemia de células falciformes, implante coclear y fístula de líquido cefalorraquídeo.

Vacunas disponibles y esquema de vacunación:

Las vacunas antineumocócicas disponibles comercialmente en el país son de dos tipos:

Vacuna polisacárida de 23 serotipos (VPN23).

Vacuna conjugada de 13 serotipos (VCN13).

Si bien hay diferencias en la inmunogenicidad de ambas vacunas, varios estudios han demostrado que la utilización de ambas es superior al empleo de cada una por separado (en términos de inmunogenicidad). (36,37) Sin embargo, no hay hasta la fecha estudios que hayan demostrado superioridad clínica en puntos finales,(38) aunque es lógico suponer que aportará beneficio a las poblaciones de riesgo. Basado en esto, el esquema actualmente recomendado es administrar una 1.ª dosis de VCN13(30) y luego una 2.ª dosis de VPN23 con un intervalo mínimo de 12 meses luego de la primera. Las personas vacunadas antes de los 65 años (es decir, por factores de riesgo) deben recibir un refuerzo luego de cumplir 65 años, pero respetando el intervalo mínimo de 5 años desde la dosis anterior de VPN23 (Figura 2).

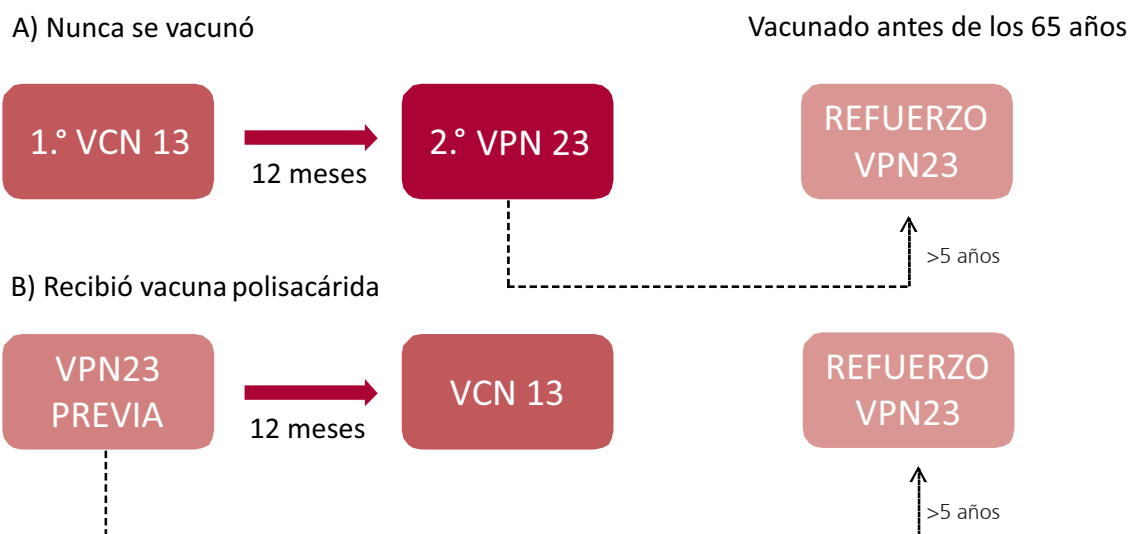


Fig. 2. Esquema de vacunación antineumocócica en pacientes de riesgo.

Una excepción la constituyen los **pacientes trasplantados cardíacos** (y otros inmunocomprometidos de alto riesgo) en quienes se recomienda administrar VCN13 y luego una dosis de VPN23, al menos 8 semanas posterior a la primera. Después de ello se recomienda administrar una nueva dosis de VPN23 luego de 5 años y, en caso de haber recibido el refuerzo antes de los 65 años, administrar un nuevo refuerzo pasada dicha edad (Figura 3). (39)

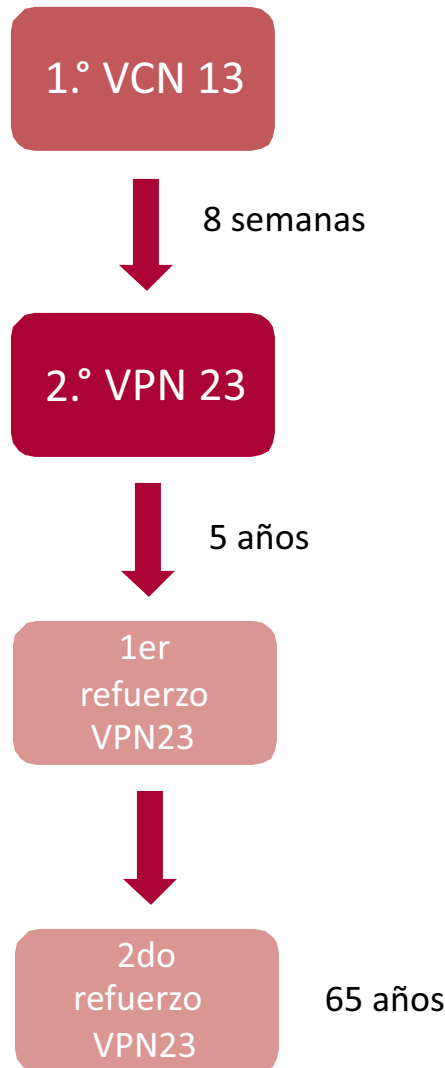


Fig. 3. Esquema de vacunación antineumocócica en **pacientes de alto riesgo**

Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó la vacuna conjugada antineumocócica 20-valente (PREVNAR 20). (49) Si bien aún se encuentran en marcha los estudios en fase 3 de esta nueva formulación, que incluye los serotipos de la VCN13 y la mayoría de los de la VPN23, los resultados en fase 2 resultaron muy promisorios. (41) La vacuna ha sido aprobada en mayores de 18 años y fue comparada con la VCN13 y la VPN23 demostrando inmunidad y seguridad comparable con ambas (aunque los estudios no se encuentran aún publicados). La ventaja que presentaría esta nueva formulación es que requerirá una sola dosis. Si bien las recomendaciones sobre su uso aún no han sido emitidas por Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), es probable que sean actualizadas en breve tiempo.

Ambas vacunas tienen un excelente perfil de seguridad y los eventos adversos vinculados a ellas son poco frecuentes. El evento más constante es la reatogenicidad local, que se observa en alrededor del 30% de los vacunados y no requiere conducta activa. El desarrollo de fiebre es muy infrecuente y se ha estimado que ocurre en menos del 1% de los individuos que reciben la intervención.

La única contraindicación formal de la vacuna es el antecedente de **reacción alérgica grave (anafilaxia) posterior a una dosis previa de esta.**

Se debe tener precaución ante enfermedades agudas graves con fiebre, y postergar la vacunación hasta su resolución. Sin embargo, los **cuadros agudos benignos**, como rinitis, tos, catarro o diarrea **NO requieren que se postergue la vacunación**.

Ambas vacunas contra neumococo (VPN23 y VCN13) **se pueden administrar simultáneamente con otras vacunas** (p. ej., vacuna antigripal, con la que comparte indicaciones), pero deben ser aplicadas en sitios diferentes.

En el caso de que una persona adulta (**mayor de 18 años**) con indicación de vacunación secuencial contra neumococo **haya recibido inicialmente una dosis de vacuna polisacárida (VPN23), deberá esperarse al menos 12 meses para recibir** la vacuna conjugada (VCN13).

ANAFILAXIA

Constituye una reacción alérgica grave, potencialmente mortal, ocasionada por la liberación súbita al torrente sanguíneo de los mediadores presentes en los mastocitos y basófilos (como histamina, triptasa, prostaglandinas, etc.). La mayoría de las veces está mediada por inmunoglobina E (IgE) y se desencadena por el contacto con algún agente externo (p. ej., vacunas, fármacos, picaduras de insectos, etc.) en una persona previamente sensibilizada a estos. (42) En líneas generales una **verdadera reacción anafiláctica debe presentar síntomas graves**, entre ellos: dificultad respiratoria importante (principalmente por angioedema) y/o hipotensión grave y sostenida, los cuales habitualmente requieren una intervención farmacológica para su resolución. (43) Los cuadros de anafilaxia se presentan pocas horas luego del contacto con la sustancia alérgica.

Este es un evento infrecuente en el contexto de la vacunación; así, se estima que la incidencia de anafilaxia es de 1 a 10 por cada 1.000.000 de dosis de vacuna antigripal administrada. (44)

Una reacción anafiláctica verdadera constituye una contraindicación absoluta para volver a recibir dicha vacuna. En cambio, **una reacción cutánea aislada no constituye una contraindicación para administrar cualquier vacuna**.

POBLACIONES ESPECIALES

VACUNACIÓN EN PACIENTES ANTICOAGULADOS

Un importante número de pacientes con cardiopatías se encuentran anticoagulados, lo cual puede generar dudas con respecto a la seguridad de aplicar las vacunas de forma intramuscular o subcutánea, o contraindicarlas.

Desde hace más de dos décadas se dispone de estudios pequeños que sugieren que la administración de vacuna antigripal de forma intramuscular en personas anticoaguladas es segura. (45,46)

Una mención especial merecen los anticoagulantes orales directos (AOD) rivaroxabán, apixabán y dabigatrán. Al momento de elaborar el Consenso no encontramos evidencia directa que guíe su empleo; (47) sin embargo, sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas sugieren que su manejo podría ser más sencillo que el de los antagonistas de la vitamina K (AVK). Un registro alemán con 2179 participantes (76% de los cuales empleaban rivaroxabán) mostró que el empleo de heparina como puente se asoció a mayor riesgo de sangrado; en cambio, la discontinuación transitoria de los AOD por escasos días no se asoció a mayores eventos embólicos ni de sangrado. (48) Debido a esto en personas bajo tratamiento con AOD con bajo riesgo de sangrado sería razonable manejar la vacunación de igual forma que ante el empleo de AVK. En cambio, en personas con alto riesgo de sangrado, se podrían omitir una o más dosis del fármaco y administrar la vacuna en el lapso entre dosis. Un aspecto importante es que **la vida media de los AOD se prolonga con la disminución de la función renal**, especialmente con dabigatrán.

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Vacunar anualmente contra gripe (influenza) a toda persona mayor de 65 años , independientemente de los factores de riesgo (FR) que padezca.	I	A
– Vacunar anualmente contra gripe (influenza) a todo el personal de salud , independientemente de los factores de riesgo (FR) que padezca.	I	B
– Vacunar contra neumococo a toda persona mayor de 65 años independientemente de los FR que padezca	I	B
– Vacunar contra neumococo e influenza (anualmente) a menores de 65 años con al menos un FR de: ICC, SCA dentro de los 5 años previos, diabetes, IRC, EPOC o asma, entre otros.*	I	B
– Vacunar contra neumococo e influenza (anualmente) a menores de 65 años con al menos un FR de: cardiopatías congénitas del adulto (complejas o sin corregir), valvulopatías graves sintomáticas, reemplazo valvular o hipertensión pulmonar grave.	I	C
– Vacunar contra neumococo e influenza (anualmente) a todo individuo trasplantado cardíaco . El esquema de vacuna antineumocócica en estos pacientes incluye un refuerzo adicional de VPN23 luego de, al menos, 8 semanas de la dosis inicial de VCN13, y posteriormente continuar con el esquema habitual.	I	C
– En personas anticoaguladas con AVK se recomienda revisar el estado de anticoagulación antes de la administración de cualquier vacuna.	I	C
– En personas anticoaguladas (AVK o AOD) que deben recibir vacuna antigripal se recomienda emplear la vía intramuscular en la región deltoidea , y realizar hemostasia local (aproximadamente 2 minutos).	I	B
– En personas anticoaguladas (AVK o AOD) que deben recibir otras vacunas (incluyendo dT) se recomienda individualizar la vía de administración de acuerdo con el tamaño de la aguja y la experiencia del operador, haciendo especial énfasis en realizar adecuada hemostasia local (aproximadamente 2 minutos).	I	C
– Vacunar contra neumococo y contra influenza (anualmente) a menores de 65 años con al menos un FR: SCA de más de 5 años revascularizado, o valvulopatías graves asintomáticas, sin disfunción ventricular.	I	B
– Vacunar contra neumococo a sujetos tabaquistas activos de al menos 15 paquetes/año o ex-tabaquistas (mínimo 10 paquetes/año y abandonaron hace < 10 años).	I	B
– En personas anticoaguladas (AVK o AOD) que deben recibir vacuna antineumocócica se sugiere emplear la vía intramuscular en la región deltoidea , a excepción de que el operador se encuentre más entrenado en la vía subcutánea, y realizar hemostasia local (aproximadamente 2 minutos).	I	C
– En personas anticoaguladas con AOD se deberá individualizar el manejo de acuerdo con su riesgo embólico y de sangrado, para decidir si continuar el tratamiento o diferir/discontinuar algunas dosis para la administración de las vacunas.	I	C
– Vacunar contra neumococo e influenza (anualmente) a menores de 65 años con al menos un FR: angina crónica estable sin revascularización, valvulopatías moderadas asintomáticas sin disfunción ventricular, cardiopatías congénitas del adulto simples, corregidas y sin alteraciones estructurales residuales.	IIb	C

FR: factores de riesgo; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; SCA: síndrome coronario agudo; IRC: insuficiencia renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VCN13: vacuna conjugada 13; VPN23: vacuna polisacárida 23; dT: doble adultos; AVK: antagonistas de la vitamina K; AOD: anticoagulantes orales directos.

*Existen más comorbilidades pero, a los fines prácticos del presente consenso, se resaltan las más frecuentes en pacientes con cardiopatías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041747>
2. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 2008;29:96-103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm516>
3. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984;53:481-2. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90016-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90016-X)
4. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90741-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90741-6)
5. Ministerio de Salud A. Tercera encuesta Nacional de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles. Ministerio de Salud de La Nación Argentina - Msal.gov.ar 2015. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt--2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf (accessed March 2019).
6. Vizzotti C, Katz N, Stecher D, Aquino A, Juárez MDV, Uruña A. [Assessment of the use in adults of four vaccines: a population survey in Argentina]. *Medicina* 2018;78:76-82.
7. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 2004;31:4-13.
8. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1226-33. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00098-9)
9. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:1467-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11084-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11084-4)
10. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnachow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>
11. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:142-68.
12. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:83-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70331-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70331-7)
13. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J* 2018;51. <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
14. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:601-10. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70233-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70233-6)
15. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001048. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001048>
16. Gentile JH, Hernandez C, Sparo MD, Rodriguez EM, Ceriani C, Bruggesser F. Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: a Longitudinal Study in 279 Adult Patients from a Single Center. *University of Louisville Journal of Respiratory Infections* 2018;2:47-51. <https://doi.org/10.18297/jri/vol2/iss1/10/>
17. Luna CM, Pulido L, Niederman MS, Casey A, Burgos D, Leiva Agüero SD, et al. Decreased relative risk of pneumococcal pneumonia during the last decade, a nested case-control study. *Pneumonia (Nathan)* 2018;10:9. <https://doi.org/10.1186/s41479-018-0053-6>
18. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-85. <https://doi.org/10.1002/ehf.1813>
19. Ahmed MB, Patel K, Fonarow GC, Morgan CJ, Butler J, Bittner V, et al. Higher risk for incident heart failure and cardiovascular mortality among community-dwelling octogenarians without pneumococcal vaccination. *ESC Heart Fail* 2016;3:11-7. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12056>
20. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25:25-31. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.018>
21. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013;310:1711-20. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279206>
22. Frøbert O, Götberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR, et al. Influenza Vaccination after Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation* 2021. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042>
23. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* 2017;38:326-33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw411>
24. Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, Kolte D, Khera S, Bhatt DL, et al. Effect of Influenza on Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2019;7:112-7. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.011>
25. de Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Hospital I, et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J* 2009;30:209-16. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn498>
26. Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I. Influenza vaccine and survival in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:264-70. <https://doi.org/10.1002/ehf.14>
27. Guía operativa vacunación antigripal 2019. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001437cnt-2019-04_guia-operativa-vacunacion-antigripal.pdf n.d.
28. Guía operativa vacunación antigripal 2019. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001437cnt-2019-04_guia-operativa-vacunacion-antigripal.pdf n.d.
29. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int* 2009;22:1041-50. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>
30. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>

31. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, Borges M, Costa J, Ferreira JJ, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7:97-106. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa030>
32. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421002>
33. Jiménez Ruiz CA, Buljbasich D, Sansores R, Riesco Miranda JA, Guerreros Benavides A, Lunning S, et al. SEPAR-ALAT Consensus Document on Antipneumococcal Vaccination in Smokers. *Arch Bronconeumol* 2015;51:350-4. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.12.003>
34. Vacunación contra neumococo. Estrategia Argentina 2017-2018. Lineamientos técnicos, Ministerio de Salud. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf n.d.
35. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. *Vaccine* 2012;30:4717-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.093>
36. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013;31:3585-93. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.010>
37. Jackson LA, El Sahly HM, George S, Winokur P, Edwards K, Brady RC, et al. Randomized clinical trial of a single versus a double dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 55 through 74 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2018;36:606-14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.061>
38. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:944-7. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6434a4>
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-9. <https://doi.org/10.1111/ajt.12073>
40. Center for Biologics Evaluation, Research. PREVNAR 20 2021. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/prevnar-20> (accessed August 8, 2021).
41. Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1045>. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1045>
42. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:341-84. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.07.019>
43. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>
44. Guía operativa vacunación antigripal 2019. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001437cnt-2019-04_guia-operativa-vacunacion-antigripal.pdf n.d.
45. Delafuente JC, Davis JA, Meuleman JR, Jones RA. Influenza vaccination and warfarin anticoagulation: a comparison of subcutaneous and intramuscular routes of administration in elderly men. *Pharmacotherapy* 1998;18:631-6.
46. Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, Fina F, Vallès J-A, Aragonès R, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disord* 2008;8:1. <https://doi.org/10.1186/1471-2326-8-1>
47. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
48. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy557>

15. ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Coordinación: Laura Brandani^{MTSAC}

Grupo de redacción: Rubén Mayer, Martín Schitter

INTRODUCCIÓN

La prevención y el control de los factores de riesgo son parte esencial de cualquier estrategia dirigida a disminuir la incidencia y gravedad de los eventos cardiovasculares. Nuevos fármacos desarrollados en las últimas décadas han demostrado tener un gran impacto en la disminución de eventos cardiovasculares mayores, de lo cual existe evidencia científica numerosa e incontestable. Sin embargo, tales avances no logran trasladarse a la práctica de la manera esperada. Numerosos datos de diferentes registros bastan para tener una idea de la magnitud del problema: medicamentos como la aspirina (AAS), las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los β -bloqueantes solo se utilizan en la Argentina en el 30% de los casos en que se encuentran indicados; en el mundo, casi un 50% de las personas que han sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) o un infarto agudo de miocardio (IAM) no reciben ninguna medicación como prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular; (1) y según registros europeos, solamente una minoría de los pacientes realizan cambios duraderos en su estilo de vida después de un evento coronario. (2)

Estos son ejemplos que permiten comprender la brecha existente entre avances terapéuticos y reducción de eventos clínicos, y cuyo obstáculo principal es la falta de adherencia.

Según la Organización Mundial de la Salud, se define la adherencia terapéutica como “el grado en el que la conducta de una persona, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”. (3) De esta forma, el grado de adherencia puede medirse de manera porcentual: completa si es mayor del 80%, parcial entre 40 y 80%, y no adherencia si es menor del 40%. (4) Considerando esta clasificación, a nivel mundial, diversos trabajos sitúan las cifras promedio de adherencia completa entre un 40 y 50%. (4,5) Estos datos no son más alentadores en nuestro medio. El registro de control de metas lipídicas entre pacientes de alto riesgo publicado por el Congreso Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC) muestra que “si bien el 85,9% de los pacientes reciben estatinas” solo el 30% cumple con un objetivo terapéutico de C-LDL inferior a 70 mg/dL. (6) En un estudio realizado en 12 ciudades de la Argentina se encontró una buena adherencia solo en el 56% de los 1111 participantes portadores de hipertensión arterial. (7)

La falta de adherencia a las recomendaciones médicas es un problema bastante común en la práctica clínica. Sin embargo, los médicos solemos estimar la adherencia de nuestros pacientes de manera ocasional, informal e imprecisa. La evaluación de la adherencia, por el contrario, debería ser incorporada a la consulta médica de manera rutinaria y periódica y llevada a cabo por métodos objetivos ya desarrollados. Resolver la falta de adherencia es un requisito fundamental si se espera traducir los avances terapéuticos en resultados clínicos. Ello requiere asumir las consecuencias de la falta de adherencia en la salud individual y poblacional, así como en los costos y utilización del sistema de salud, conocer los distintos factores que la afectan, emplear los distintos métodos y cuestionarios existentes para estimarla de manera objetiva, y aplicar las intervenciones disponibles para intentar incrementar la adherencia terapéutica de nuestros pacientes.

Consecuencias de la falta de adherencia

Los bajos niveles de adherencia tienen una repercusión directa en la evolución clínica de los pacientes: aquellos con mayores tasas de adherencia terapéutica presentan un menor número de eventos cardiovasculares mayores e incluso una menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas, lo cual es aplicable a un amplio espectro de patologías y de fármacos cardiovasculares. A su vez, la falta de adherencia genera también consecuencias económicas, ya sea en un aumento de los costos como en la utilización de los servicios de salud.

En lo que respecta a la prevención secundaria de la enfermedad vascular, un estudio retrospectivo que analizó 12.796 pacientes posinfarto, revascularización miocárdica, o con enfermedad aterosclerótica documentada en 2 o más territorios, mostró que aquellos con una adherencia terapéutica >80% presentaban una disminución del 27% de riesgo de eventos mayores, como ACV, infarto no fatal y mortalidad de causa cardiovascular, con respecto a aquellos con adherencia parcial o mala. (4) Por otro lado, un estudio retrospectivo que analizó 347.104 pacientes con enfermedad aterosclerótica documentada mostró también que aquellos con mala o nula adherencia a las estatinas tenían un aumento del riesgo de mortalidad del 30%. (8)

En hipertensión arterial (HTA), en un estudio realizado sobre una base de datos de 1.651.564 pacientes de Corea con HTA de reciente diagnóstico, aquellos con adherencia >80% presentaban una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas. (5) Con respecto al tratamiento de la diabetes mellitus, un estudio que evaluó 65.067 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico de una base de datos del Sistema de Salud de Corea mostró que aquellos con baja o nula adherencia a la medicación hipoglucemiante presentaron un elevado riesgo de eventos cardiovasculares estadísticamente significativo, comparado con los que tenían buena y muy buena adherencia (HR = 1,41; IC 95% :1,30-1,52; P <0,001). (9)

Otro estudio evaluó el efecto de la adherencia sobre los costos en pacientes con hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia e insuficiencia cardíaca. Para medir la adherencia utilizó la *medication possession ratio* (MPR) o proporción del tiempo que el paciente tiene la medicación en mano para tratar una condición específica, y demostró que –a pesar de un mayor gasto en medicamentos– la adherencia permitió ahorrar dinero al reducir internaciones y consultas a guardia. El beneficio fue mayor en pacientes mayores de 65 años. (10)

En un estudio observacional llevado a cabo en Canadá sobre el impacto de la adherencia a la medicación antihipertensiva en la evolución clínica y los costos de hospitalización, se observó que una adherencia pobre se asoció con un aumento del 7% del riesgo de enfermedad coronaria, del 13% de enfermedad cerebrovascular y del 42% de insuficiencia cardíaca crónica, así como con un aumento del 17% de la tasa de internación, a 3 años de seguimiento. Con respecto a los costos, y a pesar de un mayor gasto en prescripción de medicamentos, se observó una reducción de los costos en término de gastos médicos y de internación, con una ecuación final favorable. (11)

Podemos concluir que la no adherencia es un fenómeno extremadamente frecuente, tanto en la Argentina como en todo el mundo, y que se asocia con peores resultados y mayor mortalidad de los pacientes en una variedad de condiciones cardiovasculares, a lo que debe sumarse un exceso del gasto en salud. Por lo tanto, es de vital importancia comprender las causas del fenómeno de la no adherencia, diagnosticar adecuadamente a los

pacientes no adherentes y adoptar medidas para incrementar la adherencia para –de esa forma– mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

Factores que influyen en la falta de adherencia

La falta de adherencia es un problema multifactorial y sumamente complejo que involucra la participación de diferentes actores y factores, resumidos en la Tabla 1. (12) El recorrido o destino de una prescripción médica tiene 3 etapas o escalas: *iniciación, implementación y persistencia*. Es bien reconocido que un alto porcentaje de pacientes ni siquiera inicia el tratamiento indicado por su médico. En esta forma de no adherencia, denominada primaria, el paciente no llega a comprar la medicación y la mayoría de las veces tampoco regresa a la consulta, situación de la cual es muy difícil que el médico tenga registro. En la etapa de implementación o ejecución, el paciente debe llevar a cabo día a día en su vida el tratamiento indicado. Y en la etapa de persistencia, sostenerlo a lo largo del tiempo, una etapa en la que son frecuentes las recaídas, lo que exige en la relación médico-paciente reforzar el sentido y los objetivos del tratamiento recomendado. En cada una de estas etapas pueden presentarse los factores que influyen en la falta de adherencia.

En el manejo de un paciente no adherente es imprescindible preguntarse *por qué nuestro paciente se desvía del tratamiento indicado*, y hacer un repaso de cada uno de estos factores para localizar dónde se encuentran los obstáculos, sin lo cual es imposible diseñar una estrategia efectiva de intervención para mejorar la adherencia.

Los factores causales de falta de adherencia pueden estar relacionados con el paciente, la situación socioeconómica, el médico tratante, el sistema de salud y/o la condición médica y su tratamiento. (13,14)

Tabla 1. Factores que influyen en la falta de adherencia terapéutica

1. Factores relacionados con el paciente

- Conocimiento sobre la enfermedad y el tratamiento
- Preconceptos o mitos del paciente con respecto a la medicación
- Bajo nivel de instrucción
- Depresión y deterioro cognitivo

2. Factores socioeconómicos

- Falta de apoyo familiar
- Elevado costo de los medicamentos
- Desempleo o precariedad laboral
- Porcentaje insuficiente a cargo de la cobertura médica sobre los gastos en medicamentos

3. Factores relacionados con el sistema de salud

- Obstáculos para el acceso a la atención médica
- Dificultad y demoras excesivas para obtener un turno y mantener la continuidad en el seguimiento
- Ausencia de un sistema que garantice la provisión de recetas de modo de cubrir el período entre consultas
- Fragmentación de la atención, fármacos contrapuestos o con interacciones indicados por diferentes profesionales que participan en la atención del paciente

4. Factores relacionados con la condición médica y el tratamiento

- Regímenes complejos, por tiempo prolongado, administrados varias veces por día y con efectos adversos
- Enfermedades asintomáticas o con rápida mejoría de los síntomas favorecen el abandono de la medicación. La percepción de la gravedad de la enfermedad aumenta la adherencia

5. Factores relacionados con los profesionales de la salud

- Mala relación médico-paciente
- Fallas en la comunicación: información e instrucciones poco claras, empleo de jerga médica, lenguaje no adaptado a las características del paciente
- Tiempos breves de consulta
- Inercia terapéutica

Métodos y cuestionarios disponibles para medir la adherencia terapéutica

Como fue mencionado anteriormente, la no adherencia terapéutica es un hecho frecuente y que impacta de forma negativa en el pronóstico de los pacientes, pese a lo cual suele ser ignorado o subestimado por los médicos. Por estos motivos, es de vital importancia que la evaluación de la adherencia de los pacientes sea incorporada rutinariamente a la práctica clínica e incluida en el interrogatorio, del mismo modo que se hace con los factores de riesgo y el motivo de consulta.

Para empezar, es necesario reconocer que la percepción subjetiva del médico y la información brindada por los pacientes no son fidedignas ni fiables con respecto al grado de adherencia, razón por la cual es imprescindible utilizar de forma sistemática métodos más objetivos y específicos para la evaluación de la adherencia terapéutica.

Existen diversos métodos disponibles; sin embargo, debido al grado de complejidad y los elevados costos que presentan algunos de ellos, no todos son aptos para su utilización en la práctica clínica cotidiana y muchos de ellos solo son aplicables en el marco de ensayos clínicos. Algunos directamente no están disponibles o son de difícil aplicación en nuestro medio.

Los métodos para evaluar adherencia pueden dividirse en métodos directos o indirectos. Entre los métodos directos se encuentran la determinación de la concentración de un fármaco en una muestra biológica y la terapia directamente observada por un tercero.

Los métodos indirectos, en cambio, son llevados a cabo durante la entrevista clínica con el paciente: cuestionarios dirigidos específicamente a la evaluación de la adherencia, recuento de la medicación sobrante y el empleo de dispositivos electrónicos. (15)

Métodos directos

- **Determinación de la concentración de los fármacos:** consiste en la cuantificación directa de las concentraciones de un fármaco o sus metabolitos en sangre u orina, o de algún marcador biológico de la acción del fármaco en cuestión. Si bien son métodos objetivos, y en algunos casos están ampliamente difundidos en la práctica clínica habitual (por ejemplo, la medición del índice internacional normalizado [RIN] para el control del tratamiento anticoagulante oral, o el dosaje de los fármacos inmunosupresores en sangre en los pacientes trasplantados), cuentan con algunas limitaciones: son métodos costosos y que requieren laboratorios especializados; se encuentran disponibles solo para una minoría de los fármacos de uso clínico habitual; para el caso de fármacos de vida media corta no puede descartarse una –adherencia de guardapolvo blanco–, en la que el dosaje de niveles adecuados del fármaco es el resultado de una toma adecuada asociada única y temporalmente con la consulta médica. Por lo tanto, este tipo de métodos, salvo excepciones, no son utilizados en la práctica clínica habitual y suelen quedar circunscriptos al contexto de los ensayos clínicos.
- **Terapia directamente observada:** de muy difícil aplicación en la práctica clínica cotidiana, por lo que suele usarse en forma exclusiva para patologías que tienen un gran impacto en la salud pública como la tuberculosis.

Métodos indirectos

Recuento de medicación: consiste en contar las pastillas que le han sobrado al paciente. Para eso uno debe conocer el número de pastillas a las que el paciente tuvo acceso y el número de pastillas que debería haber tomado por día, y así calcular el porcentaje de adherencia. Si bien es un método económico y ampliamente validado, no carece de limitaciones. En primer lugar, en nuestro medio no contamos con un sistema farmacéutico centralizado que permita conocer el número de píldoras a las que el paciente tuvo acceso inicialmente. En segundo lugar, el número de píldoras restantes no necesariamente implica que el paciente las haya ingerido en la forma indicada (el paciente podría, por ejemplo, ingerir algunos días el doble de la dosis indicada, y algunos días ningún comprimido; o podría intencionalmente deshacerse de píldoras para ocultar la no adherencia). Si bien es un método muy utilizado en el contexto de ensayos clínicos, es de difícil aplicación en la práctica cotidiana.

Uso de dispositivos electrónicos: consiste en el uso de dispositivos electrónicos que vienen adheridos a los envases de los fármacos provistos de diferentes funciones: registro de la fecha y hora de apertura del envase, recordatorios audiovisuales para señalar el momento de la toma de la siguiente dosis y monitorización en tiempo real. Los datos pueden ser descargados directamente desde el dispositivo o pueden ser transferidos por wifi al profesional tratante. Si bien es un método sumamente eficaz y objetivo para detectar la falta de adherencia y su patrón específico, es un método con alto costo, por lo que se usa casi en forma exclusiva dentro del contexto de ensayos clínicos.

Evaluación de la información proporcionada por el paciente o sus familiares: son los métodos más sencillos, de menor costo y habitualmente los más utilizados en la práctica clínica habitual. Consisten en el uso de distintos cuestionarios validados para la evaluación de la adherencia, y para su uso en una o varias patologías. En lo que se refiere a la patología cardiovascular, mencionaremos los más empleados y de mayor utilidad en la práctica clínica habitual:

Prueba de Morisky-Green: es uno de los cuestionarios más conocidos y más utilizados, tanto en la práctica clínica como en investigación. Tiene la ventaja de estar validado para un amplio rango de patologías (hipertensión

arterial, dislipidemia, enfermedad vascular, patologías crónicas en adultos mayores), y también ha sido validado en su versión en español. (16)

La prueba de Morisky-Green es un cuestionario fácil de realizar, insume poco tiempo y posee una alta concordancia cuando se comparan sus resultados con los de otros métodos más específicos, como los métodos electrónicos. Existen dos variantes del cuestionario, una original de cuatro preguntas, todas ellas dicotómicas (Sí/No) (17) (Tabla 2), y una versión extendida de ocho preguntas, que agrega mayor información con respecto al patrón de no adherencia. Dado que es una prueba simple, que insume poco tiempo y que resulta altamente fidedigna para el diagnóstico de la falta de adherencia, la versión de 4 preguntas resulta la prueba de elección para el *screening* de adherencia en la práctica clínica habitual.

Existen otras pruebas más extensas que pueden aportar información extra sobre las causas y el patrón de la falta de adherencia, como por ejemplo The Beliefs about medication Questionnaire (BMQ), que analiza las creencias y preconcepciones de los pacientes respecto de la medicación, (18) o el Cuestionario ARMS-e, que es considerado el más adecuado para evaluar la adherencia en pacientes polimedicados y con múltiples comorbilidades. (19) Un enfoque alternativo, en caso de utilizar estos cuestionarios más extensos (ARMS-e, Morisky-Green de 8 preguntas, BMQ), es solicitar que los pacientes lo completen antes de la consulta.

Tabla 2. Test de Morisky-Green de 4 preguntas

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	Sí	No
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	Sí	No
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	Sí	No
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	Sí	No

Se considera buena adherencia cuando las respuestas son: NO/SÍ/NO/NO.

Como conclusión de los métodos de *screening* de adherencia, es necesario recalcar que la evaluación de la adherencia debería realizarse mediante cuestionarios validados, y formar parte de la consulta médica, del mismo modo que interrogamos acerca de los factores de riesgo cardiovascular y el motivo de consulta.

Inercia médica o terapéutica

En prevención cardiovascular se denomina inercia terapéutica la ausencia de inicio o intensificación del tratamiento por parte del médico, cuando los valores de los diferentes factores de riesgo no se encuentran dentro de las metas recomendadas: glucemia para los diabéticos, LDL para los dislipidémicos, presión arterial para los hipertensos. La inacción del médico contribuye significativamente al problema de la falta de adherencia.

Si bien es muy difícil de determinar la verdadera prevalencia de inercia terapéutica en el grupo de pacientes que no logran las metas de tratamiento, algunas publicaciones han demostrado la existencia de inercia terapéutica en 40 a 80% de los pacientes con cifras de presión arterial reiteradamente no controlada. (20-22)

En ciertas patologías, como la HTA, la terapia combinada en un solo comprimido demostró disminuir el tiempo al control y la inercia médica, disminuyendo los eventos cardiovasculares. (23) Más aún, en el HOPE-3, el uso de una polipíldora con 2 antihipertensivos y una estatina en pacientes con riesgo intermedio logró una reducción de eventos cardiovasculares, disminuyendo la inercia terapéutica y favoreciendo la adherencia. (24)

Es fundamental acortar el tiempo de llegada a las metas terapéuticas. Con este objetivo, las guías ofrecen algoritmos fáciles, marcando el tiempo entre cada cambio de dosis o de intensificación al tratamiento necesarias para alcanzar las metas recomendadas en el menor tiempo posible.

Las diferentes estrategias para disminuir la inercia terapéutica están dirigidas al médico, (25) al personal de salud no médico (25-28) y/o al paciente. (29,30)

Las focalizadas en el médico, y que demostraron un 80% de control de la PA, consistieron en programas educativos para generar la preocupación en el médico, herramientas necesarias para sostener tratamientos a largo plazo, y programas que incluyeron un *feedback* acerca del control de la PA.

Intervención

Al momento actual, la investigación sobre intervenciones para incrementar la adherencia presenta varios inconvenientes importantes, lo que complica su aplicación en la práctica.

Por un lado, existe una gran desproporción entre los ensayos clínicos dirigidos a demostrar el efecto beneficioso de diferentes fármacos cardiovasculares y los destinados a mejorar la adherencia.

A la escasez de información disponible sobre intervenciones dirigidas a incrementar la adherencia terapéutica hay que sumarle otras: en primer lugar, los estudios varían ampliamente en diferentes aspectos (diseño,

condición y población evaluada, tipo o tipos de intervenciones empleadas, etc.), razón por la cual no es posible sacar conclusiones generales. Segundo, muchos estudios no cumplen los estándares de calidad, y los de mayor calidad son en general complejos y combinan diferentes estrategias para incrementar la adherencia. Tercero, las intervenciones que demostraron ser más eficaces combinaron diferentes estrategias, pero es difícil saber qué elementos específicos de la multimodalidad fueron los más eficaces. Cuarto, ninguna intervención sirve para todos los casos de modo que pueda ser recomendada a todos los pacientes, por lo que la elección de una intervención o combinación de intervenciones debe ser individualizada. Quinto, la factibilidad de aplicar las diferentes estrategias de intervención varía ampliamente según países, regiones, sectores sociales y condiciones de trabajo. Sexto, la mayoría de las estrategias evaluadas no fueron exitosas e incluso las más eficaces no consiguieron grandes beneficios sino éxitos moderados. (31)

Las intervenciones pueden estar dirigidas al paciente, al médico, al sistema de atención de la salud o a todos ellos, y pueden ser intensivas o de baja intensidad y bajo costo.

Algunas intervenciones fueron eficaces en la evolución clínica y otras en los costos y en la utilización del sistema de salud, pero en ningún caso fue posible encontrar una intervención que fuera eficaz en todos los escenarios o condiciones clínicas.

Algunos estudios, sin embargo, merecen ser tenidos en cuenta:

- En uno de ellos y mediante la metodología de reseña sistemática de revisiones, se seleccionaron 25 revisiones de artículos publicados entre 2004 y 2007 sobre pacientes medicados por hipertensión arterial, diabetes, patologías cardíacas, accidente cerebrovascular y deterioro cognitivo. Las intervenciones que, de manera consistente, demostraron ser eficaces fueron: simplificación de las dosis, educación del paciente, recordatorios electrónicos a los pacientes (mensajes de texto por celular, localizadores, frascos de pastillas con alarmas) y reducción del costo a cargo del paciente e incentivos económicos. (32)
- En una revisión sistemática de 62 ensayos clínicos sobre intervenciones dirigidas a pacientes, personal de salud o sistemas de salud, y 4 estudios observacionales y 1 ensayo clínico dirigido a políticas de salud, aplicados en diferentes condiciones, entre ellas hipertensión arterial, diabetes, dislipidemias e infarto de miocardio, se pudo demostrar que las políticas dirigidas a reducir el costo a cargo del paciente y aumentar el porcentaje a cargo de la cobertura médica, la educación y el apoyo conductual del paciente a través del contacto continuo con el paciente durante semanas o meses, y la gestión individual del caso (una organización que combina, durante un tiempo limitado, educación, comunicación y otros servicios a fin de promover cambios de conducta y la autonomía de los pacientes) mejoraron la adherencia en más de una condición. (33)
- En otra reseña de 8 revisiones sistemáticas de 37 estudios aleatorizados con 28.600 participantes con diferentes condiciones clínicas, la educación y asesoramiento del paciente así como la simplificación de las dosis fueron las intervenciones que demostraron ser eficaces. La eficacia se reflejó en grado variable en diferentes aspectos: morbilidad, mortalidad, costos, utilización del sistema de salud y satisfacción del paciente. Un hallazgo interesante del estudio fue que las intervenciones llevadas a cabo por farmacéuticos y enfermeras tuvieron mejores resultados que las llevadas a cabo por médicos. (34)
- Un estudio en prevención secundaria que podría hechar luz sobre la problemática multifactorial de la adherencia/inercia terapéutica, es el denominado SECURE. (35) En él se incluyeron pacientes mayores de 65 años, con antecedente de infarto de miocardio dentro de los 6 meses previos a la inclusión y con, por lo menos, uno de los siguientes factores de riesgo: diabetes, filtrado glomerular entre 30 y 60 mL/min/1,73m², infarto de miocardio previo, accidente cerebrovascular previo y revascularización previa. Fue un estudio abierto, aleatorizado a tratamiento convencional versus polipíldora, con un seguimiento a 3 años. La polipíldora contenía 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), atorvastatina 20 o 40 mg y ramipril 2,5, 5 o 10 mg. Este trabajo demostró no solo no inferioridad con la polipíldora con respecto al tratamiento convencional, sino además superioridad en menor número de eventos tales como mortalidad cardiovascular, infarto y accidente cerebrovascular no fatal y cualquier tipo de revascularización. Además, el grupo polipíldora demostró tener mejor adherencia a los 6 y 24 meses respecto del grupo tratamiento convencional, sumado a un puntaje (*score*) de satisfacción más elevado, con efectos adversos similares. Otro dato interesante es que la adherencia fue medida con la prueba de Morinsky de las 8 preguntas. Restaría que sea demostrado en prevención primaria, simplificando la terapéutica, facilitando tanto la adherencia como evitando la inercia terapéutica.

Los métodos de intervención más eficaces para sostener la adherencia en el largo plazo requieren combinar consejo, automonitorización, reforzamiento periódico y supervisión (Figura 1).

Tal vez, en el futuro, se podrán incorporar algunas modalidades utilizadas durante la pandemia por COVID-19 que parecen promisorias: la provisión de recetas por WhatsApp, sin necesidad de acudir a la consulta, es una herramienta que los sistemas de salud podrían incorporar a otras ya existentes para evitar períodos en blanco sin recetas, un inconveniente bastante común en la práctica; también la videoconsulta es otra alternativa interesante a fin de acortar la demora para obtener un turno, con las ventajas de llegar a más pacientes (especialmente a aquellos con dificultad para trasladarse), de favorecer la continuidad del seguimiento a través de contactos más

frecuentes, y de destinar un tiempo exclusivo para abordar cuestiones que son difíciles de incluir durante el tiempo usualmente breve de la consulta regular, entre ellas la monitorización de la adherencia.

Diversas herramientas implementadas hace unos años, como la política nacional de medicamentos (36), podrían ser actualizadas de manera periódica de modo de incorporar más y nuevos fármacos con evidencia de beneficio clínico.

Si bien el objetivo final de incrementar la adherencia terapéutica es mejorar la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes, debe tenerse presente que una intervención o combinación de intervenciones puede traducirse en un incremento de los porcentajes de adherencia pero no necesariamente acompañarse de una mejor evolución clínica expresada por una reducción de la tasa de eventos y de la mortalidad cardiovasculares, ya que esto depende no solo de la eficacia de la intervención, sino de que el tratamiento alcance las metas recomendadas, de que se sostenga a largo plazo, del estadio de la condición para tratar, del eventual surgimiento de otras causas competitivas de muerte o enfermedad, etcétera.

Por último y como se ha mencionado, la interpretación de los efectos de una intervención puede verse afectada por variables confusoras, por ejemplo el *efecto saludable de adherir* (*healthy adherer effect*), desde que la adherencia a fármacos puede, en última instancia, ser un indicador de un comportamiento saludable más general (dieta, ejercicio, seguimiento, vacunaciones, estudios de *screening*, etc.).

Algunos principios generales deben ser tenidos en cuenta para acompañar cualquier estrategia a fin de mejorar los resultados:

- a. Adaptar la intervención al tipo particular de no adherencia de cada paciente.
- b. Reducir la polifarmacia: usar píldoras combinadas y retirar la medicación innecesaria (*deprescribir*).
- c. Preferir dosis únicas en lugar de cada 8 o 12 horas.
- d. Adecuar las dosis a los horarios y hábitos del paciente.
- e. Insistir sobre la utilidad de llevar siempre consigo una lista con la medicación y sus dosis.
- f. Chequear en forma rutinaria si la lista de medicación del paciente coincide con la indicada, especialmente después de un período largo sin controles médicos, de una internación o una intercurencia.
- g. Asegurar la suficiente provisión de recetas de modo de no dejar períodos en blanco.
- h. Eliminar los obstáculos para la obtención de turnos a fin de garantizar la continuidad del seguimiento médico.
- i. Utilizar métodos objetivos para estimar la adherencia (perfil lipídico, HbA1c, MAPA, etc.).
- j. Instruir sobre métodos de autocontrol.

Recomendaciones

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– La medición de la adherencia debe realizarse en cada consulta médica.	I	C
– La prueba de Morisky-Green de 4 preguntas puede utilizarse para la medición clínica de la adherencia.	IIa	B
– Ante la evidencia de falta de adherencia en el paciente, considerar la identificación de factores influyentes y barreras a la adherencia, para presentar propuestas individualizadas para cada paciente.	I	C

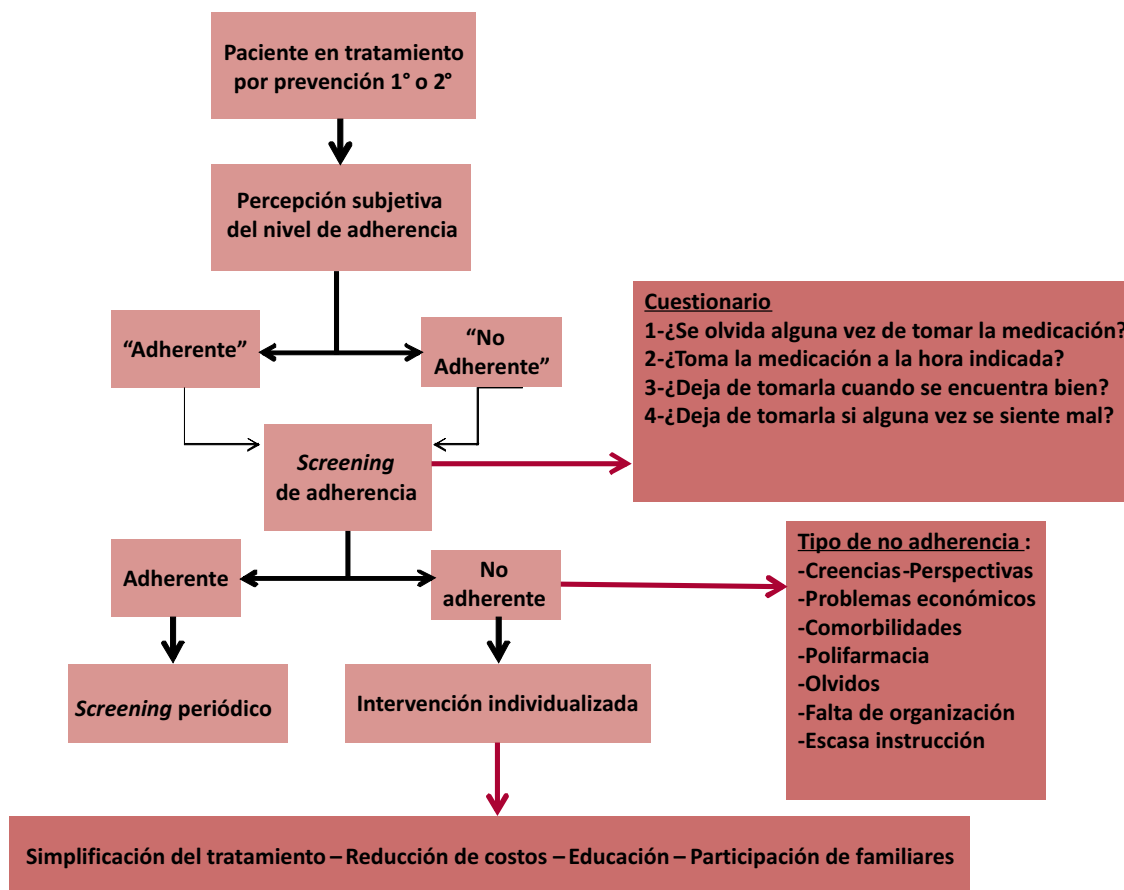


Fig. 1. Algoritmo para la evaluación y tratamiento de la no adherencia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Islam, S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378: 1231–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61215-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61215-4)
2. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26: 824–35. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
3. Sabaté E, World Health Organization (Eds.), 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, Geneva.
4. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 789–801. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.005>
5. Lee H, Park JH, Floyd JS, Park S, Kim HC. Combined Effect of Income and Medication Adherence on Mortality in Newly Treated Hypertension: Nationwide Study of 16 Million Person-Years. *JAHA* 2018; 8. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013148>
6. Sigal AR, Antonioli A, López Santi P, Aquino N, Lerech E, Botto F. Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2021; 50: 91-7.
7. Espeche W, Salazar MR, Sabio R, Diaz A, Leiva Sisniegues C, Olano D, et al. Adherence to antihypertensive drug treatment in Argentina: A multicenter study. *J Clin Hypertens* 2020; 22: 656–62. <https://doi.org/10.1111/jch.13830>
8. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 206. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4936>
9. Kim YY, Lee JS, Kang HJ, Park SM. Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Sci Rep* 2018;8:12190. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30740-y>
10. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication Adherence Leads To Lower Health Care Use And Costs Despite Increased Drug Spending. *Health Affairs*. 2011;30:91-9. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2009.1087>
11. Dragomir A, Coté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, Perreault S. Impact of Adherence to Antihypertensive Agents on Clinical Outcomes and Hospitalization Costs. *Med Care* 2010; 48: 418-25. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181d567bd>
12. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1124-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>
13. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013;4:91. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00091>

14. Armstrong P, McAlister F. Serching for adherence. Can We Fulfill the Promise of Evidence-Based Medicine? *J Am Coll Cardiol* 2016;68:802. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.006>
15. Val Jiménez A, Amorós Ballesteros G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromà M. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test. *Aten primaria*. 1992;10:767-70
16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
17. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertension* 2008; 10: 348-354. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x>
18. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology & Health*. 1999; 14: 1-24. <https://doi.org/10.1080/08870449908407311>
19. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Atención Primaria*. 2017;49:459-64. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.11.008>
20. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-63. <https://doi.org/10.1056/NEJM199812313392701>
21. Grant RW, Cagliero E, Dubey AK, Gildesgame C, Chueh HC, Barry MJ, et al. Clinical inertia in the management of Type 2 diabetes metabolic risk factors. *Diabet Med* 2004;21:150-5. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01095.x>
22. Mu L, Mukamal KJ. Treatment intensification for hypertension in US ambulatory medical care. *J Am Heart Assoc* 2016;5(10): e004188. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004188>
23. Mancia G, Rea F, Corrao G, Grassi G. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment. *Circ Res* 2019; 124:1113-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313294>
24. Yusuf S, Lonn E, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, et al. for the HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2032-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600177>
25. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* 2013;310:699-705. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.108769>
26. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadmas HM, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:46-56. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6549>
27. Polgreen LA, Han J, Carter BL, Ardery GP, Coffey CS, Chrischilles EA, et al. Cost-effectiveness of a physician-pharmacist collaboration intervention to improve blood pressure control. *Hypertension* 2015;66(6):1145-51. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06023>
28. Santschi V, Chiolerio A, Colosimo AL, Platt RW, Taffe P, Burnier M, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(2): e000718 <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000718>
29. Petersen LA, Simpson K, Pietz K, Urech TH, Hysong SJ, Profit J, et al. Effects of individual physician-level and practice-level financial incentives on hypertension care: a randomized trial. *JAMA* 2013;310(10):1042-50. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.276303>
30. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, et al. Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ* 2011; 342: d108 <https://doi.org/10.1136/bmj.d108>
31. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
32. Anderson L, Nuckols T, Coles C, Le M, Schnipper J, Shane R, et al. A systematic review of systematic reviews evaluating medication adherence interventions. *Am J Health-Syst Pharm* 2020; 77:1-10. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz284>
33. Viswanathan M, Golin C, Jones C, Ashok M, Blalock S, Wines R, et al. Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. *Ann Intern Med* 2012; 157: 785 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538>
34. Wilhelmssen N, Eriksson T. Medication adherence interventions and outcomes: an overview of systematic reviews. *Eur J Hosp Pharm*. 2019; 26: 187-92. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2018-001725>
35. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, y col. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Eng J Med* 2022;87:967-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
36. Política Nacional de medicamentos. Ministerio de Salud de la Nación. En: <https://www.sssalud.gov.ar/index.php?page=genericos70>

16. PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR Y LA PANDEMIA POR COVID-19

Coordinadores: Ezequiel Lerech, Mariano D´Alessandri

Grupo de redacción: Mariano Ávila, Juan Martín Brunialti, Constanza Cabo, Mirta Cabral, Camila Chort, Mariana Salcerini

INTRODUCCIÓN

Después de 60 años de un panorama dominado por enfermedades no transmisibles, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, una nueva enfermedad infecciosa, declarada pandemia en marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), generó un cambio brusco en esta tendencia, ocasionando un colapso del sistema de salud en diferentes regiones del mundo con elevadas cifras de mortalidad, y la priorización de la atención médica a los pacientes infectados por COVID-19. Por su parte, con el objetivo de reducir la propagación del virus, las autoridades sanitarias implementaron medidas preventivas, tales como el aislamiento social y el cierre de la actividad laboral presencial, las cuales han sido eficaces a la hora de reducir el número de infecciones. Paralelamente, y como consecuencia de esta crisis de salud pública, se ha alterado drásticamente la atención de las enfermedades crónicas no transmisibles, postergando entre otras patologías, la atención de los factores de riesgo cardiovascular

(CV). A su vez, las medidas de confinamiento han generado dificultades a la hora de implementar estilos de vida saludables por parte de la población. (1-2)

Se estima que los efectos del COVID-19 impactarán negativamente en la salud CV y en las tasas de mortalidad durante los próximos años, directamente y como resultado del aumento de los riesgos relacionados con el estilo de vida durante la pandemia y después de ella. (3) Lo que todavía no se sabe es cuál será la magnitud de dicho impacto y durante cuántos años lo tendremos que lamentar. En cuanto a la infección por COVID-19, son los pacientes frágiles que padecen otras comorbilidades, especialmente aquellos susceptibles o afectados por enfermedades cardiovasculares, los que presentan peor evolución. (4) A su vez, el incremento desmedido de la mortalidad podría ser una evidencia indirecta de un peor manejo de las urgencias o emergencias no relacionadas con COVID-19 y la subutilización de intervenciones que han demostrado beneficio clínico en aquellos con enfermedad cardiovascular (ECV). (2) Por dichas razones, continúa siendo ineludible seguir cumpliendo estrictamente las medidas de prevención CV con el objetivo de mitigar el impacto en nuestra población. Desde el inicio de la pandemia se observó una caída significativa en el número de consultas, controles, estudios y procedimientos de salud, tanto programados como de urgencia, no relacionados con el COVID-19, así como importantes demoras en la atención de los pacientes. Diferentes registros nacionales y mundiales han informado una reducción en el número de angioplastias primarias, así como también consultas de pacientes por síndrome coronario agudo durante el año pico de la pandemia, el 2020. (5,6) En cuanto a la atención programada de las patologías cardiovasculares, una encuesta a gran escala en América Latina evidenció que la mitad de los pacientes presentó un seguimiento médico inadecuado durante la pandemia. (7) En lo que respecta a los hábitos de vida y salud mental de la población latinoamericana, la pandemia por COVID-19 ha generado un impacto negativo principalmente sobre la alimentación y la actividad física, asociado además a una inadecuada adherencia al tratamiento farmacológico y un aumento en la incidencia de síntomas psicológicos relacionados con la depresión, como los trastornos en la atención, insomnio y pérdida de interés en las actividades habituales. (7) Otro punto para destacar: la mitad de las personas que requirieron atención médica durante la pandemia no consultó a un médico y la mayoría no lo hizo por miedo o falta de acceso al sistema de salud. Se encontraron, además, dificultades a la hora de obtener las prescripciones de los medicamentos, lo que llevó en algunos casos al abandono de los tratamientos. Estos resultados fueron aún más significativos entre la población más vulnerable (desempleados, menor nivel educativo y sin cobertura médica), destacando el impacto de los determinantes sociales, como una de las características comunes de todos los países de América del Sur. (8). Todos los factores mencionados previamente generan una amenaza inminente desde una perspectiva CV. El menor control de los factores de riesgo ocasionará un aumento significativo de infarto agudo de miocardio (IAM) y mortalidad CV. (9)

La prevención cardiovascular es una herramienta crucial para reducir la carga de las consecuencias para la salud relacionadas con COVID-19. (10) Es fundamental no descuidar el tratamiento de las enfermedades crónicas, establecer medidas para mejorar las limitaciones en el acceso a los recursos del sistema de salud y seguir educando a la población. Frente a este panorama, se requieren esfuerzos innovadores para adaptar el enfoque actual de prevención de las ECV. (2) La telemedicina y el monitoreo remoto cobran importancia en esta situación, ya que facilitan el contacto médico-paciente permitiendo optimizar el control de los factores de riesgo, valorar la medicación, evaluar las dietas y los niveles de actividad física e integrar recordatorios para cumplir con los objetivos diarios. (2) Dada la situación actual, sugerimos la necesidad de anticiparse, y no solo reaccionar, ante la posible llegada de una segunda crisis derivada del empeoramiento clínico de los pacientes cardiometabólicos, así como ante eventuales futuros escenarios de pandemia. (8,11) Por esta razón, creemos necesario emitir recomendaciones con el objetivo de no descuidar la prevención cardiovascular en tiempos de pandemia, disminuyendo de esta manera el impacto sobre la salud cardiovascular de nuestra población.

Telemedicina

La actual pandemia por COVID-19 ha generado un desafío histórico para los proveedores de atención médica, los pacientes y las sociedades de todo el mundo. Ante un esfuerzo por controlar su expansión, muchos países han impuesto controles estrictos sobre el movimiento y la socialización. Estas medidas de protección han cambiado drásticamente la forma en que estábamos practicando la medicina. La atención médica se ha visto obligada a adaptarse rápidamente, y el papel de la telemedicina se ha destacado en este proceso. (12) Cuando hablamos de telemedicina nos referimos a una parte de la salud digital, que abarca teléfonos inteligentes, relojes, diferentes aplicaciones basadas en la Web y el uso de inteligencia artificial. Es el diagnóstico y tratamiento a distancia de pacientes a través de la tecnología de las telecomunicaciones. A su vez, se divide en: 1) la teleconsulta, que se define como la comunicación bidireccional, que puede ser en tiempo real o no, entre trabajadores sanitarios, profesionales y pacientes con respecto a la atención médica y los procedimientos clínicos; 2) el telediagnóstico es un proceso de evaluación remota de pruebas diagnósticas para dar acceso a atención especializada que reduce el tiempo de diagnóstico e intervención y, por lo tanto, evitando complicaciones conocidas; 3) la telemonitorización es la supervisión remota de parámetros clínicos y de salud de los pacientes a través de sistemas electrónicos controlados por un profesional de la salud. (13) Esta nueva metodología permite el intercambio de información

a través de comunicación electrónica con el fin de mejorar la experiencia de cuidado del paciente y del profesional, mejorar los resultados en salud individual y poblacional, así como reducir el coste per cápita de la atención sanitaria. (14)

Las teleconsultas son una forma segura y eficaz de evaluar los casos sospechosos de COVID-19 y de guiar el diagnóstico y el tratamiento del paciente, minimizando el riesgo de transmisión de la enfermedad. También permiten que muchos de los servicios clínicos clave continúen operando regularmente y sin interrupción en el transcurso de una emergencia de salud pública. Según los profesionales de la salud, la telemedicina representa un entorno ideal para la atención interdisciplinaria y la participación del entorno familiar. (15) Una revisión integradora que analizó la satisfacción del paciente y de los proveedores de atención médica con el uso de telemedicina durante el COVID-19 demostró un alto nivel de satisfacción por parte de estos. La mayoría de los servicios de telesalud ofrecidos fueron subespecialistas. Muchos pacientes y profesionales médicos informaron que estaban dispuestos a seguir usando esta tecnología después de la pandemia. (16) Todos los artículos incluidos indicaron el potencial prometedor de las soluciones con esta tecnología para brindar servicios de atención médica a pacientes que viven con enfermedades o afecciones crónicas durante la pandemia. Algunos de los artículos también apoyan y fomentan la continuidad del uso de tales soluciones tecnológicas en el futuro, cuando termine la crisis del COVID-19, si bien aún se requiere mayor evidencia para mejorar las recomendaciones. (17) En algunos centros, la primera consulta se realiza de forma presencial y la siguiente por teleconsulta. Para problemas que resultan difíciles de resolver debemos ser cuidadosos y organizar una consulta presencial. Es importante personalizar las características de la teleconsulta según las características del paciente, considerando la edad, el contexto familiar, el nivel sociocultural y el manejo de la tecnología. (18) Se puede clasificar la teleconsulta en sincrónica y asincrónica. Consta de tres partes. La primera es la preparación, el paciente deberá enviar por correo electrónico (e-mail) sus estudios, datos clínicos (p. ej., ecocardiograma, laboratorio, registro de presión, frecuencia cardíaca y peso) y la medicación que recibe, que serán revisados por el médico previamente a la consulta, para luego contactarse a fin de despejar las dudas del paciente, pactar el plan de tratamiento y posteriormente –si es necesario– enviarle más información vía e-mail, SMS, WhatsApp chat. (19) En prevención cardiovascular, la telemedicina es una buena opción para un seguimiento estrecho de pacientes con factores de riesgo cardiovasculares. La hipertensión y la diabetes mellitus son los factores con mayor impacto potencial. (19) Tratándose de consultas cortas que el paciente por diversos motivos (falta de tiempo, perder un día laboral, viajar hacia el consultorio) puede suspender la telemedicina superaría estos obstáculos con un seguimiento más frecuente del paciente por videollamadas, correo electrónico o chat, logrando un mejor control de los distintos factores de riesgo CV. (20) Se mantiene una continuidad en el seguimiento de los pacientes, permitiendo optimizar el manejo clínico en su hogar, acrecentar su compromiso y educación, para mejorar la calidad y el estilo de vida. (18)

Impacto psicosocial

Como se mencionó previamente, el impacto de la pandemia no ha sido solamente físico, sino también ha tenido un impacto biopsicosocial que aún no se ha podido dimensionar. Al miedo a contraer el virus, se suma el impacto de los importantes cambios en la vida cotidiana, los cuales giran en torno al aislamiento social, la crisis financiera y el duelo por el fallecimiento de seres queridos, con el impedimento en algunos casos de una despedida familiar. No menos importante: el trabajo desde el hogar y adaptarse a nuevos horarios, tecnologías e incluso al desempleo temporal se suman a lo anteriormente mencionado. Durante todo el tiempo en que se ha extendido el confinamiento preventivo, los pacientes con patologías cardiovasculares, por ser de riesgo, han evitado el contacto con sus pares, incluidos familiares y profesionales de la salud. Sumando a su patología cardíaca, un factor de riesgo CV más, el psicosocial (el estrés, la depresión y la irritabilidad). Poco se sabe sobre el futuro pospandemia, pero sí se concuerda en que se vivirá un período de estrés postraumático, en el cual solo la terapia y la medicación adecuadas, asociadas a la resiliencia como principal factor de importancia, podrían evitar los eventos cardiovasculares.

Hábitos nutricionales en pandemia

Una de las principales consecuencias de la pandemia por COVID-19 y las medidas de confinamiento implementadas durante su transcurso ha sido el cambio en el estilo de vida y los hábitos alimentarios de la población. Se ha observado un aumento en el consumo de alimentos no perecederos, ultraprocesados (enlatados o empaquetados), con elevado contenido de azúcares, grasas saturadas y sodio, así como alimentos ricos en carbohidratos. Por ser productos en general más económicos y accesibles han llevado a una disminución en el consumo de alimentos frescos, principalmente frutas y vegetales. Los cambios en los patrones de consumo se han generado como consecuencia de las alteraciones en la cadena de suministro de alimentos, la disminución de los ingresos económicos y las modificaciones en la rutina diaria de la población. Estos nuevos patrones de consumo, asociados a la reducción de la actividad física y el aumento de la ansiedad, el estrés y la depresión generados durante los tiempos de pandemia, tienen como consecuencia el aumento de los niveles de malnutrición, sobrepeso y obesidad. (21-23) En lo que respecta específicamente a pacientes con riesgo cardiovascular aumentado, múltiples estudios descriptivos en la Argentina y Latinoamérica han demostrado que entre un 40 y 50% de la población estudiada ha presentado

aumento de peso durante los primeros meses de la pandemia, cerca del 30% ha disminuido el consumo de frutas y verduras y un 10% ha aumentado el consumo de alcohol. Estos datos deben alertarnos sobre la importancia de implementar medidas tanto a nivel individual como poblacional para evitar las consecuencias a largo plazo que tendrá el aumento de la incidencia de sobrepeso y obesidad durante la pandemia por COVID-19. (7,8,24)

Factores de riesgo cardiovascular

Actividad física y sedentarismo

Las medidas de restricción social contemplaron el cierre de gimnasios, clubes y escuelas, la prohibición de practicar deportes aun en lugares abiertos y la necesidad de realizar trabajo en el domicilio, así como también la educación de forma virtual. (25) Se produjo un aumento en el número de horas en que las personas permanecían sentadas, y frente a las pantallas (computadoras, televisión), con un incremento medio de 5 a 8 horas por día. Con respecto a la actividad física, tanto de intensidad leve (caminar) como vigorosa, se observó una disminución en los minutos por día y la cantidad de días por semana que se le dedicó (26,27) Sin embargo, en un estudio español, esta situación no fue tan evidente, observándose un incremento de la actividad física entre los más jóvenes (18 a 35 años) y un descenso en los adultos mayores de 55 años. Influyó el hecho de que hubiera restricciones de actividad física al aire libre o no, según se tratara de hombres o mujeres y adultos mayores. (28,29) En contraste con lo anteriormente mencionado, conforme el transporte público estaba reservado para agentes esenciales, se observó un aumento en el uso de transporte en bicicleta. El teletrabajo, el cual fue desarrollado por muchas empresas, predispuso a un tiempo prolongado de una persona en una misma posición. Un tiempo sentado mayor de 8 horas se ha relacionado con un incremento en la resistencia a la insulina y aumento del riesgo de mortalidad tanto como el que se produce por presentar obesidad o fumar. (30) Debemos tener en cuenta dos puntos esenciales para reducir este impacto, disminuir la conducta sedentaria y la inactividad física. Una forma de mantenerse activo dentro del domicilio es la realización de tareas domésticas: limpieza de la vivienda, tareas de jardinería, rastrillaje, caminar mientras se habla por teléfono, pasear animales, etc. (31,32) Se debe hacer especial hincapié en modificar la conducta sedentaria, disminuyendo el tiempo de estar sentado, con interrupciones en cada hora de cinco minutos mediante ejercicio leve o moderado. En caso de que no se pueda, 60 a 75 minutos de actividad diaria moderada contrarrestan los efectos negativos de un tiempo sentado de 8 horas. (28,31) Es preferente la actividad física siempre que sea posible en ambientes al aire libre. En este caso, la gente deberá priorizar actividades individuales, teniendo cuidado de evitar aglomeraciones o incluso pequeños grupos de personas. Si estas condiciones están restringidas, la actividad física debe continuar en domicilio, preferiblemente con la ayuda de la tecnología, como videos de ejercicios, aplicaciones u orientación profesional en línea. En el caso de que sea necesario hacer ejercicio en domicilio, deben realizarse ejercicios de fortalecimiento muscular (sentadillas, flexiones, abdominales, y otros), estiramiento, equilibrio y escalada. Se recomienda subir y bajar escaleras, baile, Tai Chi, etcétera.

Diabetes mellitus

El manejo de los pacientes con diabetes durante la pandemia por COVID-19 ha generado mucha incertidumbre en los profesionales de la salud y más aún en los pacientes mismos. Se sabe que esta población presenta un riesgo aumentado de complicaciones derivadas de la infección causada por el virus SARS-CoV-2, así como existe evidencia de que el adecuado control glucémico podría prevenir estas complicaciones y aminorar la transmisión del virus. (33,34) El control integral de la enfermedad requiere un alto nivel de autocuidado, un estilo de vida saludable, actividad física aeróbica y una adecuada adherencia al tratamiento. (35) En cuanto a los pacientes con diabetes en general, se aconseja un adecuado control glucémico mediante un monitoreo más frecuente y respetar conscientemente la indicación de vacunación contra el virus de la influenza (gripe) o el neumococo acorde con el calendario de vacunación. (36) Existe poca información acerca de recomendaciones para seguir en cuanto a monitoreo y autocuidado. La Sociedad Británica de Diabetes sugiere continuar con la rutina habitual de cuidado personal, la cual debe incluir chequeo diario de los pies, mantener una dieta saludable y realizar actividad aeróbica cotidiana. También advierte en contra de almacenar demasiada medicación, principalmente con respecto a las insulinas, que poseen fechas de caducidad más cercanas. (37) A pesar de esto, en el estudio CorCOVID LATAM Study se evidenció que el 32% de los pacientes incluidos tuvieron dificultad para acceder a los fármacos, lo cual tuvo un claro impacto en los valores de glucemia. (7) A su vez, Forte y cols. informaron una disminución en la adherencia al tratamiento en la población de la Argentina del 59,4% en 2019 a 53,7% en 2020 ($p = 0,03$). (38) Todos estos datos nos hacen subrayar la importancia de adherir correctamente al tratamiento, así como abastecerse de manera justa de medicación para poder llevar adelante los tratamientos crónicos durante la pandemia.

¿Podemos optimizar el autocuidado sin necesidad de contacto presencial?

Las intervenciones en este contexto recaerán en 4 categorías principales:

- **Mensaje de texto:** la evidencia muestra que es la modalidad más prometedora. Esto incluye tanto mensajes automatizados como aquellos enviados por profesionales de la salud. Una revisión de 13 ensayos clínicos aleatorizados

con un total de 1164 pacientes demostró una reducción significativa de hemoglobina glucosilada en el grupo de pacientes a los que se les envió el mensaje en comparación con el grupo control. (39) Otra revisión demostró que el mensaje de texto tuvo un efecto sustancial y beneficioso en el manejo del control glucémico. (40)

- **Aplicaciones para el teléfono celular:** la utilización es limitada y tiene bibliografía que la sustenta y otra que no la recomienda. Una agrupación de ensayos clínicos realizada en 2019 evidenció que no había diferencia entre el uso de estas aplicaciones en comparación con el grupo que no las utilizó para el control de la enfermedad evaluada principalmente por el número de monitoreos y controles glucémicos. (41) Es importante destacar que la mayoría de esas aplicaciones no tenían certificados de calidad y solo algunas de ellas poseían referencias científicas.
- **Intervenciones Web o basadas en la computación:** existen múltiples datos y ensayos que no han encontrado evidencia para recomendar estos métodos. El único aspecto en el que se destaca cierta utilización fue una mejoría leve en la hemoglobina glucosilada sin significación estadística. (42)
- **Recomendación médica de aumentar la frecuencia de monitoreo glucémico:** la solicitud del médico por cualquier vía de comunicación para el aumento de la frecuencia de control de la glucemia ha demostrado beneficios a corto plazo (hasta los 6 meses). Existen múltiples análisis que muestran el resultado positivo de esta intervención para disminuir los valores de hemoglobina glucosilada tanto a los 6 como a los 12 meses (al año con menor relevancia estadística). (43,44) Para atención primaria, la recomendación se basa en el control rutinario de la glucosa en sangre, el autocuidado de los pies, la discriminación sobre problemas visuales y priorizar encuentros meramente necesarios en caso de requerir una evaluación médica. El Servicio Nacional de Salud británico ha desarrollado un algoritmo para la priorización de la atención de pacientes externados con diabetes mellitus (DM). Se recomienda un encuentro personal ante: nuevo diagnóstico o sospecha de DM, pacientes sintomáticos con glucemia elevada, necesidad de ajustar la dosis de insulina, hemoglobina glucosilada mayor del 10%, cuerpos cetónicos detectados en análisis de sangre u orina, hipoglucemias repetidas, o ante la necesidad urgente de un examen físico completo. (45) A modo de conclusión, si bien existe escasa evidencia sobre cómo los pacientes con diabetes pueden disminuir el riesgo de complicaciones durante la pandemia por COVID-19, se deben reforzar conceptos sobre el autocuidado: control glucémico más frecuente, vacunación antiinfluenza (antigripal) y antineumococo. Son de gran importancia las intervenciones a distancia, como la telemedicina y su uso en el futuro, que generará un cambio en el paradigma de la atención de pacientes ambulatorios.

Hipertensión arterial

Como todos los factores de riesgo durante situaciones de catástrofe, los controles disminuyen, lo que agravaría esta situación actual, con el aumento de la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo. Por otro lado, el incremento de los factores psicosociales mencionados previamente, los cambios en la alimentación y el aumento del sedentarismo predisponen a un aumento de la presión arterial. (46) Un estudio de la Fundación Favalaro evidenció un aumento de la prevalencia de hipertensión arterial en las consultas de urgencia durante los primeros meses de la pandemia cuando las restricciones y la incertidumbre eran mayores. Otro estudio realizado en 6 centros de Buenos Aires durante el bimestre marzo-abril 2020 reveló un aumento del 89% en las internaciones por crisis hipertensivas, con respecto a años previos. Estos hallazgos se podrían adjudicar a una disminución de la atención ambulatoria. (47) La hipertensión arterial, junto con el resto de los factores de riesgo cardiovasculares, se relacionan con un aumento de riesgo para infección grave y aumento de mortalidad por COVID-19. (48,49) Aquellos pacientes con peores controles de presión arterial presentaron mayor mortalidad. (50) Los pilares principales del tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II). El COVID-19 utiliza los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) ubicados a nivel del corazón, pulmón, riñón y endotelio vascular para ingresar en la célula. (46) A pesar de una hipótesis inicial acerca de una relación entre los IECA y ARA II y cuadros graves de enfermedad, se comprobó en diferentes ensayos clínicos que el tratamiento con ellos no predispone a la infección, al empeoramiento del cuadro clínico, ni a infecciones graves, sino que –por el contrario– su uso podría estar relacionado con resultados favorables. (51,52) Dado que suspender el tratamiento antihipertensivo supone un riesgo conocido de complicaciones cardiovasculares a mediano y largo plazo, y en aquellos pacientes infectados actuaría como un factor agravante y evitable que empeoraría el curso de la misma infección, no se aconseja suspender el tratamiento en aquellos pacientes tratados con IECA/ARAII.

Dislipidemia

Las recomendaciones generales son continuar con el tratamiento para la dislipidemia, así como cualquier otra terapia cardioprotectora, en pacientes que cursan la infección. No debería detenerse el tratamiento farmacológico, y esto es de especial importancia en pacientes con alto riesgo cardiovascular, en quienes detener el tratamiento puede llevar a un aumento del riesgo de un evento cardiovascular. (53,54) Las indicaciones para su cesación o para la disminución de la dosis son las mismas que para la población general. Se debe tener precaución en cuanto

a fármacos de primera línea en el tratamiento contra la infección por COVID-19, así como la evaluación de la función renal y hepática dependiendo del metabolismo de cada fármaco. Algunos ensayos han evidenciado que las estatinas podrían ser eficaces contra la proteasa principal de la infección por SARS-CoV-2, y podría aliviar sus síntomas. (55) Se debería continuar durante la etapa de la pandemia con un control anual de los valores lipídicos y evaluar la respuesta al tratamiento, para ajustar las dosis en caso de ser necesario, ateniéndose a los valores establecidos en las guías sobre los valores esperados en cada paciente individual según su riesgo cardiovascular.

Tabaquismo

Los trastornos psicosociales acarreados por la pandemia pueden incrementar el uso de tabaco en aquellos que ya lo consumen, provocar que los antiguos usuarios lo reinicien y disminuir las probabilidades de que los consumidores crónicos logren suspenderlo. (56)

Un estudio realizado en España, en el que se analizó la abstinencia durante el confinamiento en pacientes que habían iniciado tratamiento de deshabituación, demostró que un 56% de ellos se declararon abstinentes, y, de los que no dejaron de fumar, un 12% manifestó haber reducido a más de la mitad el número de cigarrillos consumido. Los factores que contribuyeron al éxito fueron en primer lugar que el tabaquismo ha mostrado ser un factor de riesgo importante para la evolución grave del COVID-19, por lo que una mayor preocupación se asocia con una mayor motivación. En segundo lugar, una mayor dificultad para acceder a los productos. Y, por último, dejar de fumar supone un cambio en los hábitos de vida y el hecho de permanecer en el domicilio con la suspensión de reuniones sociales podría ser la razón. (57) En una encuesta realizada en Estados Unidos durante la pandemia entre fumadores se observó que –a pesar de que un 40% declaró haber fumado mayor cantidad los primeros días– el 76% tenía una mayor percepción del riesgo de complicaciones por COVID-19. Un 70% mostró predisposición a dejarlo en los siguientes 6 meses y hasta un 46% declaró haber solicitado ayuda para ello. (58) El seguimiento y acompañamiento del paciente en tratamiento de deshabituación tabáquica es clave en este período, y, debido al contexto de aislamiento, se deben implementar nuevas formas de atención, utilizando la telemedicina. Se deben reforzar los beneficios para la salud de dejar de fumar, brindando herramientas para el manejo de los síntomas de abstinencia, y el mantenimiento de la motivación del paciente. (56) Además, la suspensión de las prácticas ambulatorias, la dificultad en el acceso a la salud o el miedo al contagio generaron abandono o retraso en el inicio de terapias farmacológicas antitabaco, por lo que se debe hacer hincapié en ello y asegurar el acceso a ellas implementando la emisión de recetas por períodos prolongados.

También son elementos considerados como potencial agente transmisor por su uso compartido.

La pandemia por COVID-19 representa una oportunidad para abordar el tabaquismo. Su tratamiento es aún más importante durante este tiempo y debe priorizarse y adaptarse al nuevo entorno de atención de la salud. (56)

Se ha demostrado que, pese al confinamiento y sus consecuencias, una pandemia puede resultar un buen momento para abandonar el hábito tabáquico, con el apoyo de una unidad de tabaquismo, la consulta telefónica y el tratamiento farmacológico. Dado que ha mostrado ser un factor de riesgo para la evolución grave de COVID-19, una mayor preocupación por la salud y una mayor percepción del riesgo de enfermarse se asocian con una mayor motivación para dejar el tabaco y un mayor número de intentos exitosos; además, la dificultad para acceder a los productos como una disminución en las reuniones sociales se asocian a una mayor probabilidad de dejar de fumar. (57)

Adherencia al tratamiento y seguimiento

Existen diferentes factores, descriptos por la OMS, que pueden influir en la falta de adherencia al tratamiento, los cuales pueden ser socioeconómicos, asociados a los sistemas de salud, las características de la enfermedad y/o del paciente. (59)

Partiendo de una problemática instaurada hace décadas, principalmente en países no desarrollados, la pandemia por COVID-19 ha generado aún más dificultades a la hora de lograr la adherencia al tratamiento y el seguimiento clínico por parte de los pacientes. La reestructuración del sistema de salud para permitir hacer frente al alto número de pacientes con COVID-19, que incluyó la priorización de las urgencias y la redistribución del personal médico, provocó a su vez la cancelación o el retraso de un elevado número de consultas y estudios programados. (60) Estas dificultades a la hora de asegurar el seguimiento clínico han tenido indudablemente implicancias relevantes en términos de adherencia al tratamiento. (61) Diferentes registros y encuestas, tanto en Europa como en Estados Unidos, América Latina y la Argentina, han revelado que entre un 30 y 50% de los pacientes han presentado retrasos en la atención médica programada. A su vez, tal como lo demuestra una encuesta realizada por el Instituto de Medicina Cardiovascular del Hospital Italiano de Buenos Aires, la dificultad para obtener recetas de los medicamentos ha alcanzado valores de hasta un 20%. Sumado a las barreras en el acceso al sistema de salud, que afectaron principalmente a los pacientes ancianos con múltiples patologías, el temor de adquirir la infección por COVID-19 ha sido un factor fundamental a la hora de retrasar o cancelar las consultas. La telemedicina surge de esta manera, como una alternativa para optimizar el funcionamiento de la atención médica y lograr la adherencia terapéutica. (7,24, 62-64,8)

Tanto en América Latina como en la Argentina, diversos autores han demostrado a través de encuestas a pacientes con enfermedades cardiometabólicas, que la adherencia al tratamiento farmacológico en esta población ha sido afectada en forma relevante, con abandono de al menos un medicamento hasta en un 20% de los casos durante la pandemia. (7,8,24) Aún más significativo fue el impacto sobre la adherencia a las medidas higiénico-dietéticas, con cerca de un 40% de pacientes no adherentes a las pautas recomendadas por las guías, principalmente en lo que respecta a la alimentación y la realización de actividad física, probablemente asociado a las medidas de confinamiento. Aquella población con menores recursos económicos, desempleados y sin cobertura médica han sido los más afectados. De la misma forma, aquellos con síntomas psicológicos relacionados con depresión, probablemente exacerbados con la pandemia, han presentado menores tasas de adherencia. (65) De esta manera, se pone en evidencia el papel que cumplen los factores socioeconómicos y psicológicos a la hora de lograr un adecuado cumplimiento de las medidas terapéuticas, y su influencia durante la pandemia por COVID-19.

CONCLUSIONES

La pandemia por el SARS-CoV-2 ha ocasionado un cambio brusco en nuestro paradigma de atención de los pacientes. El aislamiento social, las restricciones al trabajo y a las actividades cotidianas, junto con el desplazamiento hacia un segundo plano de las enfermedades crónicas, ha provocado un aumento en la incidencia y descompensación de múltiples patologías cardiovasculares.

En cuanto a la prevención cardiovascular es fundamental no discontinuar el seguimiento y el tratamiento de patologías como diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad. Se han desarrollado herramientas de telecomunicación que permiten un seguimiento adecuado de los pacientes, disminuyendo las consultas presenciales.

El médico debe realizar un tratamiento global del paciente incluyendo sus factores psicosociales, dado que su alteración se correlaciona directamente con aumento del sobrepeso y del tabaquismo, la disminución de la actividad física y la adherencia terapéutica. Se debe incentivar a mantener una alimentación variada, no favorecer la conducta sedentaria y promover un estilo de vida saludable.

El impacto a largo plazo de la pandemia será observado con mayor precisión en los próximos años, cuando sea objeto de futuros análisis.

Recomendaciones

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Se debe continuar con el ejercicio físico regular y las actividades dentro del domicilio.	I	C
– Se debe continuar con los esquemas terapéuticos de los distintos factores de riesgo CV.	I	C
– Se debe realizar un abordaje psicosocial de cada paciente.	I	C
– Se deben promover la cesación tabáquica, el estilo de vida y hábitos nutricionales saludables.	I	C
– Se debe asegurar la accesibilidad a los tratamientos farmacológicos para lo cual es de utilidad el envío de prescripciones digitales o electrónicas.	I	C
– En caso de estar disponible se podrían implementar sistemas de monitoreo para el seguimiento de pacientes.	Ila	C

BIBLIOGRAFÍA

- Mattioli AV, Puviani MB, Nasi M, Farinetti A. COVID-19 pandemic: the effects of quarantine on cardiovascular risk. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:852-5. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0646-z>
- Duffy EY, Cainzos-Achirica M, Michos ED. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Era of the Coronavirus Pandemic. *Circulation* 2020;141:1943-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047194>
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation* 2021;143:e254-743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
- Kohli P, Virani SS. Surfing the Waves of the COVID-19 Pandemic as a Cardiovascular Clinician. *Circulation* 2020;142:98-100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047901>
- García S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States During COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2871-2. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.011>
- Recomendaciones-Dirección-Médica-ADECRA-CEDIM_Version-Final.pdf [Internet]. [citado 15 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.adecra.org.ar/wp-content/uploads/2020/05/Recomendaciones-Direcci%C3%B3n-M%C3%A9dica-ADECRA-CEDIM_Version-Final.pdf
- Lopez Santi R, Márquez M, Piskorz D, Saldarriaga C, Lorenzatti A, Wyss F, et al. Ambulatory Patients with Cardiometabolic Disease and Without Evidence of COVID-19 During the Pandemic. *The CorCOVID LATAM Study*. *Global Heart* 2021; 16: 15. <https://doi.org/10.5334/gh.932>

8. Bluro IM, Piñeiro DJ, Estada JLN. 'Cardiovascular Pandemic' in Argentina. *Glob Heart*. 15:51. <https://doi.org/10.5334/gh.843>
9. Lamelas P, Botto F, Pedernera G, Alves de Lima A, Costabel JP, Belardi J. Enfermedad cardiovascular en tiempos de covid-19. *Medicina Buenos Aires* 2020; 80:248-52.
10. Volpe M, Battistoni A, Bellotti P, Bellone S, Bertolotti M, Biffi A, et al. Recommendations for Cardiovascular Prevention During the Sars-Cov-2 Pandemic: An Executive Document by the Board of the Italian Society of Cardiovascular Prevention. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:373-7. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00401-1>
11. Brook R, Levy P, Rajagopalan S. Cardiometabolic Risk Factor Control During Times of Crises and Beyond. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:382-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006815>
12. Calton B, Abedini N, Fratkin M. Telemedicine in the Time of Coronavirus. *J Pain Symptom Manage* 2020;60:e12-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.03.019>
13. Kaushik A, Patel S, Dubey K. Digital cardiovascular care in COVID-19 pandemic: A potential alternative? *J Card Surg* 2020;1-6. <https://doi.org/10.1111/jocs.15094>
14. Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Health Surveill* 2020;6:e18810. <https://doi.org/10.2196/18810>
15. Miner H, Fatehi A, Ring D, Reichenberg JS. Clinician Telemedicine Perceptions During the COVID-19 Pandemic. *Telemedicine and e-Health*. 2021;27:508-12. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0295>
16. Nanda M, Sharma R. A Review of Patient Satisfaction and Experience with Telemedicine: A Virtual Solution During and Beyond COVID-19 Pandemic. *Telemed J E Health*. 2021;27:1325-31. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0570>
17. Bitar H, Alismail S. The role of eHealth, telehealth, and telemedicine for chronic disease patients during COVID-19 pandemic: A rapid systematic review. *Digit Health*. 2021;7:20552076211009396. <https://doi.org/10.1177/20552076211009396>
18. De Simone V, Guarise P, Guardalben S, Padovani N, Tondelli S, Sandrini D, et al. Telecardiology during the Covid-19 pandemic: past mistakes and future hopes. *Am J Cardiovasc* 2020;10:34-47.
19. Ahmed M, Soliman. Telemedicine in the Cardiovascular World: Ready for the Future? *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2020;16:283-90. <https://doi.org/10.14797/mdcj-16-4-283>
20. Pogossova N, Yufereva I, Sokolova I O, Yusubova A, Suvorov A, Saner H. Telemedicine intervention to improve long-term risk factor control and body composition in persons with high cardiovascular risk: results from a randomized trial *Glob Heart* 2021;16:21. <https://doi.org/10.5334/gh.825>
21. FAO y CEPAL. 2020. Sistemas alimentarios y COVID-19 en América Latina y el Caribe: Hábitos de consumo de alimentos y malnutrición. Boletín N°10. Santiago, FAO.. <https://doi.org/10.4060/cb0217es>
22. Sudriá ME, Andreatta MM, Defagó MD. Los efectos de la cuarentena por coronavirus (COVID-19) en los hábitos alimentarios en Argentina. *DIAETA (B.Aires)* 2020;38:10-9.
23. Sistemas alimentarios y COVID-19 en América Latina y el Caribe: Hábitos de consumo de alimentos y malnutrición
24. Forte E, Gómez-Martín C, Harwicz P, Lavalle-Cobo A, Millán D, Salmeri E, y col. Efectos del aislamiento social, preventivo y obligatorio en pacientes con diabetes tipo 2. *Arch Cardiol Mex* 2020;90: 1-8. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000443>
25. Peçanha T, Goessler KF, Roschel H, Gualano B. Social isolation during the COVID-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318:1441-6. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00268.2020>
26. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Effects of COVID-19 home confinement on eating behaviour and physical activity: results of the ECLB-COVID19 international online survey. *Nutrients* 2020; 12:1583. <https://doi.org/10.3390/nu12061583>
27. Curtis RG, Olds T, Ferguson T, Frayssse F, Dumuid D, Esterman A. Changes in diet, activity, weight, and wellbeing of parents during COVID-19 lockdown. *PLoS One* 2021;3:1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248008>
28. Pérez Rodrigo C, Giano Citores M, Gotzone Hervás B, Ruiz-Litago F, Casis Sáenz L, Arija V, et al. Patterns of change in dietary habits and physical activity during lockdown in Spain due to the COVID-19 pandemic. *Nutrients* 2021;13:300. <https://doi.org/10.3390/nu13020300>
29. Rodrigues Pereira da Silva D, Oliveira Werneck A, Carvalho Malta D, Borges de Souza Júnior PR, Azevedo LO, Berti de Azevedo Barros M, et al. Changes in the prevalence of physical inactivity and sedentary behavior during COVID-19 pandemic: a survey with 39,693 Brazilian adults. *Cad. Saúde Pública* 2021;37:e00221920 <https://doi.org/10.1590/0102-311x00221920>
30. Ulf Ekkelund. Infographic: Physical activity, sitting time and mortality. *Br J Sports Med* 2018;52:1164-5. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098975>
31. Mattioli AV, Sciomer S, Cocchi C, Maffei S, Gallina S. Quarantine during COVID-19 outbreak: Changes in diet and physical activity increase the risk of cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1409-17. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.020>
32. Gondim Pitanga FJ, Beck CC, Penas Seara Pitanga C. Physical activity and reducing sedentary behavior during the coronavirus pandemic. *Arq Bras Cardiol* 2020;114:1058-60.
33. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:782-92. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
34. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020;31:1068-77.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
35. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S46-60. <https://doi.org/10.2337/dc19-S005>
36. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:211-2. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.002>
37. Coronavirus and Diabetes. UK Diabetes Society 2020. Disponible en: https://www.diabetes.org.uk/about_us/news/coronavirus#supplies.
38. Forte E, Gómez Martín C, Harwicks P, Lavalle-Cobo A, Millán D, Salmeri E, et al. Efectos del aislamiento social, preventivo y obligatorio en pacientes con Diabetes tipo 2. *Arch Cardiol Mex* 2020; 90:1-8. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000443>
39. Huang L, Huang H. The effect of short message service intervention on glycemic control in diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med* 2019; 566-71. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1668723>
40. Sahin C, Courtney KL, Naylor PJ, E Rhodes R. Tailored mobile text messaging interventions targeting type 2 diabetes self-management: A systematic review and a meta-analysis. *Digit Health*. 2019;5:2055207619845279. <https://doi.org/10.1177/2055207619845279>
41. Aminuddin HB, Jiao N, Jiang Y, Hong J, Wang W. Effectiveness of smartphone-based self-management interventions on self-efficacy, self-

- care activities, health-related quality of life and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2021;116:103286. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.02.003>
42. Pal K, Eastwood SV, Michie S, et al. Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:CD008776. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008776.pub2>
43. Xu Y, Tan DHY, Lee JY. Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2019;73(7):e13357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13357>
44. Knox ECL, Quirk H, Glazebrook C, Randell T, Blake H. Impact of technology-based interventions for children and young people with type 1 diabetes on key diabetes self-management behaviours and prerequisites: a systematic review. *BMC Endocr Disord.* 2019;19:7. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0331-6>
45. Outpatient Appointment Prioritisation for Specialist Diabetes Departments during the Coronavirus pandemic. NHS London Clinical Networks. Disponible en <https://www.england.nhs.uk/london/wp-content/uploads/sites/8/2020/04/4.-Covid-19-Diabetes-Outpatient-Appointment-Prioritisation-Crib-Sheet-27032020.pdf>.
46. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). Pandemia por COVID19: ¿Después qué? Control de los factores de riesgo para prevenir una segunda ola de morbilidad y mortalidad. Disponible <https://www.saha.org.ar/files/documents/Comunicado-saha-4-de-mayo-2020>.
47. Vensentini N, Zaidel EJ, Charask A, Salzberg S, Gagliardi J, Perea J, et al. Cardiovascular admissions in Intensive Care Units during COVID-19 pandemic. *Medicina (B Aires)* 2020;80:425-32.
48. Huang C, Soleimani J, Herasevich S, Pinevich Y, Pennington KM, Dong Y, et al. Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19: A Scoping Review. *Mayo Clin Proc* 2021;96:183-202. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.022>
49. Sharifi Y, Payab M, Mohammadi-Vajari E, Aghili SMM, Sharifi F, Mehrdad N, et al. Association between cardiometabolic risk factors and COVID-19 susceptibility, severity and mortality: a review. *J Diabetes Metab Disord* 2021;26:1-23. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00822-2>
50. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020 7;41:2058-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa433>
51. Sattar Y, Mukuntharaj P, Zghouzi M, Suleiman ARM, Attique H, Ullah W, et al. Safety and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in COVID-19 population. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021;28:405-16. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00462-w>
52. Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Curr Atheroscler Rep* 2020;24:22-61. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00880-6>
53. Banach M., Penson P.E., Fras Z. Brief recommendations on the management of adult patients with familial hypercholesterolemia during the COVID-19 pandemic. *Pharmacol. Res.* 2020;158:104891 <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104891>
54. Khera A, Baum SJ, Gluckman TJ. Continuity of care and outpatient management for patients with and at high risk for cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: a scientific statement from the American Society for Preventive Cardiology. *Am J Prevent Cardiol* 2020;1:100009 <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100009>
55. Reiner Ž., Hatamipour M., Banach M. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci* 2020;16:490-6. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>
56. Lang AE, Yakhkind A. Enfermedad por coronavirus 2019 y tabaquismo: cómo y por qué implementamos una campaña de tratamiento del tabaco. 2020; 158: 1770-6. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.013>
57. Pastor Esplá, E., Castelló Faus, C., Jordá Baldó, A., Boira Enrique, I., Chiner Vives, E. COVID-19 and Smoking: An Opportunity to Quit. Tabaco y coronavirus: una oportunidad para dejar de fumar. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:T105. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2021.10.019>
58. Kowitz SD, Cornacchione Ross J, Jarman KL, Kistler CE, Lazard AJ, Ranney LM, et al. Tobacco Quit Intentions and Behaviors among Cigar Smokers in the United States in Response to COVID-19. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:5368. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155368>
59. Xu HY, Yu YJ, Zhang QH, Hu HY, Li M. Tailored Interventions to Improve Medication Adherence for Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2020;11:510339. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.510339>
60. Sankaranarayanan R, Hartshorne-Evans N, Redmond-Lyon S, Wilson J, Essa H, Gray H, et al. The impact of COVID-19 on the management of heart failure: a United Kingdom patient questionnaire study. *ESC Heart Failure* 2021;8:1324-32. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13209>
61. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, Onder G, Maggi S, Michel JP, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clinical and Experimental Research* 2020;32:1189-94. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01601-4>
62. Smolić Š, Čipin I, Medimurec P. Access to healthcare for people aged 50+ in Europe during the COVID-19 outbreak. *Eur J Ageing.* 2021;1-17. <https://doi.org/10.1007/s10433-021-00631-9>
63. Gualano MR, Corradi A, Voglino G, Bert F, Siliquini R. Beyond COVID-19: a cross-sectional study in Italy exploring the covid collateral impacts on healthcare services. *Health Policy.* 2021;125:869-76. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2021.03.005>
64. Papautsky EL, Rice DR, Ghoneima H, McKowen AL, Anderson N, Wootton AR, et al. Characterizing Health Care Delays and Interruptions in the United States During the COVID-19 Pandemic: Internet-Based, Cross-sectional Survey Study. *J Med Internet Res.* 2021;23:e25446. <https://doi.org/10.2196/25446>
65. Piskorz D, Puente Barragán A, López Santi R, Vázquez G, Solache Ortiz G, Ramírez Zambrano L. Psychological Impact of the Pandemic on Ambulatory Cardiometabolic Patients Without Evidence of SARS-CoV-2 Infection. The CorCOVID Latam Psy Study. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46:100737. <https://doi.org/10.1016/j.epcardiol.2020.100737>