REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial trimestral de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 45. 2016
Cardiometabolismo
Suplemento

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en
- **Free Medical Journals**
- **IMBIOMED**
- **Latindex**
- **Lilacs**
- **Periódica UNAM**
- **Scopus**

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología, adhiere a los principios éticos del Grupo Heart.



Claros y oscuros de la prevención cardiovascular de los pacientes diabéticos tipo 2
Ricardo López Santi

Comprensión y manejo adecuado de la dislipidemia aterogénica: la nueva frontera para la reducción del riesgo cardiovascular
Alberto Lorenzatti

Metabolismo fosfocálcico y daño en órgano blanco cardíaco
Daniel Piskorz



Magnofen

ÁCIDO FENOFÍBRICO 45-135

El fenofibrato más ventajoso en dislipemia aterogénica

- El fenofibrato de colina se disocia a su forma activa, ácido fenofíbrico, en el tubo digestivo
- El ácido fenofíbrico no requiere metabolismo de primer paso hepático para su activación
- El ácido fenofíbrico tiene mayor biodisponibilidad plasmática que el fenofibrato
- Tratamiento de elección en dislipemia mixta e hipertrigliceridemia severa
- Efectivo co-administrado con estatinas
- Óptima tolerabilidad en monoterapia como en combinación
- Puede administrarse con o sin alimentos

INDICACIONES

MONOTERAPIA	Dislipemia mixta / Hipercolesterolemia primaria / Hipertrigliceridemia severa
TERAPIA COMBINADA	En asociación con estatinas para el manejo de la dislipemia mixta



FÓRMULA:

Magnofen 45: Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Acido fenofíbrico (como fenofibrato de colina) 45 mg.

Magnofen 135: Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Acido fenofíbrico (como fenofibrato de colina) 135 mg

PRESENTACIONES:

Magnofen 45:
Envases con 30 cápsulas de liberación prolongada

Magnofen 135:
Envases con 30 cápsulas de liberación prolongada

Información completa para prescribir
Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

pami INSSJP 60%

pap Programa de ayuda al paciente

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Vol. 45. 2016
Cardiometabolismo

Autoridades de la Revista

Editor Jefe
- Héctor Luciardi
  UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Editor del Suplemento de HTA
- Daniel Piskorz
  Sanatorio Británico de Rosario

Editores Asociados
- Daniel Piskorz
  Sanatorio Británico de Rosario
- Luis Guzmán
  UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- Armando Pacher
  UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Editores Consultores
- Gianni Tognoni
  Instituto Mario Negri de Milán. Italia
- Juan Badimón
  Mount Sinai de Nueva York. USA

Sumario / *Contents*

2-5 Claros y oscuros de la prevención cardiovascular de los pacientes diabéticos tipo 2
Palabras clave: Diabetes tipo 2. Metas terapéuticas. Empaglifozina. Liraglutide. Modificaciones en el estilo de vida.
Light and dark of cardiovascular prevention in type 2 diabetic patients
Keywords: Cardiovascular prevention. Type 2 diabetes. Therapeutic goals. Empaglifozin. Changes in lifestyle.
Ricardo López Santi (La Plata, ARGENTINA)

6-12 Comprensión y manejo adecuado de la dislipidemia aterogénica: la nueva frontera para la reducción del riesgo cardiovascular
Palabras clave: Aterosclerosis. Cardiometabólico. Colesterol. Dislipidemia. Triglicéridos.
Understanding and managing the atherogenic dyslipidemia: the new frontier for cardiovascular risk reduction
Keywords: Atherosclerosis. Cardiometabolic. Cholesterol. Dyslipidemia. Triglycerides.
Alberto Lorenzatti (*Córdoba, ARGENTINA)*

13-16 Metabolismo fosfocálcico y daño en órgano blanco cardíaco
Palabras clave: Hipertensión arterial. Metabolismo fosfocálcico. Vitamina D. Factor de crecimiento de fibroblastos 23.
Calcium and phosphorus metabolism and cardiac target organ damage
Keywords: Hypertension. Calcium and phosphorus. metabolism. Vitamin D. Fibroblast growth factor 23.
Daniel Piskorz (Rosario, *Santa Fe, ARGENTINA*)

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
Propiedad intelectual N° 157282. **Gerencia Editorial:** *Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com.* **Editorial FAC:** *edifac@fac.org.ar* / **Editor:** *hectorlucasluciardi@gmail.com* / **www.revistafac.org.ar. Gerente Editorial:** *Raúl J. Bevacqua*. **Diseño:** *Carolina Cugliandolo.* *Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.*

Rev Fed Arg Cardiol. 2016; 45 (Supl. Cardiometabolismo): 2-5

Artículo de Revisión

Claros y oscuros de la prevención cardiovascular de los pacientes diabéticos tipo 2

Light and dark of cardiovascular prevention in type 2 diabetic patients

Ricardo López Santi

Hospital Italiano de la Plata, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de agosto de 2016
Aceptado el 4 de septiembre de 2016
Online el 30 de Septiembre de 2016
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Diabetes tipo 2
Metas terapéuticas
Empaglifozina
Liraglutide
Modificaciones en el estilo de vida

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad metabólica de alto impacto cardiovascular que comienza su efecto deletéreo sobre las arterias en etapa preclínica. Desde el punto de vista sanitario es una entidad de prevalencia creciente, altos costos para el sistema de salud con un alto porcentaje de pacientes no diagnosticados. A pesar de información contradictoria en torno al control glucémico intensivo hay consenso respecto de un objetivo de hemoglobina glicosilada <7% y de una presión arterial <140/90 mmHg. Los inhibidores de enzima convertidora, antagonistas del receptor de angiotensina II, estatinas en dosis de acuerdo a riesgo y aspirina a baja dosis, aparecen como herramientas farmacológicas con claros beneficios en el manejo terapéutico de estos pacientes. Hay grandes expectativas sobre los efectos cardioprotectores en diabéticos con enfermedad cardiovascular de la empaglifozina y del liraglutide, dos drogas para el control glucémico, y de los inhibidores de la PCSK9 para el manejo de los lípidos en pacientes de alto riesgo. Las modificaciones en el estilo de vida siguen siendo la piedra angular del tratamiento en las principales guías internacionales.

Keywords:
Cardiovascular prevention
Type 2 diabetes
Therapeutic goals
Empaglifozin
Changes in lifestyle

Light and dark of cardiovascular prevention in type 2 diabetic patients

ABSTRACT

Diabetes is a metabolic disease with high cardiovascular impact that begins its deleterious effect on the arteries in preclinical stages. From the point of view of health is an entity of increasing prevalence, high costs for the health system with a high percentage of undiagnosed patients. Despite conflicting information about the intensive glycemic control there is consensus on a target glycated hemoglobin <7% and a blood pressure <140/90 mmHg. Converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists II, statin dose according to risk and low-dose aspirin, appear as pharmacological tools with clear benefits in the therapeutic management of these patients. There are great expectations about the cardioprotective effects in diabetic's patients with cardiovascular disease of empaglifozin and liraglutide, two drugs for glycemic control and PCSK9 inhibitors for lipid management in high-risk patients. Changes in lifestyle remain the cornerstone of treatment in major international guides.

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ha encendido una luz de alerta en el tablero sanitario internacional por el crecimiento exponencial de la prevalencia a nivel mundial y por los costos que el manejo de esta enfermedad lleva implícito[1,2].

La International Diabetes Federation (IDF) amplió la visión sobre esta situación. Si la realidad nos muestra que los cambios deletéreos sobre órganos blanco, incluidas las paredes de las arterias, preceden al diagnóstico clínico de la DM2 ¿por qué no considerar en el análisis a aquellos que padecen intolerancia a la glucosa?. Ante esa observación la IDF, tal como se precia en la ***Tabla 1***, nos informa que se espera que para el año 2030 tengamos unos 1000 millones de individuos desarrollando aterosclerosis a partir de las alteraciones del metabolismo glúcido: diabéticos más intolerantes[3].

Estos pronósticos de crecimiento de la prevalencia de la enfermedad son particularmente críticos para los países de América Latina donde la incidencia es mayor y los recursos para afrontar la escala de demanda de servicios de salud es más acotada y según se vislumbra serán claramente insuficientes[4].

Las Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo en la Argentina (ENFR) en sus tres ediciones (2005 / 2009 / 2013) son un fiel reflejo de este escenario desfavorable, en el que los factores de riesgo predisponentes como el sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad crecen a la par del aumento de pacientes con glucemias elevadas o DM2 (***Tabla*** 2). A estos podrían sumarse otras variables como por ejemplo el

Autor para correspondencia: **Ricardo López Santi.** Hospital Italiano de La Plata. Av. 51 N° 1725, Casco Urbano, B1900AXI. La Plata, Buenos Aires.
e-mail: lopezsan@live.com.ar

TABLA 1.
Proyección de la diabetes y de la intolerancia a la glucosa hacia el año 2030. Datos de IDF Diabetes Atlas.

	2011	2030
Población mundial total (miles de millones)	7	8.3
Población adulta (20 a 79 años en millones)	4.4	5.6
DIABETES		
Prevalencia mundial (%)	8.3	9.9
Prevalencia comparativa (%)	8.5	8.9
Número de personas con diabetes (millones)	366	552
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA (IG)		
Prevalencia mundial (%)	6.4	7.1
Prevalencia comparativa (%)	6.5	6.7
Número de personas con IG (millones)	280	398

TABLA 2.
Comparativo de prevalencias en las Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo.

	ENFR 2005	ENFR 2009	ENFR 2013
Sedentarismo *	46.20%	54.90%	55.10%
Obesidad *	14.60%	18%	20.80%
Sobrepeso	35.40%	35.40%	37.10%
Diabetes*	8.4%	9.6%	9.8%

ENFR: Encuesta Nacional de Factores de Riesgo.

consumo de frutas y verduras que es muy bajo en nuestro país y otros relacionados con el proceso de urbanización.

Otro aspecto relevante se relaciona con el diagnóstico oportuno de la enfermedad. Al igual que ocurre con la hipertensión arterial (HTA), muchas veces la DM2 se diagnostica muy tardíamente a través de las complicaciones que esta determina. De acuerdo a las Guías 2016 de la American Diabetes Association (ADA) los criterios diagnósticos que se utilizan son determinaciones bioquímicas sencillas y de bajo costo como la glucemia en ayunas, la prueba de tolerancia a la ingesta oral de glucosa y la hemogoblina glicosilada (HbA1c) (***Tabla 3***). Por este motivo las estrategias para individualizar a los portadores de la enfermedad se deben basar en el uso sistemático a manera de screening en la población general en riesgo, conformada de manera particular por individuos con sobrepeso u obesidad, aquellos que presentan aumento en el perímetro de cintura y muy especialmente por los hipertensos. También se debe tener en cuenta que algunos tratamientos pueden predisponer al desarrollo de DM2, como ocurre con el uso de glucocorticoides, diuréticos tiazídicos y ciertos antipsicóticos[5].

En individuos que presentan resultados normales las pruebas deberían ser repetidas con un intervalo mínimo de 3 años[6].

Se estima que en la Argentina hay un 50% de diabéticos que carecen de diagnóstico. A la hora de buscar poblaciones en riesgo de DM2 no se puede dejar de lado ciertas enseñanzas de las ENFR. Esta enfermedad, al igual que ocurre con la HTA y la obesidad, presenta una prevalencia mayor

TABLA 3.
Criterios diagnósticos de la American Diabetes Association. Guías 2010

1. HbA1c ≥ 6.5% utilizando un método certificado por NGSP y estandarizada según estándar del DCCT *
2. Glucemia en ayunas ≥126 mg% (7 mmol/l). Ayuno de ingesta calórica previa no inferior a 8 horas*
3. PTG 2 hs. con glucemia ≥200 mg% bajo pautas de OMS (75 g de glucosa anhidra disuelta en agua)*
4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucemia, una glucosa plasmática al azar ≥200 mg % (11.1 mmol/l)

* Ante la evidencia inequívoca de ausencia de hiperglucemia las pruebas 1 y 3 deben ser repetidas

en las poblaciones de menores ingresos y en aquellas de menor nivel educativo. Por ese motivo al diseñar campañas de detección no se puede desconocer este aspecto.

La mirada cardiovascular es imprescindible para evaluar la enfermedad en su faceta más dura. Las complicaciones crónicas de la DM tipo 2 afectan principalmente al sistema cardiovascular, retina, riñones y nervios periféricos. Entre las complicaciones que ocasionan mayor morbimortalidad y mayor número de internaciones, las afecciones cardiovasculares se encuentran en primer lugar, con una frecuencia de 2 a 4 veces mayor que en la población de individuos que no padecen DM.

Desde esta perspectiva, a la alta prevalencia y a la gran cantidad de individuos no diagnosticados se deben sumar en el análisis a otros dos aspectos de gran relevancia: el consenso sobre las metas a alcanzar y el manejo terapéutico del riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos. Las evidencias en algunos aspectos han sido contradictorias o al menos discordantes, lo que ha determinado cierta confusión en la comunidad médica y una cierta pasividad al momento de tomar decisiones frente al paciente[7-8].

Para establecer objetivos de tratamiento, salta a la vista en un primer momento aquellos que se refieren a los valores metabólicos. En ese sentido las técnicas avaladas por la ADA son el automonitoreo glucémico y la determinación de la HbA1c. El automonitoreo es una herramienta sistemáticamente utilizada en los grandes estudios con objetivo de demostrar de qué manera impacta el control glucémico intensivo sobre las complicaciones de la DM2. En cuanto a la determinación de la HbA1c las recomendaciones son la de realizarla al menos dos veces al año en pacientes que tienen un control glucémico estable. Se puede pasar a controles trimestrales cuando se está frente a un cambio de terapia o no se están cumpliendo los objetivos glucémicos. Este indicador tiene un valor predictivo muy fuerte respecto de futuras complicaciones[9-10]. A pesar de su clara utilidad, también es válido reconocer algunas limitaciones del método relacionadas con alteraciones de la hemoglobina y del volumen de glóbulos rojos, casos que pueden justificar la falta de corre-

lación de su determinación con los valores glucémicos. Un objetivo razonable en un adulto sin embarazo es obtener un valor <7%. En algunas poblaciones particulares se pueden hacer consideraciones especiales respecto de este objetivo atendiendo a la historia de hipoglucemias, la expectativa de vida, o la ausencia de enfermedad cardiovascular.

Hay evidencia contradictoria respecto de si el tratamiento intensivo en el control glucémico reduce la incidencia de enfermedad cardiovascular. Por un lado el estudio ***UKPDS*** (*UK Prospective Diabetes Study*) a 10 años de seguimiento evidencia una reducción significativa de infarto agudo de miocardio[11]. En sentido contrario los estudios ***ACCORD*** (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ***ADVANCE*** (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*), y ***VADT*** (*Veterans Affairs Diabetes Trial*).no muestran datos significativos. La diferencia podría estar en que los pacientes del UKPDS fueron tomados desde el momento del diagnóstico, mientras que en el resto de los estudios eran pacientes de larga historia de enfermedad[12]. Las recomendaciones de tratamientos intensivos están orientadas a pacientes con bajo riesgo de hipoglucemias, inicio al momento del diagnóstico, sin enfermedad vascular, con larga expectativa de vida y con un soporte que permita mantener los tratamientos en el largo plazo[13].

En cuanto a la seguridad cardiovascular con el uso de los hipoglucemiantes orales es un tema que ha estado bajo observación, ya que sabido es que un porcentaje significativo de pacientes con DM2 desarrollaran insuficiencia cardiaca. En ese sentido hay un vínculo de este cuadro con las tiazolindionas, por lo que estas no deben utilizarse en pacientes con cardiopatía[14].

La búsqueda de intervenciones sobre la glucemia que llevaran a reducir los eventos cardiovasculares ha sido motivo de atención, como la realización del estudio ***ORIGIN*** (*Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention*) enfocado en determinar si la insulinización precoz con insulina glargina podía reducir la tasa de eventos cardiovasculares[15]. Pero ese camino no mostró mayores avances hasta que recientemente se dieron a conocer resultados del estudio ***EMPA-REG OUTCOME*** (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*) que evaluó los efectos cardioprotectores de la empagliflozina, un inhibidor del co trasportador sodio–glucosa tipo 2, que logró reducir un punto final combinado (infarto agudo de miocardio, ACV y muerte cardiovascular) con un 38% de reducción de muerte cardiovascular (3.7% vs 5.9%)[16]. Indudablemente estos resultados despiertan una enorme expectativa por tratarse del primer fármaco destinado al control glucémico con un claro efecto de reducir eventos cardiovasculares. También el estudio ***LEADER*** reveló que el liraglutide, un análogo de la GLP-1, redujo la mortalidad cardiovascular y la debida a todas las causas de manera significativa[17].

Se debe dejar en claro que los efectos positivos de ambas drogas se dieron en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular. Aun no existe evidencia respecto que estas u otras drogas hipoglucemiantes sean capaces de reducir el riesgo cardiovascular en diabéticos sin enfermedad cardiovascular. La HTA es una entidad que acompaña frecuentemente a la DM2 e incluso es uno de los predictores de mortalidad en este grupo de pacientes[18].

Las recomendaciones de mantener al paciente con una presión arterial (PA) inferior a 140/90 mmHg tienen como sustento un alto nivel de evidencia[19]. Los estudios que le dan aval son el ***ACCORD***[20] y el ***HOT*** (***Hypertension Optimal Treatment***)[21]. Con menos fuerza se considera que algunos casos particulares como individuos jóvenes, pacientes con albuminuria, o acompañados de uno o más factores de riesgo podrían beneficiarse con una PA inferior a 130/80 mmHg. Recientemente se conocieron los resultados del estudio ***SPRINT*** (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*)[22]. El estudio fue detenido de manera anticipada por el NIH (*National Institutes of Health*) en virtud del beneficio que recibieron los pacientes hipertensos en que el objetivo era una PA sistólica <120 mmHg. Justamente en este ensayo se excluyó a los pacientes con DM2, motivo por el que esos resultados no pueden ser extrapolados[23].

Si bien la piedra angular del tratamiento de la HTA la constituyen las modificaciones del estilo de vida, en los pacientes con DM2 al momento de constatar cifras >140/90 mmHg está indicado iniciar tratamiento farmacológico con un esquema que incluya inhibidores de enzima convertidora (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) pero no ambos en combinación[24,25]. Habitualmente se requieren asociaciones con drogas como amlodipina, hidroclorotiazida o clortalidona, debiendo monitorearse los valores de creatinina sérica y niveles de potasio sérico. En caso de utilizarse más de una droga se recomienda que una de las dosis se reciba por la noche, dado que hay evidencia que en el largo plazo hay reducción de eventos cardiovasculares al contar con mayor cobertura nocturna[26,27].

La determinación del perfil lipídico y su seguimiento en pacientes con DM2 es un paso indispensable. Un meta-análisis de 14 estudios randomizados que incluyó los datos de más de 18.000 pacientes tratados con estatinas (seguimiento medio de 4.3 años), demostró una reducción del 9% de la mortalidad por todas las causas y del 13% en la mortalidad vascular por cada mmol / L (39 mg / dL) de reducción en el colesterol LDL[28].

El uso de estatinas en alta dosis es mandatorio en pacientes con enfermedad vascular demostrada y cuando hay factores de riesgo cardiovascular agregados en pacientes que se encuentran entre los 40 y 75 años de edad. Dosis moderadas a altas son indicadas en mayores de 75 años y dosis más bajas se plantean en individuos sin enfermedad ni fac-

tores de riesgo. En el caso de embarazo las estatinas están contraindicadas. El único grupo que no tiene indicación de acuerdo a las Guías de la ADA son los menores de 40 años sin enfermedad vascular ni factores de riesgo (***Tabla 4***).

TABLA 4.
Indicaciones de hipolipemiantes en pacientes diabéticos

Recomendaciones ADA para el uso de estatinas y combinaciones		
Edad	Factor de Riesgo	Recomendación de estatinas
< 40 años	Ninguno	Ninguna
	Factores de riesgo	Moderada o alta dosis
	Enfermedad	Alta dosis
40-75 años	Ninguno	Moderada dosis
	Factores de riesgo	Alta dosis
	Enfermedad	Alta dosis
	SCA LDL >50 mg% intolerante	Moderada dosis + ezetimibe
>75 años	Ninguno	Moderada dosis
	Factores de riesgo	Moderada o alta dosis
	Enfermedad	Alta dosis
	SCA LDL >50 mg% intolerante	Moderada dosis + ezetimibe

ADA: American Diabetes Association.

En pacientes con síndromes coronarios agudos recientes que no son tolerantes a altas dosis de estatinas se puede considerar agregar ezetimibe, basados en los recientes resultados del estudio ***IMPROVE-IT*** (*The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) que mostro una reducción absoluta del 5% de puntos finales cardiovasculares mayores[29].

En caso de una dislipidemia caracterizada por triglicéridos >204 mg% y fracción colesterol HDL <34 mg% se pueden sumar fibratos a las estatinas.

En un futuro próximo se podrá analizar la utilidad del uso de los inhibidores de la PCSK9 (tipo 9 de subtilisina/kexina convertasa de proproteína), para el control lipídico, especialmente en los pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular[30,31]. Los resultados conocidos o por conocerse de los estudios ***ODYSSEY*** (alirocumab) (*The Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy*), ***FOURIER*** (evolucumab) (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*), y ***SPIRE*** (bococizumab) (*Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events*), en cuanto a reducción de la fracción LDL y su impacto en la reducción de eventos cardiovasculares pueden llegar a establecer nuevas metas terapéuticas en el mediano plazo.

La antiagregación plaquetaria con aspirina en dosis de 75 a 162 mg/dia está recomendada en prevención primaria de pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular aumentado, es decir la menor dosis posible para reducir posibles efectos colaterales[32]. La mayoría de los mayores de 50 años con un factor de riesgo agregado hombres o mujeres, son pasibles de ser antiagregados. En prevención secundaria está indicada siempre y en el caso de alergia a la aspirina se puede reemplazar por clopidogrel en dosis de 75 mg/dia.

La doble antiagregación puede realizarse dentro del año de un evento coronario con clopidogrel, ticagrelor o incluso prasugrel, en el caso que se hubiera realizado una angioplastia transluminal coronaria[33].

La estimación del riesgo es un tema que aún no ha sido debidamente aclarado. Las nuevas técnicas de imágenes como el score de calcio parecerían tener mayor poder predictivo por ejemplo que el score de Framingham [34]. Sin embargo temas de recursos, accesibilidad y de relación costo beneficio hacen que la indicación de búsqueda de isquemia o enfermedad vascular en pacientes asintomáticos sin alteraciones electrocardiográficas todavía no encuentre consenso[35].

Desde la experiencia de Karelia del Norte, pasando por las Guias de la ADA, las NICE, la americanas o los consensos de prevención de cualquier latitud, un aspecto de aceptación universal es la trascendencia de lograr modificaciones del estilo de vida sustentables en todos los pacientes con DM2 que radica no solo en un comportamiento individual basado en aspectos como la voluntad, sino en[36]:

- Protocolos para la educación del paciente diabético con el soporte de equipos interdisciplinarios.
- Políticas públicas que faciliten el acceso a entornos saludables donde se pueda promover la actividad física, el consumo de frutas y verduras y la preservación de espacios 100% libres de humo de tabaco.
- Movilización comunitaria estimulada por las instituciones científicas en la búsqueda de un mayor conocimiento de estas enfermedades por parte de la población.
- Integración de acciones de prevención en enfermedades crónicas no transmisibles (cardiovasculares, cáncer, diabetes).

El futuro de la próxima década nos augura más pacientes diabéticos y por ende más enfermedad cardiovascular.

El desafío es establecer estrategias que comprendan un amplio ciclo que se inicie con la promoción de salud y la prevención de la enfermedad, el diagnóstico oportuno, el tratamiento adecuado y la detección precoz de las complicaciones para poner luego en marcha las acciones de rehabilitación.

La prevención es el camino por el que logramos postergar lo inevitable, la enfermedad y la muerte. Pero su mayor aporte es como estrategia fundamental para incrementar la calidad de vida de la gente, logrando asociar la mayor longevidad con el estado de bienestar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Webber L, Kilpi F, Marsh T, et al. High Rates of Obesity and Non-Communicable Diseases Predicted across Latin America. PLoS ONE **2012**; 7: e39589.
2. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. Diabetes Care **1998**; 21: 296-309.

Bibliografía completa disponible en **www.revistafac.org.ar**

Rev Fed Arg Cardiol. 2016; 45 (Supl. Cardiometabolismo): 6-12

Artículo de Revisión

Comprensión y manejo adecuado de la dislipidemia aterogénica: la nueva frontera para la reducción del riesgo cardiovascular

Understanding and managing the atherogenic dyslipidemia: the new frontier for cardiovascular risk reduction

Alberto Lorenzatti

Hospital Córdoba; Instituto Médico DAMIC. Córdoba, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de agosto de 2016
Aceptado el 5 de septiembre de 2016
Online el 30 de septiembre de 2016
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Aterosclerosis
Cardiometabólico
Colesterol
Dislipidemia
Triglicéridos

RESÚMEN

En las últimas dos a tres décadas el considerable incremento de la obesidad, adquiriendo un carácter casi epidémico, ha llevado a un cambio en el fenotipo más común de presentación de alteraciones lipídicas, siendo la dislipidemia metabólica o aterogénica la forma más prevalente y asimismo fuertemente asociada a un incremento del riesgo cardiovascular aterosclerótico. A pesar de los buenos resultados logrados a partir del manejo del LDL colesterol con estatinas, persiste un considerable riesgo residual, dado por la preponderancia de formas clínicas centradas en alteraciones lipídicas no-LDL. Dichas alteraciones cuali-cuantitativas se asocian a insulino-resistencia, obesidad y diabetes tipo 2.

Se analiza en esta revisión la fisiopatología de esta forma de dislipidemia caracterizada por el aumento de los triglicéridos, bajo HDL-C, preponderancia de LDL pequeñas y densas, acumulación de lipoproteínas remanentes e hiperlipemia postprandial. Discutimos asimismo su relación con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y finalmente analizamos los enfoques terapéuticos que incluyen cambios en el estilo de vida tanto como las intervenciones farmacológicas corrientes, para prevenir la enfermedad cardiovascular.

Keywords:
Atherosclerosis.
Cardiometabolic
Cholesterol
Dyslipidemia
Triglycerides

Understanding and managing the atherogenic dyslipidemia: the new frontier for cardiovascular risk reduction

ABSTRACT

Over the few decades the global increase in obesity, -acquiring an almost epidemic nature-, has led to a change in the most common phenotype presentation of lipid abnormalities, being metabolic or atherogenic dyslipidemia, the most prevalent form, also strongly associated with an increased risk of cardiovascular disease. Despite the very good results achieved from statin management of LDL, there still remains a considerable residual risk, given the preponderance of clinical forms of non- LDL lipid abnormalities. These qualitative and quantitative lipid modifications are strongly associated with insulin resistance, obesity and type 2 diabetes.

In this review, we analyze the pathophysiology of this type of dyslipidemia characterized by elevated triglycerides, low HDL-C, preponderance of small and dense LDL, accumulation of remnant lipoproteins and postprandial hyperlipidemia. We also discuss the relationship of atherogenic dyslipidemia with the development of atherosclerotic cardiovascular disease and we finally describe the therapeutic approaches that include changes in lifestyle as well as current pharmacological interventions to prevent cardiovascular events.

El escenario de las Dislipidemias y el Riesgo Cardiovascular se ha modificado de manera sustancial en el presente milenio. Asistimos a una desbordante "epidemia" global de obesidad y sus consecuencias clínicas, provocada y sostenida por la adopción masiva de un estilo de vida caracterizado por el sedentarismo y el desbalance del tipo y características de alimentación, con exceso en calorías, por amplias franjas de la población. Sus efectos han llegado a amortiguar el descenso en la mortalidad cardiovascular logrado en las últimas décadas gracias a los avances en el

Autor para correspondencia: **Dr. Alberto Lorenzatti.** Departamento de Cardiología, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina. Instituto Médico DAMIC, Córdoba, Argentina. Av. Colón 2057, Alto Alberdi, X5003DCE Córdoba. *e-mail:* alberto.lorenzatti@gmail.com

tratamiento. A modo de ejemplo, en nuestro país, la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo muestra un alarmante crecimiento del sobrepeso y la obesidad que aumentaron en los últimos diez años cerca de 42%[1].

A consecuencia de ello, ha aumentado considerablemente la prevalencia de las alteraciones lipídicas conocidas como Dislipidemia Aterogénica o Dislipidemia Metabólica, caracterizada por la co-existencia de profundas alteraciones cuali-cuantitativas en el metabolismo de los lípidos. La sobreabundancia de partículas no-LDL es una característica distintiva, con aumento de Lipoproteínas Ricas en Triglicéridos (LRTG), disminución de los niveles de HDL colesterol, acumulación de remanentes de colesterol (RC), e hiperlipemia postprandial, conjuntamente con modificaciones cualitativas de las LDL con clara preponderancia del fenotipo de LDL pequeñas y densas (LDL-pd), más aterogénicas[2,3].

La identificación y el manejo de este tipo de dislipidemia implica desde cambios favorables (terapéuticos) en el estilo de vida, hasta el abordaje farmacológico adecuado con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular aún en aquellos individuos cuyo LDL-C se encuentra dentro de rangos aparentemente normales, pero que por presentar dicho conjunto de "alteraciones cardiometabólicas", se hallan expuestos a un muy elevado riesgo de eventos cardiovasculares[4,5].

Dislipidemia aterogénica y su relación con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

La creciente prevalencia de obesidad[1], especialmente abdominal, se halla directamente asociada al incremento de la Diabetes Mellitus y el Síndrome Metabólico, que a su vez se asocian a un conjunto de anormalidades en las lipoproteínas descriptas como Dislipidemia Aterogénica o Dislipidemia Metabólica, fenotipo muy característico a su vez ligado de manera causal con el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)[6,7].

Dicho conjunto de anormalidades lipídicas se caracteriza por Hipertrigliceridemia (HTG) que refleja el aumento de las LRTG, bajo nivel de HDL-C, LDL-pd, mayor concentración de lipoproteínas remanentes de colesterol (RC) e hiperlipemia postprandial[8-11].

La aterogenicidad de dicho conjunto de alteraciones lipídicas se respalda en estudios epidemiológicos. Por ejemplo en el estudio ***INTERHEART*** el mayor predictor de riesgo de infarto de miocardio a nivel poblacional fue la relación apoB / apoA, (reflejo de la correlación entre la totalidad de lipoproteínas que contienen apoB y por lo tanto pro-aterogénicas y las HDL como reflejo de las partículas clásicamente anti-aterogénicas) [12]. Asimismo, en el análisis de 1.237 casos y 1.888 controles de Latinoamérica en dicho estudio (***INTERHEART LatinAmerica***) la obesidad fue el mayor problema de salud con un riesgo poblacional atribuible del 45.8% (IC 95%: 35.8-56.2), mientras que la relación apoB/apoA ocupó el segundo lugar con el 40,8% (IC 95%: 30,3-52.2)[13].

Un registro de casi 140.000 pacientes hospitalizados en USA por síndromes coronarios agudos, mostró que más de la mitad de ellos tenían niveles de LDL-C <100mg/dL a la vez que el HDL-C promedio era <40mg/dL, mientras que el valor de TG era >160mg/dL. Es muy importante no interpretar erróneamente estos datos minimizando los niveles de LDL-C como el principal factor de riesgo ya que en realidad en estos pacientes los valores de LDL-C no son el reflejo de la verdadera carga aterogénica. Aquí el dosaje de apoB ó más simplemente, el cálculo del colesterol no-HDL (especialmente en pacientes con TG >200mg/dL) se aproxima mucho más al verdadero riesgo CV de estos individuos que como sabemos presentan además otos factores de riesgo (FR) asociados como disglucemia, hipertensión arterial y obesidad abdominal[14].

Pero la evidencia va más allá de los estudios epidemiológicos habiéndose observado además en estudios de intervención con estatinas que pacientes que continuaban presentado el fenotipo de dislipidemia aterogénica pese a la efectiva reducción del LDL-C presentaban un riesgo mayor de eventos CV[15]. Por ejemplo en el Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (***PROVE IT-TIMI 22***) se demostró que entre los pacientes que recibían estatinas luego de un sindrome coronario agudo, en aquellos con niveles de TG <150mg/dL (ajustado por niveles de HDL-C y LDL-C) presentaban un riesgo menor de eventos coronarios (HR 0.8; p=0.025)[16]. Observaciones similares ya se habían verificado en los estudios 4S con simvastatina e incluso en el ***Helsinsky Heart Study*** con gemfibrozil [17,18]. Por otro lado, niveles aumentados de TG se correlacionaron de manera independiente con enfermedad coronaria en un meta-análisis de 29 estudios prospectivos en pacientes tratados con estatinas[19].

Sin embargo numerosos estudios han mostrado que la asociación entre niveles plasmáticos de TG y riesgo cardiovascular a menudo se atenúa cuando se ajusta por otros parámetros lipídicos como HDL-C y no-HDL-C. Por ejemplo en el ***Emerging Risk Factors Collaboration*** que incluyó datos de 302.430 individuos se demostró una clara asociación entre niveles de TG y riesgo CV pero dicha asociación se atenuó luego del ajuste por HDL-C y no-HDL-C[20].

En cambio, en los estudios ***IDEAL*** y ***TNT***, aún en pacientes que alcanzaban LDL-C <70mg/dL, el riesgo aumentaba en aquellos con niveles de TG elevados observándose un 63% (p=0.001) más de eventos al comparar el quintil de nivel superior con respecto al quintil inferior. No obstante, dicha asociación se atenuó (p=0.044) luego de ser ajustada por apo B/apo A1 y HDL-C [21]. Esto puede explicarse por la fuerte y constante asociación de niveles elevados de TG con aumento del no-HDL-C y apo B conjuntamente con HDL-C bajo, lo que hace que el efecto se atenúe al ajustarse por dichos parámetros[2].

Por otro lado, las partículas remanentes de colesterol (RC) directamente correlacionan con TG elevados, y se han asociado con aumento del riesgo CV. Varbo y col., demostraron que por cada incremento de 1 mmol/L (88.6 mg/dL) de RC se asoció con una elevación de 2.8 veces del riesgo CV independiente del HDL-C[22].

Asimismo, los niveles de TG postprandiales, que pue-

den reflejar la capacidad aterogénica de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG) remanentes, constituyen un predictor más fuerte de eventos cardiovasculares que los niveles de TG en ayunas [23,24]. En tanto la mayoría de los individuos se hallan en estado postprandial durante muchas horas del día, los cambios en dichos niveles pueden generar un importante impacto en el desarrollo de aterosclerosis[25].

En definitiva, existe una convincente evidencia de que la dislipidemia metabólica es altamente aterogénica, aunque no se conoce el verdadero peso de cada componente en dicho proceso.

Anormalidades en el metabolismo lipídico: la tormenta perfecta

El mencionado fenotipo característico de la dislipidemia aterogénica refleja un metabolismo anormal de las LRTG, condicionado por factores tanto genéticos como ambientales afectando también el metabolismo de las partículas de HDL y LDL [25]. Ya sea por superproducción de LRTG, disminución del catabolismo o la combinación de ambos mecanismos, el resultado es un desbalance que lleva a un considerable aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos con un aumento en el intercambio de TG y colesterol esterificado cuya consecuencia son partículas de HDL más pequeñas y susceptibles de sufrir una eliminación renal acelerada, conjuntamente con el predominio de LDL más pequeñas y densas[26].

En este contexto, las partículas de HDL no sólo están disminuidas cuantitativamente sino a que su vez tienden a ser disfuncionales y de ese modo no están en condiciones de realizar adecuadamente su función primordial cual es el transporte reverso de colesterol [26]. Como hemos señalado la fuerte asociación de la dislipidemia metabólica con el desarrollo de aterosclerosis se sustenta en el desmesurado aumento de lipoproteínas que contienen apo B, el mayor determinante aterogénico. Las LDL-pd son a su vez más susceptibles a la oxidación, tienen menos afinidad por el receptor LDL (LDLR) -con la consecuente disminución en su catabolismo-, mayor afinidad por los proteoglicanos en la pared arterial -atrapamiento exacerbado de las partículas de LDL- y disfunción endotelial por menor expresión y actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS), lo que explica el mayor y más prematuro desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica[27].

El aumento del contenido hepático de TG, -una constante en el paciente con obesidad abdominal- también determina una expansión del pool de LRTG, favoreciendo también que las LDL sean hidrolizadas a partículas más pequeñas y densas, por lo que en consecuencia resultan el tipo de LDL predominantes[8,9,28,29]

Como ya hemos mencionado, el aumento postprandial de TGs -que reflejan anormalidades en el metabolismo de los quilomicrones (QM) encargados del transporte de las grasas exógenas provenientes de la dieta-, juega un rol significativo. Dicho aumento postprandial de LRTG (remanentes de QM y VLDL) contribuye también a la disfunción endotelial y a su vez, por tratarse de partículas más pequeñas que en condiciones normales, pueden penetrar con más facilidad en el espacio sub-endotelial contribuyendo así al proceso aterosclerótico. Los remanentes de quilomicrones (RQ) son ricos en ésteres de colesterol y apo E y son removidos de la circulación por vía hepática ligándose a los LDLR u otras proteínas relacionadas[30].

La hiperlipemia postprandial es relativamente constante en la insulino-resistencia, siendo el aclaramiento plasmático de QM y VLDL notoriamente inferior, lo que se atribuye a una disminución en la actividad de las enzimas lipoproteinlipasa (LpL), lipasa hepática (LH) y lipasa endotelial. Asimismo, el aumento en los niveles de apo C-III (que es un inhibidor de la LpL) también favorece dicho mecanismo [31]. Se ha descripto que a su vez una menor actividad de LDLR puede contribuir a una remoción disminuida o retardada de los remanentes [32].

Asimismo, los niveles de triglicéridos se correlacionan con disminución de las HDL y el aumento de los remanentes de LRTG. En es estudio de la población General de Copenhagen, en 36.160 hombres y mujeres se observó que el 45% de los varones y el 30% de la mujeres tenía TG>150 mg/dL y HDL-C <40 mg/dL. En la ***Figura 1*** se observa que a medida que aumenta el nivel de TG en condición de no-ayuno, disminuyen las HDL y aumentan los remanentes de LRTG. En el estado de no-ayuno, los remanentes representan el colesterol transportado por IDL, VLDL remanentes y quilomicrones remanentes. Los remanentes de colesterol pueden ser calculados como: CT – (HDL + LDL).

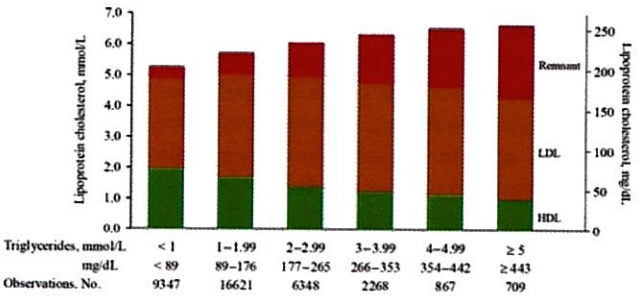


FIGURA 1.
A medida que se incrementa el nivel de TG (no-ayuno), disminuye el nivel de HDL-C en similar proporción al aumento de remanentes, mientras que el nivel de LDL-C permanece constrante. *Nordestgaard BG. AHA 2012, Los Angeles, USA (reproducido con permiso).*

Por otra parte, estudios recientes de randomización mendeliana, aportan evidencia de causalidad entre niveles de TG aumentados con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Así varios defectos genéticos asociados con moderada hipertrigliceridemia se asocian fuertemente con ECVA[33,34].

La insulino-resistencia (IR) juega un rol clave en la patogénesis de la dislipidemia aterogénica. En la IR hay mayor lipólisis y aumento del flujo de ácidos grasos libres hacia

tejidos no adiposos como el hígado y los músculos, lo que a su vez contribuye también a aumentar la IR[7,9,10,11].

Por otro lado, la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) -que resulta clave en la composición de las lipoproteínas- se halla aumentada tanto en masa como en actividad en los sujetos con síndrome metabólico, por lo que facilita la trasferencia de ésteres de colesterol (EC) hacia las LRTG (VLDL, QM y QR) favoreciendo su capacidad aterogénica. Asimismo promueve la transferencia de TG hacia las lipoproteínas pobres en triglicéricos (LDL y HDL), que sufren una rápida lipólisis de dichos TG por parte de la LH, y cuya consecuencia es la disminución en tamaño y aumento en la densidad de ambos tipos de lipoproteínas. Todo esto potenciado por la propia IR que a su vez favorece el aumento en la disponibilidad de apoB y consecuentemente un mayor ensamblaje y secreción de VLDL a nivel hepático[35].

Los niveles bajos de HDL-C también están relacionados a la sobreproducción de LRTG. Como hemos mencionado, el rol de la CETP es clave para el intercambio de TG de las VLDL por EC de las HDL, transformándose éstas últimas, en partículas enriquecidas con TG, pobres en colesterol y más susceptibles a la degradación por parte de la lipasa hepática (LH) que hidroliza dichos triglicéridos con los cuales se hallan cargadas las HDL en la dislipidemia metabólica.

Asimismo, a medida que más componentes metabólicos se hallan presentes, se ha descripto un predominio de partículas de HDL3, más pequeñas, cuyas funciones anti-aterogénicas están disminuídas respecto de las HDL2, todo lo cual contribuye a deteriorar la funcionalidad del transporte reverso de colesterol.

En síntesis las alteraciones en el metabolismo lipídico son profundas e incluyen sobreabundancia de lipoproteínas no-LDL, HDL disminuídas en cantidad y función conjuntamente con modificaciones cualitativas de las LDL –cuyo nivel puede estar sólo ligeramente elevado- y que en definitiva predisponen al desarrollo de la macroangiopatía que caracteriza al paciente cardiometabólico.

Apo B y Colesterol no-HDL como marcadores de riesgo

La determinación de la apoproteía B representa una medida de todas las lipoproteínas aterogénicas ya que cada una de dichas partículas potencialmente aterogénicas (VLDL, IDL, remanentes, LDL y Lp(a)) continene una molécula de apo B100[36]. Del mismo modo también cada partícula de QM o sus remanentes contienen una molécula de apo B48. En la Dislipemia Metabólica no hay solo sobreproducción de VLDL, también de apo B. Asimismo en pacientes con riesgo cardiometabólico, el numéro total de partículas de LDL pequeñas y densas está aumentado, y por lo tanto también el apo B, pero no necesariamente se halla esto reflejado en el nivel de LDL-C. Como hemos analizado, diferentes estudios epidemiológicos han demostrado una mejor correlación de apo B con riesgo de eventos cardiovasculares que el propio LDL-C. En el estudio ***INTERHEART***, apo B fue superior a LDL colesterol en la predicción de riesgo coronario[12,37]. De igual modo, en el estudio ***Emerging Risk Factors Collaborators***, apo B y no-HDL-C fueron superiores a la determinación del LDL-C como predictor de riesgo[38].

No-HDL-C es un simple y rápido cálculo que resulta de sustraer al valor de Colesterol Total, el valor de HDL-C (no-HDL-C = CT-HDL-C) dando así una excelente aproximación de la concentración de colesterol dentro de todas las lipoproteínas pro-aterogénicas. Ha sido establecido como un objetivo secundario en el ATP III y objetivo primario con una importancia equivalente al del LDL-C en guías recientes como las guías ***NICE*** 2014 y las guías ***IAS*** (*International Atherosclerosis Society*) y ***NLA*** (*National Lipid Association*) [39-41].

Como cada lipoproteína no-HDL típicamente contiene una molécula de apo B, así apo B representa la medición de las partículas no-HDL. Mediante técnicas sofisticadas se puede cuantificar el número de partículas de cada clase de lipoproteínas y sus sub-clases, pero su aplicación en la práctica clínica cotidiana resulta onerosa y en principio innecesaria [42]. Asimismo, diferentes estudios no muestran superioridad en la determinación de apo A-1 (la mayor apolipoproteína de las HDL) por sobre los niveles de HDL colesterol.

La determinación del no-HDL-C parece entonces ser mejor objetivo terapéutico en pacientes con síndrome metabólico[43]. Los puntos de corte están basados en las metas establecidas para LDL-C como se describe más adelante (***Tabla 1***).

Metas lipídicas en pacientes con riesgo cardiometabólico (RCM)

En aquellos pacientes que ya han tenido un evento vascular o son diabéticos más otro FR presente, el objetivo es LDL <70mg/dL, colesterol no-HDL <100mg/dL y apo B <80mg/dL (opcional)[44]. Pero si no hay enfermedad CV conocida, y encambio 2 ó más FRs mayores ó diabetes, la meta es LDL <100 mg/dL, no-HDL <130mg/dL y apoB <90mg/dL (***Tabla 1***).

TABLA 1.
Metas lipídicas para pacientes riesgo cardiometabólico aumentado (ADA / FACC 2008). Consenso conjunto de la Asociación Americana de Diabetes y la Fundación del Colegio Americano de Cardiología (2008).

Categoría de riesgo	LDL-C (mg/dl)	no HDL-C (mg/dl)	apo B (mg/dl)
Enf. cardiovasc. ó DMt2+1 ≥ FR	<70	<100	<80
Alto riesgo ≥2 FR ó DMt2 sin FR	<100	<130	<90

FR: factores de riesgo mayores (hipertensión arterial, tabaquismo, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura).

En todos los casos el nivel de HDL-C debe ser >40mg/dL para el varón y >50mg/dL para la mujer junto con TGs <150mg/dL[44]. Dichas metas se basan en que múltiples estudios que a la vez sugieren que niveles de LDL-C aumen-

tados son más agresivos en indivduos con sindrome metabólico ó diabetes que en aquellos que no presentan estas condiciones[45].

Intervenciones terapéuticas no-farmacológicas

Cambios terapéuticos de estilo de vida: alimentación saludable

Los cambios favorables -y terapéuticos- en el estilo de vida constituyen el enfoque básico insustituible y la piedra angular del tratamiento de las alteraciones del metabolismo lipídico, presentes en la dislipidemia aterogénica. El mayor beneficio se obtiene con la reducción del consumo de grasas saturadas y grasas *trans* junto con el aumento en la ingesta de grasas mono y poliinsaturadas. Asimismo resulta fundamental la disminución del exceso de hidratos de carbono (HC) de la dieta, especialmente de azúcares refinados[46].

El agregado de fitoesteroles, frutos secos (almendras, nueces, etc), conjuntamente con las mencionadas grasas poli y monoinsaturadas, forman parte lo que conocemos como dieta mediterránea, y que ha demostrado en diversos estudios clínicos, disminuir eventos clínicos y mortalidad cardiovascular[47]. Con menor impacto pero con claros efectos beneficiosos incluimos la reducción en el colesterol dietario, el aumento en el consumo de fibra dietética soluble y el consumo de pescado de mar o suplementos de ácidos grasos omega-3.

La recomendación dietética general, incluye un valor calórico total en grasas de 25-35% con un máximo de 7% de grasas saturadas y menos de 200 mg diarios de colesterol. En cuanto al aporte de los HC no deberían sobrepasar el 50%, mientras que la contribución proteica sugerida es de alrededor de un 15%.

Tanto la dieta baja en grasas como la baja en carbohidratos afectan los niveles lipídicos. En varias publicaciones, incluyendo un meta-análisis comparando ambos enfoques, la dieta baja en grasa fue más efectiva para disminuir el colesterol total y el LDL-C, mientras que la baja en carbohidratos mostró efectos más favorables sobre TG y HDL-C. Asimismo la dieta mediterránea parece ser más efectiva que la propia dieta baja en grasas para disminuir el relación CT/HDL-C y el No-HDL-C[48].

Cambios terapéuticos de estilo de vida: actividad física regular

Los efectos de la actividad física sobre los lípidos séricos han sido ampliamente estudiados, la elevación del HDL-C el más constante. Otras modificaciones incluyen el descenso de TG y en mucho menor medida la disminución del colesterol total y el LDL colesterol. Asimismo, por la contribución al mantenimiento de un peso saludable, la actividad física regular es una recomendación clave en el abordaje de la dislipidemia aterogénica[49].

La mínima cantidad de ejercicio semanal necesario para aumentar los niveles HDL-C es de 120 minutos de actividad aeróbica. No obstante hay que aclarar que existe una gran variabilidad en la respuesta, aunque parece claro que la cantidad más que la intensidad se relacionan mejor con los efectos beneficiosos sobre HDL-C. Por el contrario, la inactividad ejerce profundos efectos negativos sobre el metabolismo lipídico, lo cual puede ser prevenido aún con una modesta actividad física regular.

Desafortunadamente y pese a que el beneficio es evidente y reconocido, la adherencia a los cambios en el estilo de vida suele ser difícil de sostener en el tiempo por lo que el consejo permanente y la motivación por parte del médico tratante resultan imprescindibles.

Intervenciones farmacológicas disponibles

- **Estatinas**

Las estatinas son drogas de primera línea en el tratamiento de la dislipidemia aterogénica. Comprenden un grupo farmacológico que inhibe la enzima reguladora HMG-CoA reductasa, bloqueando un paso clave en la síntesis hepática de colesterol. Consecuentemente aumenta la expresión y actividad de receptores LDL que de ese modo captan más partículas circulantes disminuyendo así su concentración plasmática. Son los fármacos más eficaces para reducir el LDL-C y apo B (juntamente con los inhibidores PCSK9) obteniéndose descensos de hasta un 65% independientemente del nivel basal. Además, las estatinas pueden reducir los niveles plasmáticos de los triglicéridos en 15-30% y aumentar el nivel de HDL-C hasta 15%[39,50]. Además de su efecto hipolipemiante, se les reconoce acciones denominadas colesterol-independientes (pleiotrópicas), que han sido ampliamente estudiadas y que contribuyen a la estabilización de las placas ateroscleróticas y a la protección vascular. Los efectos beneficiosos de las estatinas han sido extensamente corroborados en numerosos estudios clínicos, tanto en Prevención Primaria como Secundaria de la ECVA. Estas drogas han demostrando una clara disminución de la morbimortalidad cardiovascular y de la mortalidad por toda causa[51].

Las estatinas son generalmente bien toleradas. Las alteraciones de las pruebas de función hepática (AST y ALT) no son comunes, pero cuando estas elevaciones superan por tres veces el límite superior normal (LSN) se recomienda suspender el tratamiento. Dicho efecto adverso se observa en menos del 1.5% de los casos. Se puede intentar nuevamente una vez normalizado el hepatograma o eventualmente hacerlo con otra estatina[50].

El efecto adverso de mayor precaución es la miopatía, que puede observarse entre un 1.5-5% de los casos, de acuerdo a los datos de los ensayos clínicos. Las mayor parte de las miopatías se han descripto por el uso concomitante de otros fármacos, siendo las interacciones más comunes las observadas con niacina, fibratos, antifúngicos, antibióticos macrólidos, antihistamínicos, inmunosupresores o antiretrovirales. Estas interacciones deben vigilarse en pacientes polimedicados, por el potencial aumento de la incidencia de efectos adversos[50].

Existe cierta preocupación acerca de que el tratamiento con estatinas aumentaría la incidencia de nuevos casos de diabetes, como efecto de clase y no de una droga en particu-

lar. Un meta-análisis mostró un aumento de la incidencia de diabetes del 9% en los tratados con estatinas, pero ésto no se asociaró con un significativo impacto en la sensibilidad a la insulina. De todos modos dada la enorme importancia y la robusta evidencia de beneficios en cuanto a la de reducción de eventos duros como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular, estos hallazgos tienen una significación clínica menor y no modifican la práctica en cuanto al uso de estas drogas de probada eficacia y seguridad, tanto en pre-diabéticos como en diabéticos[52].

Las últimas guías americanas ACC-AHA 2013 hacen foco casi exclusivo en el tratamiento con estatinas, asignando un rol secundario a los otros fármacos con efecto sobre el metabolismo lipídico, aunque una reciente recomendación puntualiza algoritmos para combinar estatinas con otros hipolipemiantes cuando sea necesario para una mayor eficacia [53].

En definitiva, podemos afirmar que las estatinas son drogas de primera elección y de muy amplia utilización formando parte indispensable en el abordaje tanto en prevención primaria como secundaria de la ECVA, siendo no sólo efectivas sino que además por presentar pocos efectos adversos, son hasta aquí las drogas hipolipemiantes mejor toleradas y más ampliamente utilizadas.

- **Derivados del ácido fíbrico (fibratos)**

Los fibratos son agonistas débiles de los receptores nucleares PPAR-α, actuando de ese modo en la transcripción de factores que regulan distintos pasos y la expresión de genes que influyen en el metabolismo lipídico. Disminuyen el nivel de TG entre 30 y 50% y aumentan HDL-C entre 5 y 30%. Asimismo modifican el patrón de las LDL, disminuyendo la predominancia de partículas LDL-pd, en favor de las más grandes y menos densas (menos aterogénicas)[54]. Disminuyen también los triglicéridos postprandiales y los remanentes de las LRTG. Pueden disminuir el LDL-C hasta un 20%, pero dicho efecto es menos pronunciado en individuos con marcada hipertrigliceridemia. En estudios clínicos randomizados los fibratos mostraron disminuir la morbimortalidad cardiovascular pero no la mortalidad total [55,56]. En un meta-análisis reciente los fibratos disminuyeron los eventos CV mayores en 13%, pero dicho beneficio fue evidente sólo en sujetos con TG aumentados (>200mg/dL) [57]. Precisamente la dislipidemia aterogénica es una de las entidades donde los fibratos resultan más efectivos. En cambio en sujetos bajo tratamiento con estatinas y con TG <200 mg/dL, no sumaron beneficios a lo conferido por las estatinas.

La útilización de fibratos puede asociarse a efectos adversos como colelitiasis y miopatía, siendo esto último más frecuente cuando se usan combinados con estatinas [58]. La posibilidad de miopatía es mayor cuando se asocia el gemfibrozil con estatinas, dicha combinación se halla formalmente contraindicada. Elevaciones de CK (>5 veces LSN) y ALT (> 3veces LSN) han sido reportadas, pero no superan el 1% en la mayoría de las series. También se aconseja monitorear la función renal que puede verse levemente afectada en el uso crónico de fibratos. En dislipidemia aterogénica, los fibratos están indicados en asociación con estatinas en pacientes de alto riesgo con TG aumentados[57,59].

- **Inhibidores de la absorción de colesterol: ezetimibe**

Ezetimibe inhibe la absorción de colesterol dietario y biliar a nivel intestinal compitiendo por el transportador transmembrana NPC1L1, situado en el borde en cepillo del intestino delgado. De ese modo se reduce la cantidad de colesterol derivado hacia el hígado y consecuentemente aumenta la actividad de los LDLR[60].

Como monoterapia, disminuye LDL-C aproximadamente un 15-20%, pero quizás su máxima utilidad sea en combinación con estatinas. Recientemente el estudio ***IMPROVE-IT*** avaló el uso de ezetimibe en la reducción de eventos cardiovasculares sumado a estatinas, en pacientes que habían tenido un sindrome coronario agudo[61]. Se utiliza con éxito en pacientes que no toleran las estatinas y en aquellos que no alcanzan las metas con dosis adecuadas de estatinas, en asociación con éstas u otros hipolipemiantes[60]. Puede ser combinado con cualquier estatina, en la dosis usual de 10 mg/día en una sola toma, no habiéndose reportado efectos colaterales de significación salvo elevación transitoria de enzimas hepáticas y mialgias.

- **Ácidos Grasos Omega 3**

Los ácidos grasos Omega-3 (EPA/DHA) son ácidos grasos esenciales de creciente utilización en la clínica, ya que inhiben la síntesis de VLDL y TG en el hígado. Han demostrado reducir significativamente los niveles de TG, aunque puede verificarse un ligero aumento del LDL-C en pacientes con TG elevados[62,63]. Los suplementos dietarios con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) también han demostrado en estudios como el ***JELIS*** y el ***Gissi Prevenzione***, reducir el riesgo de muerte, de eventos coronarios y de accidente cerebrovascular e incluso mortalidad total, aunque el estudio ***ORIGIN*** no avaló dichos resultados en pacientes diabéticos[64,65].

En los estudios de terapia combinada con estatinas, se observo una disminución del LDL-C (13% a 24%) y una reducción de los TGs (27% a 30%) tras el agregado de ácidos grasos omega-3. El efecto de los omega-3 en el metabolismo de los lípidos es predominantemente anti-aterogénico. El consumo de aceite de pescado que es fuente abundante de EPA, demostró que reduce las concentraciones de CT y de TG en el hígado. La producción de Apo-B también se reduce con el consumo de aceite de pescado, comparado con los aceites vegetales. La administración omega-3 también reduce la lipemia postprandial, como así también se le atribuyen cambios favorables en el metabolismo de las HDL.

Diversas guías como la de la American Heart Association, la American Diabetes Association y las guías europeas tomaron en cuenta estos estudios y sugirieron que los omega-3 son eficaces para la prevención secundaria de episodios CV y, en menor medida, para la prevención primaria. En prevención primaria, las guías recomiendan mantener

una dosis diaria de entre 300-600 mg/día, mientras que en prevención secundaria se recomiendan dosis más altas como 900-1.200 mg/día.

- **Ácido nicotínico (Niacina)**

El Acido Nicotínico es la droga disponible actualmente con mayor efecto para elevar el HDL-C llegando a aumentar 20-35% dicha fracción lipídica. El ácido nicotínico reduce la secreción hepática de VLDL y la concentración plasmática de TG por medio de un efecto antilipolítico en los adipocitos, disminuyendo el flujo de ácidos grasos libres al hígado y por inhibición directa en los hepatocitos. Es efectivo, aunque de manera discreta, sobre el LDL colesterol[66].

A pesar de tener un efecto muy favorable sobre todas las fracciones lipídicas,incluyendo un modesto descenso de Lp(a), su útilización clínica se ha visto limitada por la frecuente aparición de efectos adversos principalmente la ruborización (flushing). Aunque dicho efecto secundario decrece con el tiempo, ha sido la principal causa de baja adherencia y abandono del tratamiento. Las formulaciones de liberación extendida y el uso concomitante de aspirina, han permitido morigerar dichos efectos y facilitar la tolerancia de los pacientes. Se ha postulado al ácido nicotínico como alternativa de tratamiento en pacientes de prevención secundaria con HDL-C bajo, principalmente combinado con estatinas en dosis de 1000 a 2000 mg diarios, pero esta estrategia no ha podido ser corroborada en estudios clínicos recientes como ***AIM-HIGH*** y ***HPS$_2$-THRIVE***, donde el agregado de niacina al tratamiento adecuado con estatinas, no sólo no redujo eventos cardiovasculares, sino que se evidenciaron muchos efectos adversos, entre ellos la aparición de nuevos casos de diabetes[67,68].

- **Inhibidores de la PCSK9**

Se encuentran ya aprobados por FDA y EMA el evolocumab y el alirocumab. Se trata de anticuerpos monoclonales (mAb) que inhiben la proteína PCSK9 (Proproteína Subtilisina Kexina Convertasa tipo 9). Dicha proteína regula la expresión de los LDLR. Cuando la PCSK9 está aumentada o exhibe una mayor funcionalidad, hay menor disponibilidad de receptores ya que los mismos son degradados a nivel lisosomal junto con la partícula de LDL [69,70] en presencia de PCSK9. Consecuentemente se produce una elevación del nivel de LDL-C. Cuando sucede el mecanismo opuesto, por medio de la inhibición de PCSK9, se favorece notablemente la expresión de los LDLR, que pueden de ese modo reciclarse decenas de veces extendiendo su funcionalidad. La inhibición de la PCSK9 con anticuerpos monoclonales produce un descenso sostenido del LDL-C del 50-60%. Asimismo, se verifica también una disminución similar de apo B y en menor medida de Lp(a) y también de TG [71]. Dichos anticuerpos son de administración inyectable subcutánea quincenal o mensual, y hasta aquí se han observado en general muy pocos efectos colaterales. Se hallan en pleno desarrollo estudios clínicos fase III con puntos finales cardiovasculares que incluyeron mas de 60.000 pacientes, con los mAb más avanzados en el desarrollo: evolocumab, alirocumab y bococizumab. Los resultados del primero de los estudios (Fourrier) se esperan para inicio de 2017 y de los estudios subsiguientes (Odyssey Outcomes y Spire 1 y 2) entre 2017 y 2018. Si se demuestra, una disminución significativa de eventos cardiovasculares, se constituirán en una herramienta muy importante en la prevención primaria de alto riesgo y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Hoy se encuentran aprobados con la indicación para hipercolesterolemia familiar, intolerancia a estatinas e hipercolesterolemias en pacientes de alto riesgo que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales.

CONCLUSIONES

A pesar del éxito alcanzado con la terapéutica basada en el descenso del LDL colesterol con estatinas y la consecuente reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular, persiste un significativo riesgo residual, de la mano del considerable aumento en la prevalencia de obesidad, sindrome metabólico y diabetes. El aumento de lipoproteínas que contienen apo B, un catabolismo disminudído de las mismas, conjuntamente con un catabolismo acelerado de las HDL y la consecuente disminución del transporte reverso de colesterol, constituyen el nudo de las alteraciones lipídicas en la insulinoresistencia y el síndrome metabólico.

Las lipoproteínas que contienen apo B son a su vez determinantes y explican el exceso de carga aterogénica presente en individuos con alteraciones cardiometabólicas. Para estimar dicha carga aterogénica y además como metas de tratamiento, el colesterol no-HDL y la determinación de apo B -cuando se halla disponible-, parecen ser superiores al LDL-C en los pacientes con TG >200mg/dL. La dislipidemia aterogénica contribuye claramente al riesgo residual y representa una expansión de los objetivos terapéuticos en sujetos de alto riesgo que presentan niveles no significativamente aumentados de LDL-C.Entre las terapéuticas establecidas, por ejemplo la utilización de fibratos puede ser considerada en pacientes con dislipidemia metabólica, especialmente en aquellos con TG y/o no-HDL-C aumentados, a pesar de la utilización de estatinas en dosis adecuadas. Aunque los estudios con desenlaces cardiovasculares han sido inconsistentes en demostrar beneficios con la terapéutica para reducir TG, en los subgrupos con dislipidemia aterogénica de dichos estudios, si se observaron disminución de eventos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles. 10 de Julio de **2015**. Buenos Aires, Argentina. ISBN: 978-950-38-0218-2
2. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J **2011**; 32: 1345-61.

Bibliografía completa disponible en **www.revistafac.org.ar**

Rev Fed Arg Cardiol. 2016; 45 (Supl. Cardiometabolismo): 13-16

Artículo de Revisión

Metabolismo fosfocálcico y daño en órgano blanco cardíaco

Calcium and phosphorus metabolism and cardiac target organ damage

Daniel Piskorz

Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico SA. Rosario. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 12 de agosto de 2016
Aceptado el 26 de agosto de 2016
Online el 30 de septiembre de 2016
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Hipertensión arterial
Metabolismo fosfocálcico
Vitamina D
Factor de crecimiento de fibroblastos 23

RESÚMEN

Más allá de los niveles de presión arterial y de los diferentes escenarios en que se desarrolla la cardiopatía hipertensiva, parece claro que muy diversos estímulos mecánicos, neurohumorales, y hasta la isquemia, pueden disparar vías de señalización que estimulan el desarrollo o la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. El metabolismo fosfocálcico, la vitamina D y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 podrían tener un rol protagónico, al menos en determinados contextos clínicos. Sin embargo, estas hipótesis deben ser confirmadas en ensayos clínicos controlados que demuestren la reversión del daño en órgano blanco y la mejoría del pronóstico cardiovascular mediante intervenciones terapéuticas. La activación selectiva de los receptores de la vitamina D con análogos sintéticos o semisintéticos podría ser de importancia en la prevención de la lesión vascular, el daño miocárdico y la enfermedad renal. El estudio EVOLVE (Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events), demostró que el clorhidrato de Cinacalcet reduce los niveles plasmáticos del factor de crecimiento de fibroblastos 23, y con ello, los eventos cardiovasculares fatales y no fatales en pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis e hiperparatiroidismo secundario.

Keywords:
Hypertension
Calcium and phosphorus metabolism
Vitamin D
Fibroblast growth factor 23

Calcium and phosphorus metabolism and cardiac target organ damage

ABSTRACT

Beyond blood pressure levels and the different scenarios in which hypertensive heart disease develops, it seems clear that many different mechanical and neurohormonal stimuli, and even ischemia, can trigger signaling pathways that stimulate the development or regression of left ventricular hypertrophy. The calcium and phosphorus metabolism, vitamin D and fibroblast growth factor 23 could have a leading role, at least in certain clinical settings. However, these assumptions should be confirmed in controlled clinical trials demonstrating the reversal of target organ damage and cardiovascular prognosis improvement by therapeutic interventions. Selective activation of the vitamin D receptor with synthetic or semisynthetic analogs could be important in preventing vascular damage, myocardial damage and kidney disease. The EVOLVE (Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events) study showed that Cinacalcet hydrochloride reduces plasma levels of fibroblast growth factor 23, and thus cardiovascular fatal and non-fatal events in patients undergoing hemodialysis and secondary hyperparathyroidism.

La presión arterial es la variable fundamental para el desarrollo de una cardiopatía hipertensiva; sin embargo, no es el único aspecto a considerar en su fisiopatogenia. La evolución del daño en órgano diana luego de la terapia antihipertensiva permite confirmar estas especulaciones, ya que tras aproximadamente dos años de tratamiento, en el que la presión arterial ha sido bien controlada, un tercio de los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda persisten con ella. Al mismo tiempo, se ha demostrado que el daño en órgano blanco puede revertirse aun cuando los descensos de la presión arterial no alcancen los límites recomendados por las guías de práctica médica[1-2].

Se podría argumentar entonces que, el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en hipertensión arterial no sólo depende de los niveles de presión arterial, y que su regresión no se asocia solamente a un control adecuado de esta variable biológica, sino también al correcto manejo de otros estímulos mecánicos o neurohumorales.

La hipertrofia ventricular izquierda es consecuencia del aumento en la síntesis de proteínas de miocardio, tan-

Autor para correspondencia: **Dr. Daniel Piskorz.** Paraguay 40 (2000) Rosario, Argentina.
e-mail: danielpiskorz@ciudad.com.ar

to a nivel celular como en la matriz extracelular. Más de 100 genes que codifican las respuestas a los estímulos que inducen o evitan la hipertrofia y la apoptosis han sido evaluadas; y dependiendo del equilibrio entre la estimulación y la respuesta de estos genes, que promueven o impiden el daño miocárdico, el índice de masa ventricular izquierdo aumentará o no, y las características del tejido ventricular izquierdo serán modificadas o no. Estímulos mecánicos, neurohumorales, inflamatorios, o la isquemia, actuando sobre los fibroblastos y miocitos, aumentan el estrés oxidativo y la generación de una respuesta molecular y celular. Esto puede llevar tanto a la reactivación de los genes embrionarios, con una reorganización posterior del sarcómero, como a la disminución de la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico, caracterizando la hipertrofia ventricular izquierda patológica; y al mismo tiempo, la activación de las vías de las caspasas, lo que resulta en apoptosis e insuficiencia cardíaca. Dependiendo de la transducción de señales, el mismo estímulo puede producir daño de órgano blanco con características muy diferentes [3-4].

Receptor de vitamina D e hipertrofia ventricular izquierda

Estudios en series de animales y humanos han demostrado las consecuencias de las alteraciones del receptor de vitamina D sobre el miocardio ventricular. En este contexto, estudios con ratones knockout del receptor de la vitamina D han evidenciado que tanto el peso del corazón corregido por el peso corporal, como el diámetro miocitario medido en unidades relativas, son significativamente más altos que en ratones salvajes [5]. Por otra parte, en una cohorte de pacientes en diálisis crónica con un seguimiento durante 18 meses, un polimorfismo del gen BSML del receptor de la vitamina D se asoció con un índice de masa del ventrículo izquierdo aumentado y con una mayor probabilidad de desarrollar hipertrofia ventricular izquierda, relacionándolo con la frecuencia del alelo B de este polimorfismo[6].

El receptor de la vitamina D no se comporta como un receptor típico vinculado a la membrana, sino más bien como un miembro de la familia de receptores nucleares situado en el citoplasma, que requiere ser activado por su ligando, se transfiere al núcleo, y que a continuación dispara la activación de áreas específicas del genoma humano. Las características de la reacción de estos receptores varía de acuerdo con el tejido, dependiendo de la composición de sus proteínas, que actúan ya sea como represor o como activador en función de los cambios conformacionales que produce su ligando natural, el calcitriol; Esto determinará si el receptor está activo o no en un órgano o tejido particular. La presencia de receptores de vitamina D en las células del músculo liso vascular, células endoteliales y cardiomiocitos se ha demostrado. En los miocitos, los receptores de vitamina D se encuentran cerca de los túbulos T, lo que permite la rápida activación de los canales de calcio dependientes de voltaje mediados por el calcitriol, y el rápido movimiento del calcio citosólico en los sarcómeros, el aumento de la relajación diastólica de las miofibrillas, y la normalización de las alteraciones de la contractilidad miocárdica observadas en deficiencias experimentales de vitamina D. El medio interno urémico inhibe la activación de las vías del receptor de vitamina D[7].

Existen varias hipótesis acerca de los mecanismos por los que el receptor de la vitamina D puede estar implicado en la patogénesis de la hipertrofia ventricular izquierda. El hecho de que el calciferol podría determinar la regulación del sistema renina angiotensina aldosterona a través de la supresión directa de la expresión génica de la renina ha sido objeto de especulación. Es así que, en un estudio que compara el tratamiento con captopril sobre los receptores de vitamina D en ratones knockout y ratones silvestres, los resultados mostraron que en este último grupo el peso del cuerpo en relación al del corazón no se modificó con el tratamiento, mientras que en los primeros, luego de la intervención farmacológica se redujo significativamente, alcanzando los valores de los ratones silvestres. Se obtuvieron resultados similares con el ARNm de la renina, pero no con el ARNm del receptor de angiotensina tipo 2, y aunque el ARNm de la angiotensina mostró una tendencia, no fue suficiente para mostrar una significación estadística [6]. Por lo tanto, la hipótesis relativa a los efectos de la vitamina D en la regulación del gen de la renina como un mecanismo implicado en el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda estaría apoyado por este tipo de experimentos.

Por otra parte, la deficiencia de vitamina D provoca hiperparatiroidismo secundario que promovería directamente hipertrofia miocárdica. Esta es la hipótesis de la toxicidad directa por paratohormona. Después de estudiar los efectos de la suplementación con colecalciferol en pacientes crónicos en diálisis, se ha demostrado una correlación lineal, continua, y negativa entre las diferencias en el porcentaje de cambio de 25 hidroxivitamina D y el porcentaje de variación del índice de masa ventricular izquierdo y de las concentraciones de péptido natriurético tipo B. Esto es naturalmente sobre-expresado en la hipertrofia ventricular izquierda de los mamíferos, lo que demuestra la extensión en la que el aumento de los niveles de vitamina D reduce el daño del miocardio en los humanos[8]. En un estudio que incluyó a pacientes en hemodiálisis durante más de 6 meses, los resultados mostraron que los pacientes que tenían una presión arterial media promedio de menos de 107 mmHg y una hormona paratiroidea intacta debajo de 32 pmol/l presentaban un índice de masa ventricular izquierda normal. Los que tenían una presión arterial media de menos de 107 mm Hg y una hormona paratiroidea intacta superior a 32 pmol/l tenían un índice de masa del ventrículo izquierdo aumentado de manera significativa. Por último, los que tenían más daño en órgano diana eran los sujetos con ambos parámetros (presión arterial y la hormona paratiroidea) elevados[9].

La complacencia de las grandes arterias centrales, como la aorta torácica, la aorta abdominal o carótidas, es un factor decisivo en la regulación de la post-carga del ventrículo izquierdo. La pérdida de las propiedades viscoelásticas de estos vasos sanguíneos aumenta la rigidez arterial, la pre-

sión sistólica y la presión del pulso, dos de los principales factores predictivos del desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda[10]. En 1986 Resnick elaboró la hipótesis de que la vitamina D podría estar relacionada con la regulación de la entrada de calcio en las células del músculo liso vascular, determinando de esta manera las concentraciones intracelulares de calcio y la regulación del tono vascular [11]. En este contexto, se evaluaron los efectos de paricalcitol y doxercalciferol en ratas nefrectomizadas 5/6. No hubo diferencias en los niveles de calcio aórtica al final de 6 semanas de tratamiento con paricalcitol con una dosis de 0.333 microgramos/kg, pero las dosis más altas de doxercalciferol causó una elevación significativa en las concentraciones de calcio de la aorta y la velocidad de la onda del pulso, y este efecto fue independiente de los niveles plasmáticos de calcio y de fósforo[12]. En un grupo de 45 pacientes en hemodiálisis, de los cuales el 91% tenía calcificaciones aórticas, se mostró en un análisis multivariado que la longitud de la hemodiálisis y la presencia de diabetes se asociaron significativamente con calcificaciones vasculares de aorta, mientras que la edad y la diabetes se asociaron con calcificaciones de las arterias más superficiales, como las femorales, y con la velocidad de onda de pulso, una forma de valorar la rigidez arterial [13]. Teniendo en cuenta la información anterior, se puede especular que las arterias centrales pueden incrementar la rigidez debido a su calcificación en la enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal, y ellos sería una de las razones principales para el desarrollo de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, en forma independiente del calcio plasmático y del nivel de fósforo, y probablemente debido a otros mecanismos asociados a los efectos de la estimulación del receptor de vitamina D.

Por otra parte, los niveles de hormona paratiroidea también pueden tener efectos en las características del tejido del músculo cardíaco. Con el objeto de analizar esta hipótesis, se realizó un estudio para explorar la posibilidad de la participación de esta hormona en la génesis de la fibrosis intersticial. En resumen, los riñones de ratas sometidas a nefrectomía subtotal y paratiroidectomizadas fueron infundidos con solución salina u hormonas paratiroides durante 14 días, y luego se compararon con animales de simulación. Las ratas con cirugía que recibieron la hormona paratiroidea tenían un porcentaje significativamente mayor de volumen intersticial no vascular, y una tendencia a menor porcentaje de volumen de los miocitos, por lo que se concluyó que estas observaciones son argumentos sólidos respecto al papel permisivo de la hormona paratiroidea para la activación de fibroblastos y la patogénesis de la fibrosis cardíaca en uremia[13]. Usando una técnica que tiene una muy buena correlación con la histopatología, la retrodispersión de ultrasonidos del tejido, se ha demostrado indirectamente que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un mayor porcentaje de tejido intersticial cardiaco que los pacientes hipertensos sin nefropatía; siendo los pacientes en diálisis crónica los que tienen la mayor fibrosis miocárdica[14]. Con el fin de evaluar el efecto de paricalcitol sobre la estructura y la función cardíaca, se llevó a cabo otra investigación. Se utilizaron tanto métodos directos como marcadores biológicos. Un grupo de ratas Dahl sensibles a la sal fueron sometidos a una dieta alta en sodio, y los animales que recibieron la hormona tenía un peso del corazón normalizado, una presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, el ARNm del péptido natriurético auricular de tipo B, y el ARNm del factor natriurético auricular significativamente menores; y un mayor porcentaje de fracción de acortamiento circunferencial del ventrículo izquierdo[15-16].

Los beneficios potenciales de la vitamina D en el corazón humano fueron evaluados en el estudio **PRIMO** (*Paricalcitol Capsules Benefits in Renal Failure Induced Cardiac Morbidity*), que incluyó pacientes con enfermedad renal crónica en etapas 3B, 4 y 5 con hipertrofia ventricular izquierda y una fracción de eyección mayor de 50%. El criterio de valoración principal fue la evaluación del índice de masa ventricular izquierdo mediante resonancia magnética nuclear. Se desarrollaron dos estudios en paralelo. El ensayo PRIMO NCT00616902 II se interrumpió debido al muy bajo reclutamiento de pacientes por los investigadores; mientras que ensayo Primo I NCT00497146 se completó y los resultados fueron publicados. Aunque paricalcitol reduce los niveles de hormona paratiroidea durante toda la duración del estudio, el índice de masa ventricular izquierdo y las mediciones por Ecocardiografía Doppler de la función diastólica no difirieron entre los grupos de paricalcitol y de placebo, de modo que después de los cuarenta y ocho semanas de terapia el paricalcitol no mejoró el daño cardíaco en pacientes con enfermedad renal crónica[17].

En definitiva, la activación selectiva de los receptores de la vitamina D podría ser de importancia en la prevención de la lesión vascular, el daño miocárdico y la enfermedad renal, y podría ser un mecanismo prometedor para la prevención y protección de daño a órganos diana, a pesar de que los resultados del ensayo Primo I fueran desalentadores.

Fósforo e hipertrofia ventricular izquierda

La hiperfosfatemia se ha reconocido como un marcador de riesgo para mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, y aunque los mecanismos de esta relación no se han establecido claramente, se supone que esto podría estar relacionado con el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda[18-19]. Las concentraciones plasmáticas de fósforo en pacientes con un filtrado glomerular superior a 60 ml/min/1.73m^2, libres de insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica se asociaron positivamente con un mayor índice de masa ventricular izquierda, dilatación del ventrículo izquierdo, y mayor disfunción sistólica desde el punto de vista imagenológico; y con una mayor incidencia de síndrome clínico de insuficiencia cardíaca, incluso en individuos no proteinúricos con una tasa de filtración glomerular mayor de 90 ml/min/1.73m^2. La incidencia de insuficiencia cardiaca también fue significativamente mayor cuando estaba presente una elevada fosfatemia[20]. Teniendo en cuenta estos resultados, se puede afirmar que la hiperfosfatemia por sí misma, y en forma

independiente de la función renal, parece estar relacionada con el daño miocárdico. Se han hecho varios intentos para determinar la fisiopatología de la relación entre el fósforo y el daño miocárdico. Para ello, la atención se ha centrado en el factor de crecimiento de fibroblastos 23, una proteína producida en la médula renal, estimulada por el consumo elevado de fósforo, calciferol, y quizás la hormona paratiroidea, que podría estar actuando ya sea directamente o mediante el aumento de los niveles de calciferol, y cuya función principal es la de mantener la homeostasis de fósforo, lo que mejora la fosfaturia y disminuye la síntesis de calciferol[21-22]. Se ha observado un aumento en los niveles del factor de crecimiento de fibroblastos 23 en pacientes en diálisis y en el hiperparatiroidismo severo o la hiperfosfatemia [23]. En ratas Wistar con nefrectomía 5/6 se ha observado una relación entre la sobrecarga de fósforo, los niveles elevados de factor de crecimiento de fibroblastos 23, y el factor de transcripción runt-2 relacionados con hipertrofia miocárdica[24]. Por otra parte, en pacientes con enfermedad renal crónica, los niveles elevados de factor de crecimiento de fibroblastos 23 se asociaron significativamente con el índice de masa ventricular izquierda y el aumento de la probabilidad de desarrollar hipertrofia ventricular izquierda. Esto parece no estar relacionado con otras variables a considerar. No está claro si el factor de crecimiento de fibroblastos 23 es un mero marcador, o un mecanismo potencial de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con enfermedad renal crónica[25-26]. Se ha sugerido también que las sesiones de diálisis diarias durante seis días a la semana, con una duración de 3 horas, podría reducir de manera significativa los niveles plasmáticos de fósforo, y por lo tanto, predecir una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda[27-28].

En resumen, la hiperfosfatemia podría ser un factor de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. La hipertrofia ventricular izquierda podría estar vinculado con esta mayor probabilidad de sufrir un evento cardiovascular, por lo que su corrección debe ser un objetivo con el fin de evitar estos eventos. Con estos conceptos como antecedentes y sustento del proyecto, se desarrolló el estudio **EVOLVE** (*Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events*), cuyo objetivo central fue demostrar que esta droga, comparada con placebo además del tratamiento convencional, reduce los niveles plasmáticos del factor de crecimiento de fibroblastos 23, y con ello, los eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Se incluyeron 2985 pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis e hiperparatiroidismo secundario, de los cuales 2602 tuvieron mediciones del factor de crecimiento de fibroblastos 23 basales y a 20 semanas de iniciado el proyecto. Los sujetos que recibieron cinacalcet, y lograron una reducción ≥30% en los niveles séricos del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (68% de los randomizados), evidenciaron una significativa reducción del 18% del punto final primario combinado (tiempo hasta la muerte o el primer evento cardiovascular no fatal: infarto de miocardio, hospitalización por angina de pecho, insuficiencia cardíaca, o arteriopatía periférica), del 43% en la incidencia de muerte súbita, y del 31% en el desarrollo de nueva insuficiencia cardíaca) [29].

Consideraciones finales

Más allá de los niveles de presión arterial y de los diferentes escenarios en que se desarrolla la cardiopatía hipertensiva, parece claro que muy diversos estímulos mecánicos, neurohumorales, y hasta la isquemia, pueden disparar vías de señalización que estimulan el desarrollo o la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. El metabolismo fosfocálcico, la vitamina D y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 podrían tener un rol protagónico, al menos en determinados contextos clínicos[30].

BIBLIOGRAFÍA

1. Piskorz D, Citta L, Citta N; et al. El descenso de la presión arterial no se asocia con regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con syndrome metabólico. Rev Fed Arg Cardiol **2008**; 37: 238-44.
2. Piskorz D, Quaglino M, Pigozzi F, et al. Valor de las variables no hemodinámicas en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en hipertensión arterial. Rev Fed Arg Cardiol **2010**; 39: 288-93.
3. Devereux RB, Palmieri V, Liu JE, et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction study. J Hypertens **2002**; 20: 1445-50.
4. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N Engl J Med **1999**; 341: 1276-83.
5. Xiang W, Kong J, Chen S. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. Am J Physiol Endocrinol Metab **2005**; 288: E125-E132.
6. Testa A, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. Journal of Bone and Mineral Research **2010**; 25: 313-9.
7. Dusso AS, Thadhani R, Slatopolsky E. Vitamin D receptor and analogs. Semin Nephrol **2004**; 24: 10-6.
8. Matias PJ, Jorge C, Ferrerira C, et al. Cholecalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients: Effects on Mineral Metabolism, Inflammation, and Cardiac Dimension Parameters. CJASN **2010**; 5: 905-11.
9. L-Hilali N, Hussain N, Ataia L, et al. Hypertension and hyperparathyroidism are associated with left ventricular hypertrophy in patients on hemodialysis. Indian J Nephrol **2009**; 19: 153-7.
10. Toprak A, Reddy J, Chen W, et al. Relation of pulse pressure and arterial stiffness to concentric left ventricular hypertrophy in young men (from the Bogalusa Heart Study). Am J Cardiol **2009**; 103: 978-84.
11. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. Ann Intern Med **1986**; 105: 649-54.
12. Noonan W, Koch K, Nakane M, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uraemic rats. Nephrol Dial Transplant **2008**; 23: 3824-30.
13. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, et al. Relationship between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in a cross-sectional study of prevalent Australian haemodialysis patients. Nephrology (Carlton) **2009**; 14: 105-12.
14. Salvetti M, Muiesan ML, Paini A. Myocardial ultrasound tissue characterization in patients with chronic renal failure. J Am Soc Nephrol **2007**; 18: 1953-8.
15. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. Proc Natl Acad Sci USA **2007**; 104: 16810-5.
16. Thadhani R, Appelbaum E, Chang Y, et al. Vitamin D Receptor Activation and Left Ventricular Hypertrophy in Advanced Kidney Disease. Am J Nephrol **2011**; 33: 139-49.

Bibliografía completa disponible en **www.revistafac.org.ar**

SARVAL

VALSARTAN 80/160/320mg

El antihipertensivo de la clínica diaria



- La estrategia actual en el tratamiento de la Enfermedad Cardiovascular
- Superior a otros ARA II en el control de la HTA
- Presentación x 30 comprimidos, que asegura un mes de tratamiento
- Comprimidos ranurados para una óptima titulación de dosis

LA LINEA DE ARA II MAS COMPLETA
para el efectivo descenso de la presión arterial

SARVAL
VALSARTAN



80	160	320
Valsartán 80 mg	Valsartán 160 mg	Valsartán 320 mg

15 y 30 | 30
comprimidos recubiertos ranurados

SARVAL D
VALSARTAN+HIDROCLOROTIAZIDA



80/12,5	160/12,5	160/25	320/12,5	320/25
Valsartán 80 mg Hidroclorotiazida 12,5 mg	Valsartán 160 mg Hidroclorotiazida 12,5 mg	Valsartán 160 mg Hidroclorotiazida 25 mg	Valsartán 320 mg Hidroclorotiazida 12,5 mg	Valsartán 320 mg Hidroclorotiazida 25 mg

30
comprimidos recubiertos ranurados

DISARVAL
AMLODIPINA+VALSARTAN



5/160	10/160	5/320	10/320
Amlodipina 5 mg Valsartán 160 mg	Amlodipina 10 mg Valsartán 160 mg	Amlodipina 5 mg Valsartán 320 mg	Amlodipina 10 mg Valsartán 320 mg

30
comprimidos recubiertos ranurados

DISARVAL D
AMLODIPINA+VALSARTAN+HIDROCLOROTIAZIDA



5/160/12,5	10/160/12,5
Amlodipina 5 mg Valsartán 160 mg Hidroclorotiazida 12,5 mg	Amlodipina 10 mg Valsartán 160 mg Hidroclorotiazida 12,5 mg

30
comprimidos recubiertos

Información completa para prescribir

Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

pami INSSJP · IOMA · pap Programa de ayuda al paciente

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

Devisal

Vitamina D_3 (Colecalciferol)

Soluciona los requerimientos permanentes de Vitamina D



- Vitamina D_3 en frasco monodosis bebible.
- Aporta 100.000 UI de vitamina D_3.
- Asegura niveles deseables de vitamina D.
- Rápida corrección del déficit.
- Cómoda posología que facilita la adherencia.
- Agradable sabor.



FORMULA: Cada frasco monodosis contiene:
Vitamina D_3 (Colecalciferol) 100.000 UI (2,5 mg).

PRESENTACION: 1 frasco ampolla

pami 50% IOMA

Información completa para prescribir
Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar