

# Hipertensión Arterial

Revista de Difusión de la Sociedad Argentina  
de Hipertensión Arterial

Vol. 4 N° 3, agosto 2015

---

Dirección, Consejo Editorial, Comisión Directiva

---

## Artículos de revisión

Síndrome metabólico, insulinoresistencia  
e hipertensión arterial

¿Cómo lograr el control de la presión arterial  
durante las 24 horas? Importancia de la cronoterapia

---

## Comentado por sus autores

¿Es necesario ser obeso para ser insulinoresistente?

---

## Consideraciones sobre trabajos recomendados

La hipertensión no grave en el embarazo de más  
de 34 semanas

La velocidad de onda de pulso en sujetos obesos

Morbilidad y mortalidad cardiovascular relacionadas  
con la hipotensión ortostática: un metanálisis  
de estudios prospectivos observacionales

**H**

Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial








# NICORVAS

valsartan 80/160 mg

MÁXIMA PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR

Un buen antihipertensivo no debería permitir que se deterioren

## Ni corazón, Ni vasos

-  **NICORVAS REDUCE EFICAZMENTE** la presión Arterial elevada.
-  **NICORVAS MEJORA SIGNIFICATIVAMENTE** la H.V.I.
-  **NICORVAS FAVORECE LA PRODUCCIÓN DE OXIDO NITRICO** protegiendo la pared de la arteria.
-  **NICORVAS EVIDENCIA MENOR INCIDENCIA** de Accidente Cerebro Vascular.
-  **NICORVAS FAVORECE LA ADHERENCIA** del paciente al tratamiento.
-  **NICORVAS BRINDA UNA DOSIS FLEXIBLE** adaptable a cada paciente.



UNA  
TOMA  
DIARIA



Nicorvas A y Diur:

**PAMI 50%**

Nicorvas 80 y 160:

**PAMI 60%**



Línea Cardiometabolismo



**TEMISLOSTALO**  
Excelencia farmacéutica



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual  
en trámite. Hecho el depósito que establece  
la ley N° 11723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan la opinión  
de sus firmantes o de los autores que  
han redactado los artículos originales.  
Prohibida la reproducción total  
o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

# Revista Hipertensión Arterial

**Dirección Científica**  
Dr. Martín Salazar

**Dirección Ejecutiva**  
Dra. Mariela Gironacci

**Consejo Editorial**  
Luis Juncos  
Gustavo Blanco  
Alejandro Aiello  
Gabriel Waisman  
Alejo Grosse  
Nicolás Renna  
Horacio Carbajal  
Judith Zilberman  
Roberto Ingaramo  
Mario Bendersky



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

## Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

### Presidente

Dr. Fernando Filippini

### Presidente anterior

Dr. Felipe Inserra

### Vicepresidenta 1°

Dra. Judith Zilberman

### Vicepresidenta 2°

Dra. Irene Ennis

### Secretario

Dr. Diego Nannini

### Pro-Secretario

Dr. Marcos Marín

### Tesorero

Dr. Gustavo Lavenia

### Pro-Tesorera

Dra. Mariela Gironacci

### Vocales

Dr. Lucas Aparicio  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Mario Bendersky

Córdoba

Dr. Jorge Irusta

Neuquén

Dr. Claudio Joo Turoni

Tucumán

Dr. Marcelo Orías

Córdoba

Dr. José Pizzorno

Corrientes

Dr. Luis Pompozzi

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Pablo Rodríguez

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Martín Salazar

La Plata

Dr. Joaquín Serra

Entre Ríos

Dra. Analía Tomat

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dr. Sergio Vissani

San Luis

### Revisores de cuentas

Dr. Roberto Coloccini

Dra. María Peral de Bruno

Dra. Ana Puyó



# Síndrome metabólico, insulinoresistencia e hipertensión arterial

**Autores:** Dr. Martín A. R. Salazar<sup>1</sup>, Dr. Horacio A. Carbajal<sup>2</sup>

**Institución:** <sup>1</sup>Médico, Jefe de Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario San Martín; Profesor adjunto, Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, La Plata, Argentina; <sup>2</sup>Profesor Titular de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, La Plata, Argentina

## El surgimiento del síndrome metabólico

En la década de 1980, dos hechos de la práctica clínica merecían una explicación: 1) los sujetos diabéticos tenían un riesgo cardiovascular más alto que el explicable por escalas de puntaje como la de Framingham y, 2) muchos de los pacientes diabéticos ya tenían enfermedad cardiovascular al momento de diagnosticar la diabetes. Esta última observación sugería que algo debía ocurrir para que se lesionara el aparato cardiovascular antes de que la hiperglucemia se hiciera manifiesta. En 1988, G. Reaven sugirió que la insulinoresistencia (IR), y la consecuente hiperinsulinemia, podrían explicar ambos hechos.<sup>1</sup> Surgió así una entidad, o cuadro fisiopatológico, bautizada como síndrome X, síndrome de IR o, más comúnmente usado, síndrome metabólico (SM).

Se demostró que la IR se asociaba con un fenotipo caracterizado por presiones arteriales más altas, dislipidemia particular con niveles de triglicéridos (TG) elevados y de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) bajo y una tolerancia disminuida a los hidratos de carbono.<sup>2</sup> Los estudios ulteriores, basados en mediciones directas de la sensibilidad a la insulina (y por ello limitados en el número de sujetos incluidos), mostraron que los individuos más insulinoresistentes tenían un riesgo mayor de, en el futuro, padecer enfermedades cardiovasculares.<sup>3</sup> En un seguimiento de 10 años, Zavaroni y cols. utilizaron la concentración de insulina como subrogado de IR y demostraron, en pacientes varones no diabéticos aparentemente sanos, que quienes tenían los niveles más altos de insulina plasmática (cuartil superior) presentaban un riesgo ~ 8 veces superior de transformarse en diabéticos, ~ 3 veces superior de padecer un evento cardiovascular y ~ 2 veces superior de volverse hipertensos.<sup>4</sup> Más recientemente, el estudio DECODE, efectuado en varios países europeos y que incluyó más de

10 000 hombres y mujeres no diabéticos seguidos por 8.8 años, demostró que quienes estaban en el cuartil superior de los niveles de insulina tenían una mayor mortalidad cardiovascular, ajustada por los otros factores de riesgo.<sup>5</sup> Así, la relación IR/hiperinsulinemia parece ser una explicación plausible al mayor riesgo cardiovascular del diabético y de quienes, en el futuro, lo serán. Indudablemente, identificar a estos sujetos en la práctica clínica surgía como de gran importancia para la prevención de la diabetes y de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, las mediciones directas de la IR (pinzamiento hiperglucémico/hiperinsulinémico, concentración de glucosa en el estado de equilibrio en la prueba de supresión de insulina, modelo mínimo de Bergman) no son aplicables en la práctica clínica por su complejidad. Por otro lado, la determinación de insulina plasmática no está disponible en forma amplia ni estandarizada. Además, los valores de insulina pueden subestimar la IR cuando las células beta del páncreas entran en fase de agotamiento, por lo que, aunque adecuados para inferir la IR en la población general, no son aplicables para pacientes con diabetes o intolerancia a los hidratos de carbono notoria.

En este contexto, surgió la idea de identificar a los pacientes más insulinoresistentes por medio de diferentes criterios. En la Tabla 1 se muestran los principales criterios propuestos para el diagnóstico del SM. Los primeros, los de la OMS<sup>6</sup> y los del Grupo Europeo para el Estudio de la Insulinoresistencia (EGIR, *European Group for the Study of Insulin Resistance*),<sup>7</sup> mantenían un criterio requerido que trataba de identificar a la IR, ya sea por la tolerancia alterada a la glucosa o hiperinsulinemia. En 2001 surgieron los criterios del *Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults*



(*Adult Treatment Panel III*) (NHLBI-ATPIII),<sup>8</sup> que fueron los de mayor difusión y utilización; como puede observarse en la Tabla 1, difieren de los precedentes en varios aspectos:

1. El índice de masa corporal (IMC) es desplazado completamente por la cintura como indicador de obesidad.

2. Los valores de presión usados como criterio son bajados a < 130/85 mm Hg, es decir, fuera del rango formal de hipertensión arterial.

3. Se duplica el peso de los lípidos, dado que se asigna puntaje por separado a los valores de TG elevados y a los de HDLc bajos.

4. Todos los criterios son colocados al mismo nivel, es decir, no hay un "criterio requerido".

Esto último es tal vez el cambio de mayor significación dado que un síndrome que tenía un hilo común fisiopatológico (la IR) se transforma en cualquier combinación de tres de los cinco criterios; esto permite 16 fenotipos diferentes (ej., obeso-no obeso, hipertriglicéridémico-no hipertriglicéridémico, disglucémico-no disglucémico, etc.). En 2005, en parte para adecuarse a los nuevos umbrales de glucemia de la *American Diabetes Association* (ADA), los criterios del ATPIII son modificados: se baja el umbral de glucemia a 100 mg/dl y, además, se incorporan los tratamientos de la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipidemia como criterios equivalentes a los valores elevados de estas variables.<sup>9</sup>

Este mismo año ingresa en este conjunto de criterios la *International Diabetes Federation* (IDF). En su propuesta, la obesidad central es un criterio requerido, por lo que la IR sería patrimonio de los obesos.<sup>10</sup> Aunque es indudable que la IR aumenta

con el grado de obesidad, los datos del trabajo de Widman y cols.,<sup>11</sup> sobre la base del NHANES, cuestionan seriamente la posición de la IDF dado que, si bien el grado de las anormalidades metabólicas propias de la IR aumenta con la obesidad, existen delgados "metabólicamente anormales" (20% a 30%) y obesos "metabólicamente sanos" (~ 30%). De todas formas, esta controversia ha quedado de lado a partir de la armonización de las definiciones de la IDF y del NHLBI-ATPIII.<sup>12</sup> Hoy debemos considerar la definición de armonizada, aceptada por la mayoría de las sociedades, como la vigente. Según ésta, un individuo presenta SM cuando cumple 3 de los siguientes criterios:

1. circunferencia de cintura por encima de valores definidos para cada grupo étnico;

2. valores de HDLc < 40 mg/dl (1.0 mmol/l) en varones y < 50 mg/dl (1.3 mmol/l) en mujeres, o tratamiento con fármacos;

3. niveles de TG  $\geq$  150 mg/dl (1.7 mmol/l) o tratamiento con fármacos;

4. presión arterial sistólica  $\geq$  130 mm Hg o presión arterial diastólica  $\geq$  85 mm Hg, o tratamiento antihipertensivo;

5. glucosa en ayunas  $\geq$  100 mg/dl (5.6 mmol/l) o tratamiento para la diabetes.

Aunque esta definición ha suavizado las controversias entre las sociedades científicas, surgen algunos problemas para su aplicación en la práctica clínica, tales como la incertidumbre sobre los umbrales de la circunferencia de cintura a aplicar en nuestro país o la validez de utilizar, como criterio diagnóstico, un tratamiento que puede haber sido bien o mal prescrito.

**Tabla 1.** Distintos criterios diagnósticos de síndrome metabólico.

	Criterio requerido	Obesidad	Glucosa	TG (mg/dl)	HDLc (mg/dl)	PA (mm Hg)	Tratamiento
<b>WHO 1998</b>	DBT o IG	IMC $\geq$ 30		HDLc Varón $\leq$ 35 - Mujer $\leq$ 39 o TG $\geq$ 150		$\geq$ 140/90	No
<b>EGIR 1999</b>	IR o hiperinsulinemia	IMC $\geq$ 30 o PC Varón $\geq$ 102 Mujer $\geq$ 88	$\geq$ 110		HDLc $\leq$ 40 o TG $\geq$ 180	$\geq$ 140/90	No
<b>NHLBI-ATPIII 2001</b>	No	PC Varón $\geq$ 102 Mujer $\geq$ 88	$\geq$ 110	$\geq$ 150	Varón < 40 Mujer < 50	$\geq$ 135/85	No
<b>NHLBI-ATPIII 2005</b>	No	PC Varón $\geq$ 102 Mujer $\geq$ 88	$\geq$ 100	$\geq$ 150	Varón < 40 Mujer < 50	$\geq$ 135/85	Sí
<b>IDF 2005</b>	Obesidad central	PC Varón $\geq$ 94 Mujer $\geq$ 80	$\geq$ 100	$\geq$ 150	Varón < 40 Mujer < 50	$\geq$ 135/85	Sí
<b>Armonizada 2009</b>	No	PC variable	$\geq$ 100	$\geq$ 150	Varón < 40 Mujer < 50	$\geq$ 135/85	Sí

TG, triglicéridos; DBT, diabetes mellitus; IG, intolerancia a la glucosa; IR, insulinoresistencia por diversos métodos; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; PA, presión arterial; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro de la cintura.

## El SM y la identificación del riesgo cardiometabólico

La utilidad del SM en la práctica clínica ha sido y es materia de debate.<sup>13-15</sup> Varios metanálisis recientemente publicados se han focalizado en determinar el valor que tiene el SM para predecir eventos; en ellos se demuestra que la presencia de SM conlleva un riesgo ~ 5 veces superior de presentar diabetes<sup>16</sup> y ~ 2 veces superior de padecer un evento cardiovascular,<sup>17</sup> riesgo que se reduce a un 50% de exceso cuando es ajustado por los factores de riesgo tradicionales (presión arterial, colesterol y tabaquismo).<sup>18</sup> En comparación con el puntaje de Framingham, el SM tiene menos valor para la predicción de eventos cardiovasculares pero más para predecir la aparición de diabetes.<sup>19</sup> Con cualquier definición (OMS, EGIR, NLBI-ATPIII, IDF) el SM tiene un valor similar para predecir la manifestación de enfermedad cardiovascular<sup>20</sup> y de diabetes;<sup>16</sup> sin embargo, la concordancia entre las definiciones es baja ( $\kappa \sim 0.5$ ) lo que indica que, si bien representan niveles similares de riesgo, los individuos identificados no son necesariamente los mismos. Recientemente fueron descritos niveles similares de concordancia entre los criterios diagnósticos del SM y la impresión clínica.<sup>21</sup>

Así, el SM es un buen predictor de diabetes y un predictor moderado de eventos cardiovasculares futuros. Pero, volvamos al inicio de la historia, ¿el SM identifica IR? Tanto los criterios del ATPIII<sup>22,23</sup> como la nueva definición armonizada<sup>24</sup> muestran una especificidad aceptable (> 80%) pero una sensibilidad baja (~ 50%) para identificar a los individuos insulinoresistentes. En vista de que la medida terapéutica más importante para la IR es modificar el estilo de vida (fomentar la actividad física y mantener el peso ideal, acciones de bajo coste y ampliamente aplicables), sería deseable contar con herramientas diagnósticas de más sensibilidad. Por otro lado, la baja sensibilidad genera necesariamente el interrogante de cómo son los insulinoresistentes que no cumplen los criterios del SM; recientemente se ha comunicado que son jóvenes con un perfil de riesgo desfavorable,<sup>24</sup> por lo que su identificación es de indudable interés clínico.

## Otros posibles marcadores de IR

Anualmente se publican miles de trabajos que incluyen el término SM, y en ellos éste ha sido relacionado con múltiples (y en ocasiones inverosímiles) situaciones y enfermedades; algunas podrían ser de utilidad en la búsqueda de la IR.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) fue considerado inicialmente un patrimonio de los individuos obesos diabéticos, pero un grupo de hepatólo-

gos italianos, movilizados por el hallazgo de HGNA en sujetos no obesos no diabéticos, demostró que la IR es la anomalía fisiopatológica fundamental y que el grado de IR en el HGNA es similar al encontrado en la diabetes tipo 2.<sup>25</sup> Además, se ha sugerido que pequeños aumentos en los valores de alanina aminotransferasa podrían ser un marcador temprano de IR<sup>26</sup> y, recientemente, sobre la base de datos del *Bogalusa Heart Study*, se ha demostrado que las enzimas hepáticas elevadas están asociadas con la aparición de diabetes en adultos jóvenes.<sup>27</sup> Así, si las alteraciones de la funcionalidad hepática, el hígado graso y la IR están estrechamente relacionadas, ¿por qué no ha sido incluido el HGNA entre los criterios del SM? Musso y cols. han mostrado que la inclusión del HGNA como un sexto criterio del SM mejora la sensibilidad de los criterios del ATPIII (69% vs. 38%), sin una pérdida significativa de la especificidad (89% vs. 87%).<sup>28</sup>

Otro marcador de IR, promisorio para su uso en la práctica clínica, es el ácido úrico. Las relaciones entre hiperinsulinemia, IR y ácido úrico son complejas (Figura 1). Por un lado, la hiperinsulinemia disminuye la excreción renal de ácido úrico; por el otro, el ácido úrico provoca disfunción endotelial y estrés oxidativo en los adipocitos, con la consiguiente IR y la hiperinsulinemia compensadora.<sup>29</sup> Más allá de los mecanismos implicados, el ácido úrico elevado podría ser un marcador simple y ampliamente disponible de hiperinsulinemia e IR. Históricamente, los valores considerados “normales” para el ácido úrico se basaron en su solubilidad por su relación con enfermedad renal o reumática; sin embargo, estos pueden no ser los adecuados cuando se lo utiliza para evaluar el riesgo cardiovascular. En una muestra poblacional, individuos en el “rango normal” de ácido úrico tuvieron un mayor riesgo de SM a medida que los valores de ácido úrico se incrementaban.<sup>30</sup> Recientemente, en mujeres aparentemente sanas, se ha demostrado que valores mayores de 4 mg/dl se asociaban con un riesgo (ajustado por edad e indicadores de obesidad) ~ 2 veces mayor de ser insulinoresistentes<sup>31</sup> y, en un estudio de cohortes en enfermeras de EE.UU., los mismos valores se asociaron con un 30% de exceso del riesgo de manifestar hipertensión arterial.<sup>32</sup>

La relación TG/HDLc ha sido propuesta como una herramienta útil para detectar a los individuos IR, sin la necesidad de utilizar el perímetro de la cintura. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que, utilizando umbrales específicos para sexo, > 2.5 en la mujer y > 3.5 en el hombre,<sup>33</sup> esta relación es tan adecuada como los criterios armonizados de SM para identificar IR y para predecir<sup>34</sup> eventos cardiovasculares futuros.<sup>35</sup>

En síntesis, debido a la falta en la práctica clínica diaria de medidas directas de la IR, la identificación de los pacientes debe hacerse por marcadores subrogados. Si la detección de los sujetos insulinoresistentes se restringe al uso de los criterios del SM, la mitad de ellos no serán identificados, por lo que deberían considerarse otros cuadros clínicos asociados con la IR. La baja sensibilidad de los criterios indica la necesidad de tomar en cuenta, también, a otros marcadores de IR no incluidos, tales como el HGNA, el aumento en los valores de las enzimas hepáticas, las elevaciones mínimas de los niveles de ácido úrico y la presencia de *acantosis nigricans* u ovarios poliquísticos. De hecho, un estudio reciente efectuado en una población de más de 65 años (estudio inCHIANTI) demostró que los individuos con SM tenían mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular sólo en presencia de IR (HOMA > 2.27) o bajo grado de inflamación sistémica y valores de proteína C-reactiva de 3 mg/dl).<sup>36</sup>

### Estilo de vida e IR

Las modificaciones saludables en el estilo de vida, en especial la reducción del peso y el aumento de la actividad física, conforman la estrategia central de la prevención y el tratamiento de la IR. Estos cambios no sólo corrigen los factores de riesgo cardiovascular, sino que han demostrado también evitar la aparición de diabetes (el mayor riesgo agregado)<sup>37,38</sup> y, específicamente, evitar el surgimiento de SM.<sup>39</sup> Ningún fármaco puede reemplazar los beneficios a los que se accede con las modificaciones saludables en el estilo de vida. La IR<sup>3</sup> y la hiperinsulinemia<sup>5</sup> predicen la manifestación de hipertensión arterial incidente. En el *Bogalusa Heart Study*, los marcadores de IR en la infancia se han vinculado con la aparición de hipertensión arterial durante la vida adulta,<sup>40</sup> lo que sugiere que las modificaciones en el estilo de vida deberían implementarse en forma temprana.

La selección de los alimentos puede agregar cierto valor terapéutico a la dieta hipocalórica convencional. Una dieta basada en frutas, vegetales, lácteos descremados, granos enteros y con bajo contenido de grasas saturadas (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*, dieta DASH) tuvo mayor efecto (para el mismo descenso de peso) sobre los componentes del SM que una dieta hipocalórica tradicional.<sup>41</sup> Además, una revisión reciente sugiere que una dieta “estilo mediterráneo” puede ser la más adecuada para los pacientes con SM.<sup>42</sup>

Durante la era paleolítica, la disponibilidad de alimentos de nuestros ancestros cazadores era intermitente y su obtención altamente dependiente de la actividad física; tres revoluciones, la neolítica, la industrial y la de las telecomunicaciones, le dieron

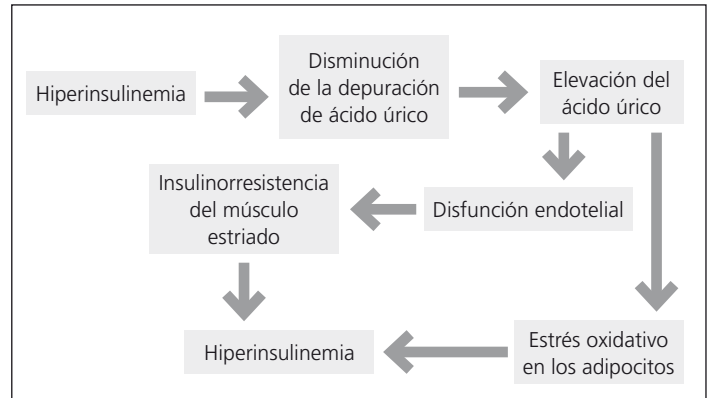


Figura 1. Relaciones entre la hiperinsulinemia y los niveles del ácido úrico.

a la raza humana una disponibilidad constante de alimentos y la hicieron cada vez más sedentaria. La evidencia científica de la relación entre sedentarismo y enfermedad cardiovascular comienza en la década de 1950 en Inglaterra, cuando los anatomopatólogos observaron que los conductores de los ómnibus tenían más enfermedad coronaria que sus colegas guardas, más activos.<sup>43</sup> Durante décadas, el mecanismo de esta relación se centró en la obesidad. Se ha demostrado que el aumento en una variedad de citoquinas (como el factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa]) provenientes de los adipocitos viscerales genera inflamación, daño vascular y, específicamente, IR. De esta manera, el sedentarismo produce IR a través de un balance calórico positivo y la consecuente obesidad.

Sin embargo, la falta de actividad física puede actuar por mecanismos independientes de la obesidad.<sup>44</sup> Dos señales generadas en la actividad física pueden mejorar la IR. La primera es producida por el efecto de las fuerzas hemodinámicas (*shear stress*) resultantes del aumento del gasto cardíaco sobre el endotelio vascular; éstas incrementan la disponibilidad de óxido nítrico (NO) por medio de la sintasa de NO.<sup>45</sup> La segunda es la señal del músculo contráctil; es posible que las fibras musculares en contracción generen la producción y la liberación de distintos productos (mioquinas) que contrarrestarían los efectos deletéreos del aumento de la masa de adipocitos.<sup>46</sup> Entre éstos, tiene particular interés la producción de interleuquina 6 que tiene efectos antagónicos al TNF-alfa, disminuyendo la inflamación y aumentando la sensibilidad a la insulina. En ratones con IR y diabetes se ha demostrado, en el músculo estriado, la deficiencia genética del inhibidor tisular de la metaloproteína 3 (Timp 3), que trae como consecuencia un exceso de TNF-alfa, lo que sustenta el papel de este tejido en la génesis de la IR.



De esta forma, la IR, más que consecuencia del exceso de adipocitos, podría explicarse por un desequilibrio entre la masa de células grasas y la masa o la actividad de las células de músculo estriado (Figura 2). Esta hipótesis explicaría la presencia de IR en sujetos delgados y pone el foco central del tratamiento en un aumento de la actividad física, exista o no obesidad.

Vista desde una perspectiva antropológica, la IR parece ser el precio a pagar por haber expuesto una genética similar a la de nuestros ancestros nómades cazadores a un ambiente con disponibilidad continua de alimentos, medios de transporte, telecomunicaciones y entretenimientos virtuales. Un desequilibrio entre la masa de adipocitos y la masa/actividad del músculo estriado probablemente sea el mecanismo patogénico central. Aunque las variantes genéticas en la producción/degradación de citoquinas podrían hacer a algunos individuos más susceptibles, al menos la mitad de la IR parece ser de origen ambiental.

### Evaluación del paciente hipertenso con SM o IR

La IR y el SM se asocian con una alta prevalencia de presión arterial normal alta, hipertensión arterial e hipertensión de bata blanca. Las normativas 2007<sup>47</sup> y 2013<sup>48</sup> de las sociedades europeas de cardiología e hipertensión (ESH-ESC, *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) proponen una graduación del riesgo vinculando los valores de presión arterial con situaciones clínicas asociadas como, por ejemplo, la diabetes,

la enfermedad renal y los antecedentes de eventos cardiovasculares. Han puesto énfasis en la detección temprana del daño a los órganos blanco, entendiendo que estos representan eslabones entre los factores de riesgo y las enfermedades cardiovascular o renal establecidas.

Mencionan como lesión subclínica de órganos blanco a las siguientes: 1) hipertrofia ventricular izquierda (masa > 125 g/m<sup>2</sup> en los varones y >110g/m<sup>2</sup> en las mujeres); 2) engrosamiento de la pared carotídea (espesor media-íntima > 0.9 mm) o placa carotídea; 3) velocidad de la onda de pulso carotídeo-femoral > 12 m/s; 4) relación de presión arterial tobillo/brazo < 0.9; 5) leve incremento de la creatinina sérica (1.3 a 1.5 mg/dl en varones y 1.2 a 1.4 mg/dl en mujeres); 6) bajo filtrado glomerular estimado (< 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), y 7) microalbuminuria (30 a 300 mg/24 h).

En las directrices 2007, el diagnóstico de SM se consideraba en la evaluación del riesgo como equivalente a lesiones subclínicas en los órganos blanco; sin embargo, en las normas 2013, el SM desaparece de la tabla de riesgo, probablemente como consecuencia del debate surgido respecto a la utilidad del diagnóstico de SM.<sup>15</sup> Sin embargo, independientemente del debate teórico, los pacientes con hipertensión arterial e IR tienen un riesgo más alto de eventos futuros. Recientemente, nuestro grupo ha comunicado que los hipertensos con estigmas de IR (presencia de SM o relación TG/HDLc) duplican el riesgo ajustado del primer evento cardiovascular.<sup>49</sup> Los pacientes con SM tienen una alta prevalencia de lesiones subclínicas en los órganos blanco. No hay estudios que determinen la relación costo-beneficio de evaluar más extensamente a los hipertensos con SM o IR; sin embargo, parecería razonable agregar para ellos un ecocardiograma, una ecografía carotídea, la determinación de microalbuminuria y la prueba de tolerancia a la glucosa.

### Metas y umbrales de intervención

La meta del tratamiento para la mayoría de los hipertensos es mantener una presión arterial < 140/90 mm Hg; aunque se han propuesto metas más exigentes (> 130/80 mm Hg) para los sujetos con riesgo cardiovascular más alto, en especial si son diabéticos, un análisis crítico de los ensayos clínicos controlados sugiere que 140/90 mm Hg es una meta aceptable y realista para pacientes diabéticos o con riesgo cardiovascular elevado.<sup>50</sup> Las metas y los umbrales para el tratamiento de la presión arterial en los pacientes con SM no han sido estudiadas en forma específica pero, hasta que se obtenga más información, parece razonable asimilarlas a la de pacientes con tres factores de riesgo cardiovascular o

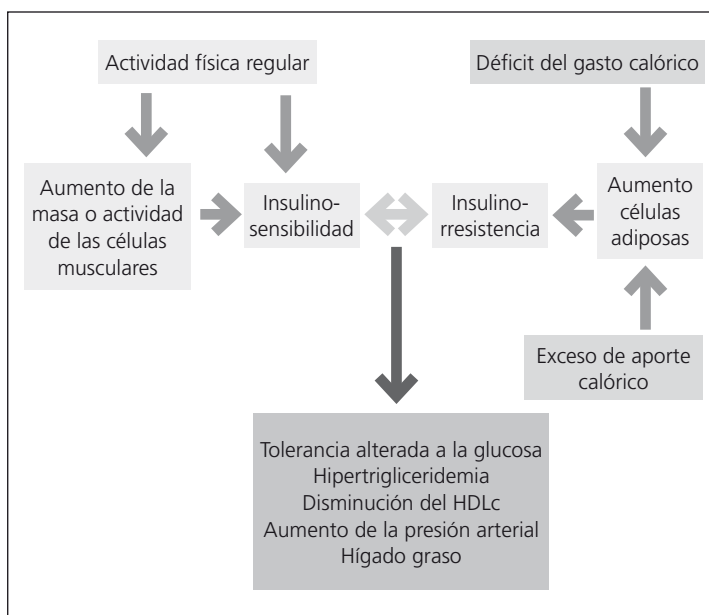


Figura 2. Obesidad, sedentarismo e insulinoresistencia.

con diabetes. Hoy por hoy, no hay datos que avalen el tratamiento farmacológico de los pacientes con IR y presión arterial normal alta.<sup>48</sup>

### El centro del tratamiento de la IR son las modificaciones saludables en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida son el enfoque principal en la prevención y el tratamiento de la IR. Estas modificaciones no sólo corrigen los factores de riesgo cardiovascular sino que han demostrado evitar la aparición de diabetes (el mayor riesgo agregado),<sup>51</sup> en un trabajo recientemente publicado, y prevenir específicamente la manifestación de SM;<sup>52</sup> también han disminuido la presión arterial en una comunidad con alta prevalencia de sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial.<sup>53</sup> Por las consideraciones teóricas expuestas precedentemente, el aumento de la actividad física debe ser prescripta independientemente de la presencia de sobrepeso u obesidad. Se ha demostrado que un mayor nivel de entrenamiento cardiovascular disminuye la incidencia de SM.<sup>54</sup> Ningún fármaco puede remplazar los beneficios a los que se accede con las modificaciones saludables en el estilo de vida. En vista de las relaciones demostradas entre los marcadores de IR en la infancia y la adolescencia y la aparición de hipertensión arterial en la vida adulta, los cambios en el estilo de vida deben instituirse en forma precoz.<sup>55</sup>

La pérdida de peso debe ser lenta y sostenible. Una meta adecuada es la pérdida del 7% al 10% del peso corporal en 6 a 12 meses utilizando una dieta con una reducción modesta de calorías. Debe destacarse que, aun las pequeñas pérdidas de peso (4 a 5 kg), son útiles y que los pacientes no obesos (IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>) pueden acceder a beneficios con ellas. La dieta debe ser equilibrada y, aunque el colesterol se encuentre dentro del rango normal, deben recomendarse las modificaciones propuestas por el ATPIII: grasas saturadas < 7% de las calorías, colesterol < 200 mg/día, aumento del consumo de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, ingesta de 20 a 30 g/día de fibra. Se ha sugerido que la dieta estilo mediterránea brinda un mayor beneficio en los individuos con SM que las dietas hipocalóricas convencionales.<sup>56</sup> Continúa siendo tema de debate el papel de los fármacos reductores del apetito, el de los que bloquean la absorción de las grasas y el de las dietas extremadamente hipocalóricas o hipercarbohidratadas.

Recientemente se ha asociado el consumo de fructosa, en especial en niños, con la aparición de SM<sup>49</sup> por lo que se recomienda reducir el consumo de azúcar (50% de fructosa) y de alimentos endulzados con jarabe de maíz de alta fructosa.

El aumento de la actividad física colabora en las reducciones del peso y de la presión arterial. En forma independiente de la pérdida de peso, mejora la sensibilidad a la insulina, probablemente por un aumento de la masa muscular y del flujo sanguíneo a los músculos, lo que provoca un mejor control glucémico y un incremento de los valores de HDLc. Mantener el peso conseguido luego de adelgazar es muy difícil sin un plan regular de ejercicios. La actividad aeróbica moderada pero frecuente, como caminar todos los días 30 a 60 minutos a paso rápido, es muy eficaz, de bajo riesgo y puede ser indicada a todos los pacientes, aun a los de edad avanzada. Además, esta forma de ejercicio es la que se recomienda para la rehabilitación cardíaca de los sujetos con sobrepeso. Si se planifica realizar un ejercicio más vigoroso, la presión arterial debe estar adecuadamente controlada, y es razonable contar con una prueba ergométrica graduada para descartar cardiopatía isquémica significativa y determinar la capacidad funcional.

La restricción moderada de sodio puede provocar descensos de 5 y 2 mm Hg en la presión arterial sistólica y la diastólica, respectivamente. Mejora la respuesta a los fármacos antihipertensivos y debe recomendarse siempre. La sensibilidad a la sal aumenta con la edad, por lo que es particularmente útil en los grupos de mayor edad. Debe recomendarse enfáticamente no fumar y moderar la ingesta de alcohol.

### Elección del antihipertensivo

El uso de antihipertensivos que bloquean el eje renina-angiotensina se ha asociado con una menor incidencia de diabetes<sup>50,51</sup> y con efectos favorables en las lesiones de los órganos blanco de los sujetos diabéticos. Por ello, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II podrían ser consideradas drogas con ventajas para el tratamiento de la hipertensión arterial en el SM.<sup>52</sup> El mecanismo por el cual estos fármacos protegen contra la aparición de diabetes es tema de debate. Si la presión arterial no logra controlarse, puede agregarse un bloqueante cálcico o un diurético tiazídico en dosis bajas. Debido a que los sujetos con SM son frecuentemente obesos y sensibles a la sal, puede ser necesario un diurético tiazídico. Una publicación reciente del estudio ALLHAT avala el uso de diuréticos específicamente en el SM, dado que, a pesar de una mayor incidencia de diabetes en el grupo tratado con clortalidona, la tasa de eventos fue similar o menor que en el grupo de pacientes tratados con lisinopril y amlodipina.<sup>53</sup> Sin embargo, debe recordarse que los diuréticos, en especial en

dosis altas, tienen efectos metabólicos desfavorables sobre la glucemia y el perfil lipídico. La disminución de la tolerancia a la glucosa y la aparición de diabetes inducidas por las tiazidas se atenúan manteniendo los niveles de potasio normales. Los bloqueantes cálcicos son metabólicamente neutros y constituyen una buena alternativa como segunda o tercera droga, aunque debe considerarse que un esquema sin diuréticos requiere frecuentemente una dieta hiposódica estricta difícil de mantener en el tiempo. De requerirse un cuarto fármaco, la espirolactona ha demostrado ser eficaz para esta tarea, en especial en los sujetos obesos.

Los betabloqueantes no están contraindicados en los pacientes con SM. Sin embargo, debido a sus efectos adversos sobre los componentes del SM (aumento del peso, aumento en la incidencia de diabetes, empeoramiento del perfil lipídico, disminución de la sensibilidad a la insulina),<sup>54,55</sup> no deberían utilizarse si no hay una indicación que los justifique, como cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada. Existe información de que estos efectos adversos son menos pronunciados con los nuevos betabloqueantes con acción vasodilatadora (carvedilol, nebivolol).<sup>56,57</sup>

### Otros tratamientos farmacológicos

El tratamiento con fármacos en los pacientes que no cumplen con los criterios de diabetes es un tema controvertido. En los individuos con glucemia alterada en ayunas y con tolerancia alterada a la glucosa, la metformina ha disminuido la aparición de diabetes y de SM, pero ha sido significativamente menos eficaz que las modificaciones intensivas en el estilo de vida. En una revisión de estudios clínicos controlados que utilizaron inhibidores de la alfa-glucosidasa en la tolerancia a la glucosa alterada se demostró una disminución en la incidencia de diabetes pero sin diferencias en la morbilidad, la mortalidad, la presión arterial o la hemoglobina glucosilada.<sup>58</sup> Las glitazonas, aprobadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2, son sensibilizantes de

la insulina porque estimulan a los receptores gamma del activador del proliferador de peroxisomas. Esta acción hace teóricamente atractivo su uso en el SM. La rosiglitazona ha demostrado disminuir la aparición de diabetes en los sujetos con glucemia alterada en ayunas y con tolerancia a la glucosa alterada.<sup>59</sup> Sin embargo, la retención de líquidos y el aumento de peso que provocan estas drogas limita su uso y pone en duda la relación entre beneficios y desventajas en los individuos no diabéticos. Con rimonabant,<sup>60-62</sup> un bloqueante de los receptores C1 de los endocannabinoides, se ha observado una reducción de peso y del perímetro de la cintura y una mejoría en el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina. Se ha descrito un aumento en la tasa de suicidios con su uso y no se han demostrado beneficios sobre la morbimortalidad cardiovascular.

El tratamiento con aspirina a bajas dosis (75 a 100 mg/día) ha demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en diversos grupos de riesgo elevado, aunque a costa de un incremento en la incidencia de hemorragias.<sup>63</sup> En sujetos con enfermedad cardiovascular establecida (accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica,) la relación riesgo-beneficio es netamente favorable, pero en individuos sin estos cuadros, el beneficio es menos claro y dependiente del riesgo absoluto. Las normativas 2007 de la ESH/ESC sugieren que los sujetos hipertensos con riesgo alto o muy alto deberían recibir aspirina una vez que la presión arterial fue controlada. Dado que estas recomendaciones adjudican al SM este nivel de riesgo, todos los pacientes hipertensos con SM deberían recibir aspirina si no hay contraindicaciones para su uso (por ej., hemorragia gastrointestinal activa, alergia). La ADA recomienda a la aspirina como prevención primaria en los pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 40 años o con otros factores de riesgo cardiovascular.<sup>64</sup> No hay datos que avalen el uso de aspirina en los individuos con SM, no hipertensos ni diabéticos y sin enfermedad cardiovascular.

### Bibliografía

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
2. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 320(11):702-706, 1989.
3. Yip J, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 83(8):2773-2776, 1998.
4. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, Delsignore R, Reaven GM. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 48(8):989-994, 1999.

5. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyörälä K; DECODE Insulin Study Group. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 47(7):1245-1256, 2004.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-553, 1998.
7. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabet Med* 16(5):442-443, 1999.
8. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497, 2001.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752, 2005.
10. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059-1062, 2005.
11. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. Prevalence and Correlates of 2 Phenotypes Among the US Population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 168:1617-1624, 2008.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-1645, 2009.
13. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 83(6):1237-1247, 2006.
14. Grundy SM. Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice? *Am J Clin Nutr* 83(6):1248-1251, 2006.
15. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colaguri S, Tuomilehto J, Qiao O, Ramachandran A, Tajima N, Brajkovich M, Reaven G, Hama Sambo B, Mendis S, Roglic G. The metabolic syndrome; useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 53:600-605, 2010.
16. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 31(9):1898-1904, 2008.
17. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 56(14):1113-1132, 2010.
18. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 49(4):403-414, 2007.
19. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 165(22):2644-2650, 2005.
20. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM, Resnick HE. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 30(7):1851-1856, 2007.
21. Vicario A, Cerezo GH, Zilberman J, Del Sueldo M. Prevalencia del síndrome metabólico en la consulta cardiológica y utilidad de la percepción médica como herramienta diagnóstica. Estudio CARISMA. *Rev Fed Arg Cardiol* 40(2):152-157, 2011.
22. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, Klein RL, Garvey WT. Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 27:978-983, 2004.
23. Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL, Turner ST. Correspondence between the adult treatment panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. *Diabetes Care* 29:668-672, 2006.
24. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Dulbecco CA, Aizpurúa M, Marillet AG, Echeverría RF, Reaven GM. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk. *Diab Vasc Dis Res* 8(2):109-116, 2011.
25. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Non-alcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 50(8):1844-1850, 2001.
26. Salazar MR, Carbajal HA, Curciarello JO, Aizpurua M, Adrover RE, Riondet B. Alanino-aminotransferasa: an early marker for insulin resistance? *Medicina (Buenos Aires)* 67:125-130, 2007.
27. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Hassig S, Rice J, Berenson GS. Elevated Liver Function Enzymes Are Related to the Development of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Younger Adults: The Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care* (published ahead of print) September 27, doi:10.2337/dc11-0919, 2011.
28. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, Cassader M. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese non-diabetic subjects. *Diabetes Care* 31(3):562-568, 2008.
29. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 359:1811-1821, 2008.
30. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Ryu SH, Keum DG. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 69:928-933, 2005.
31. Salazar MR, Espeche WG, March CE, Marillet AG, Balbin E, Dulbecco CA, Carbajal HA. Optimal Uric Acid Threshold to Identify Insulin Resistance in Healthy Women. *Metab Syndr Relat Disord* 2011 Sep 20. [Epub ahead of print]
32. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric Acid and Insulin Sensitivity and Risk of Incident Hypertension. *Arch Intern Med* 169(2):155-162, 2009.



33. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisnieguez CE, Balbín E, Dulbecco CA, Aizpurúa M, Marillet AG, Reaven GM. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol* 109(12):1749-1753, 2012.
34. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisnieguez CE, March CE, Balbín E, Dulbecco CA, Aizpurúa M, Marillet AG, Reaven GM. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Diab Vasc Dis Res* 10(4):346-352, 2013.
35. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisnieguez CE, March CE, Balbín E, Stavile RN, Reaven GM. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *J Intern Med* 273(6):595-601, 2013.
36. Zuliani G, Morieri ML, Volpato S, Maggio M, Cherubini A, Francesconi D, Bandinelli S, Paolisso G, Guralnik JM, Ferrucci L. Insulin resistance and systemic inflammation, but not metabolic syndrome phenotype, predict 9 years mortality in older adults. *Atherosclerosis* 235(2):538-545, 2014.
37. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Llanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001.
38. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002.
39. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 142:611-619, 2005.
40. Srinivasan SR, Myers L, and Berenson GS. Changes in metabolic syndrome variables since childhood in prehypertensive and hypertensive subjects: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 48:33-39, 2006.
41. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 28(12):2823-2831, 2005.
42. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 87:8-11, 2008.
43. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet* 265:1111-1120, 1953.
44. Szostak J, Laurant P. The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. *Clinical Science* 121:91-106, 2011.
45. Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl Physiol* 104:588-600, 2008.
46. Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity: and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J Physiol* 587:5559-5568, 2009.
47. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 25:1105-1187, 2007.
48. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 31:1281-1357, 2013.
49. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Leiva Sisnieguez CE, Leiva Sisnieguez BC, March CE, Stavile RN, Balbín E, Reaven GM. Use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to identify cardiovascular disease in hypertensive subjects. *J Am Soc Hypertens* 8(10):724-731, 2014.
50. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al.; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27(11):2121-2158, 2009.
51. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002.
52. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 142:611-619, 2005.
53. Salazar MR, Carbajal HA, Aizpurúa M, Riondet B, Rodrigo HF, Rechifort V, Quaini SM, Echeverría RF. Decrease of blood pressure by community-based strategies. *Medicina (B Aires)* 65:507-512, 2005.
54. LaMonte MJ, Barlow CE. Cardiorespiratory Fitness Is Inversely Associated With the Incidence of Metabolic Syndrome: A Prospective Study of Men and Women. *Circulation* 112:505-512, 2005.
55. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Changes in Metabolic Syndrome Variables Since Childhood in Prehypertensive and Hypertensive Subjects: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 48:33-39, 2006.
56. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clinical Nutrition* 87:8-11, 2008.
57. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a Unifying Hypothesis of Metabolic Syndrome. *Pediatrics* 129:557, 2012.
58. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 24:3-10, 2006.
59. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 369:201-207, 2007.

60. Redon J, Cifkova R, et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 26(10):1891-1900, 2008.
61. Black HR, Davis B, et al. Metabolic and Clinical Outcomes in Nondiabetic Individuals With the Metabolic Syndrome Assigned to Chlorthalidone, Amlodipine, or Lisinopril as Initial Treatment for Hypertension: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 31:353-360, 2008.
62. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2:275-280, 2001.
63. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 11:1258-1265, 1998.
64. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 24:1397-1403, 2006.
65. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 362:7-13, 2003.
66. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005061, 2006.
67. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368:1096-1105, 2006.
68. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365:1389-1397, 2005.
69. Despres JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 353:2121-2134, 2005.
70. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 295:761-775, 2006.
71. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324:71-86, 2002.
72. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 30:S4-S41, 2007.

# ¿Cómo lograr el control de la presión arterial durante las 24 horas?

## Importancia de la cronoterapia

Autor: Dr. Gustavo Blanco

Institución: Médico, Especialista Consultor en Medicina Interna; Profesor Adjunto de Semiología, UFASTA; Médico Certificado en Hipertensión Arterial, Mar del Plata, Argentina

La hipertensión arterial (HTA) contribuye al notable aumento en la morbimortalidad cardiovascular y general. El número de personas con HTA no controlada se ha incrementado a alrededor de mil millones en todo el mundo en las últimas tres décadas.<sup>1</sup> Como resultado de ello se desprende que el control eficaz de la HTA se ha convertido en una prioridad para las políticas de salud nacionales e internacionales, con creciente interés en la prevención y el control de enfermedades no transmisibles (ENT).

Uno de los factores que ha contribuido a la falta de control de la presión arterial (PA) en la población hipertensa ha sido, precisamente, la falta del cumplimiento no sólo de las medidas higiénico-dietarias sino también de las farmacológicas. A mayor número de tomas de un fármaco a lo largo del día, menor es el cumplimiento por parte del paciente. Por ello, a cualquiera de los fármacos surgido en los últimos años para tratar la HTA, se le ha exigido que su acción antihipertensiva sea eficaz con una sola toma diaria.

Otra de las características de la PA es su notoria variación con el ritmo circadiano.<sup>2</sup>

En la mayor parte de los individuos, el rasgo más importante de este perfil es una sustancial caída de la PA (mayor del 10% con respecto a la PA diurna) durante el sueño (*dippers*).<sup>3</sup>

Aunque no es posible definir por completo cuál es el patrón normal de PA durante las 24 horas, se ha progresado mucho en la caracterización de estos perfiles en individuos sanos y en la determinación de los cambios que ocurren en la HTA y en otras afecciones.<sup>4</sup>

La fuente más importante de variación de la PA son los cambios diurnos asociados con el ciclo sueño-vigilia. La PA sigue un ritmo circadiano, con niveles generalmente más bajos durante la noche; el despertar se asocia con un rápido incremento en los valores de PA sistólica y diastólica, junto con un sustancial incremento en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la agregabilidad plaquetaria.<sup>5</sup>

La baja reproducibilidad es uno de los problemas aún no completamente resueltos en la evaluación del ritmo circadiano de la PA. El descenso nocturno de la PA está relacionado principalmente con el sueño en sí mismo, con la inactividad física asociada y con los cambios posturales. No se vincula con el momento o con la hora del día, ya que cuando los individuos permanecen despiertos durante la noche no hay un descenso de la PA y, en forma inversa, se produce una sustancial caída en la PA cuando duermen durante el día.

Se ha demostrado que la falta de un adecuado descenso nocturno de la PA en sujetos hipertensos tiene valor pronóstico. Los pacientes *non-dippers* presentan mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, de infartos lacunares cerebrales y de disfunción glomerular precoz, expresada por la presencia de microalbuminuria. Por otra parte, la falta de un adecuado descenso nocturno de la PA se ha identificado con mayor frecuencia en individuos diabéticos, en pacientes hipertensos con otras disautonomías, en sujetos con HTA secundaria (como enfermedad de Cushing y feocromocitoma), en aquellos con apnea del sueño y en sujetos trasplantados.<sup>6</sup>

La cronoterapia de la HTA toma en cuenta los aspectos clínicos relevantes de la variación de la PA a lo largo del día; en concreto, la elevación matutina y el descenso durante el período de descanso nocturno, así como las posibles modificaciones en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los agentes antihipertensivos en función del horario circadiano de su administración.<sup>7</sup>

Los estudios en los cuales se analiza la eficacia durante las 24 horas, comparando la administración matutina o la nocturna, o en los que se compare la eficacia entre diferentes fármacos durante las 24 horas, mediante un análisis por bloques, nos permiten acercarnos al tratamiento de la HTA desde un punto de vista cronoterapéutico. ¿A qué hora se debe administrar un fármaco antihipertensivo? A la luz de los datos hasta ahora analizados, la mejor hora de

administración de un agente de este tipo es aquella que permite controlar la PA a lo largo de las 24 horas. Es en las primeras horas de la mañana cuando este control es más deficitario y es, precisamente en este momento, cuando se concentra la mayoría de las complicaciones agudas cardiovasculares.

La cronoterapia proporciona soluciones para el tratamiento individualizado en función del perfil circadiano de la PA de cada paciente, y podría así suponer un nuevo avance hacia una mejora en la optimización del control de la PA y en la reducción del riesgo cardiovascular.<sup>8</sup>

Existen al menos dos conceptos a tener en cuenta para mejorar la adhesión y el control de la HTA. El índice valle/pico, es decir la relación entre la disminución de la PA al final del intervalo de la dosis (valle = T) y la máxima disminución correspondiente al administrar el fármaco (pico = P), expresado en porcentajes, es una medida a tener en cuenta en la prescripción de fármacos. Dado que se ha asociado la alteración de los órganos diana con una mayor variabilidad de la PA, lo que se pretende es reducir ésta, pero no se ha demostrado que un buen índice T/P se vincule con una disminución de la mortalidad cardiovascular. Teóricamente, un fármaco con buen índice T/P, es decir, con un valor del 100%, debería administrarse por la mañana y, con ello, podrían conseguirse beneficios.<sup>9</sup>

El segundo concepto para tener en cuenta es analizar la hora de administración y los ajustes de la galénica de los fármacos para modificar sus efectos.

Por ejemplo, aumentando el tiempo de liberación, ajustándolo a los ritmos biológicos.

Kario ha demostrado que la administración matutina de amlodipina y usando una formulación de vida media prolongada disminuye la PA por la noche, en función de los niveles de PA nocturna previa, de forma que cuando más elevada se encuentra (*non-dippers*), mayor es el descenso que se logra; este fármaco no tuvo efecto en los pacientes extremadamente *dippers*.<sup>10</sup> Lacouciere comparó telmisartán, amlodipina y placebo; si bien los dos agentes antihipertensivos conseguían la misma reducción parcial de la PA, tanto al ser medida en forma casual como en la valoración global mediante la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) de 24 horas, el telmisartán conseguía un mayor descenso nocturno.<sup>11</sup> El doxazosín, administrado en horario nocturno, es altamente eficaz.<sup>12</sup> Las formulaciones de liberación retardada permiten que el fármaco tenga su máxima actividad hasta 5 horas después de ser administrado, pero no se ha conseguido que esta acción sea de 7 horas para evitar las elevaciones tensionales matutinas. Con el fin de evitar hipotensiones nocturnas importantes debería administrarse a medianoche. No obstante, el uso nocturno permite controlar la elevación tensional matutina en enfermos *non-dippers* haciéndolos *dippers*, aunque no se asegura el control vespertino. También se han introducido en la farmacopea del control tensional formulaciones de verapamilo y diltiazem que se ajustan a los ritmos circadianos de la PA.

## Bibliografía

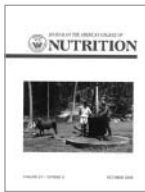
1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2224-2260, 2012.
2. Millar-Craig MW, Bishop CN, Roffery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1(8068):795-797, 1978.
3. Parati G, Vrijens B, Vincze G. Analysis and interpretation of 24-h blood pressure profiles: appropriate mathematical models may yield deeper understanding. *Am J Hypertens* 21:123-125, 2008.
4. Kario K. Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. *Hypertension* 49:771-772, 2007.
5. Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Ishikawa S, Kabutoya T, Schwartz JE, Pickering TG, Shimada K, for the Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Group. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens* 26:1257-1265, 2008.
6. Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Circadian time-qualified tolerance intervals for ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. *Chronobiol Int* 2004; 21:149-70.
7. Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Circadian time-qualified tolerance intervals for ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. *Chronobiol Int* 21:149-170, 2004.
8. White WB. The risk of waking-up: impact of the morning surge in blood pressure. *Hypertension* 55:835-837, 2010.
9. Staessen JA, Bieniaszewski L, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, van Hoof R, Fagard R. The trough-to-peak ratio as an instrument to evaluate antihypertensive drugs. The APTH Investigators. *Ambulatory Blood Pressure and Treatment of Hypertension Trial*. *Hypertension* 26(6):942-949, 1995.
10. Kario K, Simada K. Differential effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients with different nocturnal reduction in blood pressure. *Am J Hypertens* 7:844-847, 1994.
11. Lacouciere Y, Lenis J, Orchart R, Levancinsky R, Orde M, Pesaut Y, et al. Comparison of the efficacy and duration of action of the angiotensin two receptor blocker telmisartan and amlodipine. *Blood Pressure Monitoring* 3:295-302, 1998.
12. Pickering TG, Lewenstein M, Walmsley P. For the hypertension and lipid trial study group. Night time of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 7:844-847, 1994.



# ¿Es necesario ser obeso para ser insulinoresistente?

Autor: Dr. Martín Salazar

Institución: Médico, Jefe de Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario San Martín; Profesor adjunto, Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, La Plata, Argentina



Salazar describe para SIIC su artículo **Do Differences in Waist Circumference Modify the Relationships Among Body Mass Index, Insulin Resistance, and Related Cardiometabolic Risk Factors in Apparently Healthy Women?** Salazar M, Carbajal HA, Espeche WG, Balbín E, Aizpurúa M, Marillet AG, Reaven GM, editado en *Journal of the American College of Nutrition* 33(1):32-38, 2014.

La colección en papel de *Journal of the American College of Nutrition* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2015. Indizada por MEDLINE, Index Medicus, Excerpta Medica, Science Citation Index, Current Contents/Life Sciences, SciSearch, Research Alert, Chemical Abstracts, BIOSIS y **SIIC Data Bases**.

Sin duda, la posibilidad de que un individuo sea insulinoresistente aumenta con la obesidad, en especial con la obesidad central. De hecho, la *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>1</sup> propuso, en su definición inicial, que una circunferencia de cintura (CC) aumentada sea un criterio necesario para el diagnóstico de síndrome metabólico (SM). Así, el pensamiento generalizado es que la insulinoresistencia (IR) y el SM son potestad de los sujetos con obesidad central. Sin embargo, el hecho indiscutible de que la prevalencia de IR aumente con la obesidad no implica necesariamente que los individuos con peso normal no puedan tener IR y sufrir las consecuencias de este cuadro. Wildman y colaboradores,<sup>2</sup> con datos del *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) demostraron que una proporción no despreciable de habitantes con un índice de masa corporal (IMC) < 25 kg/m<sup>2</sup> tenía un perfil cardiometabólico indicador de IR (aumento de los valores de proteína C-reactiva, HOMA-IR, presión arterial, glucosa y triglicéridos y disminución de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad).

Para explicar este hecho se ha argumentado que la IR está relacionada con la grasa visceral (no con la subcutánea) y que la CC es mejor indicador de ella que el IMC, parámetro utilizado para evaluar la adiposidad en el estudio de Wildman y col.<sup>3,4</sup> Para determinar los efectos de la IR en individuos

con distintos grados de adiposidad, dividimos una muestra poblacional aleatoria de casi 900 mujeres aparentemente sanas, estratificadas en tres grupos de IMC (normal: < 25 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso: 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup> y obeso: > 30 kg/m<sup>2</sup>) y en dos niveles de CC (ausencia de obesidad central: CC < 88 cm y obesidad central presente: CC > 88 cm), tanto insulinoresistentes como no insulinoresistentes.<sup>5</sup> Se definió como insulinoresistentes a aquellas mujeres ubicadas en el cuartil superior de los niveles insulina plasmática en ayunas, sobre la base de los resultados de un estudio prospectivo sobre enfermedades cardiovasculares.<sup>6</sup> Dentro de cada grupo comparamos el perfil de riesgo cardiometabólico y en todos grupos de adiposidad éste fue significativamente desfavorable en mujeres con IR. Puntualmente, las mujeres delgadas –definidas tanto por circunferencia de cintura como por IMC– insulinoresistentes tuvieron valores más altos de glucosa ( $p < 0.001$ ) y de triglicéridos ( $p < 0.001$  para adiposidad definida por IMC, y  $p = 0.005$  para adiposidad definida por CC). Importa destacar que aproximadamente el 15% de las mujeres sin obesidad tuvieron IR. En el análisis multivariado el IMC, pero no la CC, fue predictor de IR.

Como conclusiones, la IR predice un perfil cardiometabólico desfavorable en todos los niveles de adiposidad y la CC no agrega valor predictivo de IR al más estandarizado IMC.

### *Bibliografía*

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059-1062, 2005.
2. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med* 168:1617-1624, 2008.
3. Despres JP, Poirier P, Bergeron J, Tremblay A, Lemieux I, Almeras N. From individual risk factors and the metabolic syndrome to global cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 10(Suppl):B24-B33, 2008.
4. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, Okunade A, Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:15430-15435, 2009.
5. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Balbín E, Aizpurúa M, Marillet AG, Reaven GM. Do differences in waist circumference modify the relationships among body mass index, insulin resistance, and related cardiometabolic risk factors in apparently healthy women? *J Am Coll Nutr* 33(1):32-38, 2014.
6. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, Delsignore R, Reaven GM. Hyperinsulinemia in a 455 normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 48:989-994, 1999.

# La hipertensión no grave en el embarazo de más de 34 semanas

---

Autor: Dr. Walter Espeche

Institución: Médico, Jefe de Sala y Coordinador,  
Unidad Cardiometabólica, Hospital Universitario San Martín,  
La Plata, Argentina

Los trastornos hipertensivos en el embarazo (HA-Emb) aumentan el riesgo de complicaciones maternas y neonatales. Estas alteraciones tienen mayor gravedad cuando aparecen antes de la semana 34 de gestación, con consecuencias funestas en muchas oportunidades, tanto para la madre como para el recién nacido. Sin embargo, después de la semana 34 de embarazo, no ha sido suficientemente evaluado el riesgo materno y neonatal en los HA-Emb no graves. Por lo tanto, este estudio es de indudable interés, ya que se analizaron los resultados maternos y neonatales con dos estrategias de interrupción de la gestación en este grupo de embarazadas. Las mujeres con Ha-Emb no graves entre las semanas 34 y 37 de gestación, fueron asignadas al azar a una inducción del parto por cesárea ( $n = 352$ ) dentro de las 24 horas del diagnóstico de este trastorno, o bien a una estrategia encaminada a prolongar el embarazo hasta las 37 semanas de gestación ( $n = 351$ ). Los criterios de valoración fueron una combinación de resultados adversos maternos (enfermedad tromboembólica, edema pulmonar, eclampsia, síndrome HELLP, desprendimiento de la placenta o muerte materna) y síndrome de dificultad respiratoria neonatal.

Los autores concluyeron que la interrupción del embarazo inmediata al diagnóstico podría disminuir las complicaciones maternas ( $p$  no significativo). Sin embargo, esta estrategia aumenta 3.3 veces el riesgo de complicaciones neonatales ( $p = 0.005$ ). Asimismo, no se produjeron muertes maternas ni perinatales en toda la extensión del estudio.

Este trabajo demuestra la necesidad de extremar los controles en las embarazadas con trastornos hipertensivos, más allá de las 34 semanas, de modo de poder detectar indicios de complicaciones maternas o perinatales (ecografía ginecológica con Doppler fetal, detección de proteinuria, hiperuricemia, alteraciones hepáticas, etc.) y determinar los casos que se beneficiarían con la interrupción del embarazo. Las embarazadas en las que no se detecte una anomalía en estos estudios podrían continuar con la gestación hasta su finalización y, de esta forma, poder incrementar la maduración fetal.

---

Comentario realizado por el **Dr. Walter Espeche** sobre la base del artículo *Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial*, de los autores Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, *et al.*, integrantes de Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Bajos.

El artículo original fue editado por *Lancet* 385(9986):2492-2501, Jun 2015.

# La velocidad de onda de pulso en sujetos obesos

**Autora:** Dra. Betty Cecilia Leiva Sisniegues

**Institución:** Médica de Planta, Servicio de Clínica Médica, Unidad de Enfermedades Cardiometabólicas, Hospital Universitario General San Martín; Ayudante Diplomado Rentado Simple, Cátedra de Medicina Interna D, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

La determinación de la velocidad de onda de pulso carótido-femoral (VOP) es considerada el método de elección para la evaluación no invasiva de la rigidez arterial, y constituye un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad.<sup>1,2</sup>

La obesidad aumenta el riesgo de ECV, diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), dislipidemia y apnea del sueño, las cuales se han asociado con envejecimiento vascular temprano y rigidez arterial.<sup>3</sup> Por lo tanto, se podría esperar que la obesidad esté relacionada con un aumento en la rigidez arterial. Sin embargo, en la literatura se encuentran resultados contradictorios. Es posible que esta disparidad sea consecuencia de diferentes métodos utilizados para medir la distancia carótido-femoral, o de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) que contribuyan al aumento de la rigidez arterial, independientemente de la obesidad.

La VOP carótido-femoral se calcula mediante el tiempo de tránsito del pulso y la distancia recorrida por la onda entre dichos puntos.<sup>3</sup> La medición de superficie de dicha distancia en pacientes obesos o con gran volumen mamario puede sobreestimar la longitud arterial y constituir un error de medición. Derivado de estudios en resonancia magnética, el último consenso de expertos<sup>4</sup> recomienda usar la distancia directa carótido-femoral y emplear un calibrador deslizante si la distancia no puede ser medida en línea recta con cinta.

En este estudio se evaluó la relación entre la VOP y el peso en 2 304 sujetos, con FRCV y sin éstos. La VOP fue calculada por 2 métodos: distancia tomada con cinta de superficie (VOP cinta) y en línea recta con un calibrador deslizante (VOP calibre). Se midió peso, talla, perímetro de cintura y de cadera y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se dividió a la cohorte en 5 grupos: 1) sujetos sin FRCV, sin antecedentes de ECV; 2) pacientes con DBT2; 3) sujetos dislipidémicos; 4) pacientes tratados por DBT2 y dislipidemia, y 5) individuos con FRCV.

La proporción de pacientes hipertensos, con DBT2 y dislipidémicos se incrementó en forma directamente proporcional al aumento del peso corporal. La VOP cinta fue significativamente mayor que la VOP calibre. Sin embargo, no se encontró un incremento en la VOP cinta o calibre tomando el IMC como variable continua. Ambas mediciones de VOP en los 4 grupos de pacientes con FRCV fueron mayores que en aquellos sin FRCV. No obstante, la VOP cinta no difirió significativamente de acuerdo con el IMC en cada grupo de riesgo CV.

Entre las limitaciones de este estudio debe mencionarse el diseño transversal, con una población referida a una unidad especializada en hipertensión arterial para monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), y que la obesidad fue definida sólo por el IMC, parámetro que no describe correctamente la composición de la grasa y su distribución.

Por lo tanto, un IMC elevado no parece estar asociado con mayor rigidez arterial. En esta cohorte, la obesidad por sí misma no se vinculó con mayor rigidez arterial. Sin embargo, hay publicaciones que documentan que la reducción de la obesidad mejora la VOP.<sup>5</sup>

Entendemos que, a pesar de estos resultados, se requieren estudios poblacionales ajustados por FRCV para dilucidar las consecuencias de la obesidad en la estructura y la función arterial.



### **Bibliografía**

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al., on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27:2588-2605, 2006.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31(7):1281-1357, 2013.
3. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: Methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 138:112-118, 2010.
4. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al., Artery Society, European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function, European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 30(3):445-448, 2012.
5. Rider OJ, Tayal U, Francis JM, Ali MK, Robinson MR, Byrne JP, et al. The Effect of Obesity and Weight Loss on Aortic Pulse Wave Velocity as Assessed by Magnetic Resonance Imaging. *Obesity* 18:2311-2316, 2010.

---

Comentario realizado por la **Dra. Betty Cecilia Leiva Sisniegues** sobre la base del artículo *Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity Is Not Increased in Obesity*, de los autores Desamericq G, Tissot CM, Akakpo S, Tropeano AI, Millasseau S, Macquin-Mavier I, integrantes de Faculté de Médecine, Université Paris Est, Créteil, Francia.

El artículo original fue editado por *Am J Hypertens* 28(4):546-551, 2015.

# Morbilidad y mortalidad cardiovascular relacionadas con la hipotensión ortostática: un metanálisis de estudios prospectivos observacionales

---

**Autor:** Dr. Gabriel Micali

**Institución:** Médico Cardiólogo, Médico Asociado, Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La falla transitoria o sostenida de los mecanismos compensatorios que actúan al ponernos de pie causa síntomas debido al déficit de perfusión de los órganos y se denomina intolerancia ortostática. Una de las manifestaciones de intolerancia ortostática es la hipotensión ortostática (HO), definida como una reducción sostenida de la presión sanguínea sistólica de por lo menos 20 mm Hg, una presión sanguínea diastólica de por lo menos 10 mm Hg, o ambas situaciones, dentro de los 3 minutos de ponerse de pie o en el *tilt test*. La HO es frecuentemente secundaria a una afección como parkinsonismo, disautonomía o enfermedades autoinmunes, cardiovasculares o endocrinas, o bien ante la presencia de deshidratación o debido al uso de fármacos (p. ej., antihipertensivos).

Distintos estudios informaron una asociación entre la HO y el incremento de la mortalidad. En el trabajo que comentamos, Ricci y colaboradores realizaron un metanálisis de los estudios prospectivos observacionales sobre la asociación entre la prevalencia de HO, la mortalidad y la incidencia de eventos cardiovasculares. Los autores consideraron 13 estudios efectuados entre 1966 y 2013, que incluyeron unos 122 000 pacientes con un seguimiento promedio de 6 años. El principal hallazgo fue la asociación entre la HO y el riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. Estos datos tienen limitaciones que los autores reconocen. Se usaron resúmenes en vez de datos crudos, no se pudo diferenciar la mortalidad cardiovascular de la no cardiovascular, lo cual es importante ya que los tratamientos antihipertensivos podrían actuar reduciendo los eventos pero aumentando la mortalidad total. Además, hubo una amplia variabilidad en la edad y las poblaciones de estudio; también, se consignaron diferencias en la definición de HO entre las investigaciones. Finalmente, teniendo en cuenta estas limitaciones podemos concluir que la HO se asocia con un incremento en el riesgo, pero no si la HO representa la causa o la consecuencia, por ejemplo, por una mayor activación de vías neuroendocrinas y vasculares.

---

Comentario realizado por el **Dr. Gabriel Micali** sobre la base del artículo *Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies*, de los autores Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, Zimarino M, De Caterina R, integrantes de Institute of Cardiology, G. D'Annunzio University, Chieti, Italia. El artículo original fue editado por *Eur Heart J* 36(25):1609-1617, Jul 2015.

# Vademecum CARDIOMETABOLISMO



 <b>NICORVAS</b> Valsartán	<b>Nicorvas 80 - 160 mg</b>	 <b>60%</b> Pami	 <b>TEMISARTAN</b> LOSARTAN	<b>Temisartán 50 - 100 mg</b>	 <b>80%</b> Pami
 <b>NICORVAS</b> DIUR	<b>Nicorvas Diur 80/12,5 - 160/25 mg</b>	 <b>50%</b> Pami	 <b>TEMISARTAN</b> DIUR	<b>Temisartán Diur 50/12,5 - 100/25 mg</b>	 <b>60%</b> Pami
 <b>NICORVAS</b> A	<b>Nicorvas A 160/5 mg</b>	 <b>50%</b> Pami	 <b>LOSTAPROLOL</b> BISOPROLOL	<b>Lostaprolol 2,5 - 5-10 mg</b>	 <b>60%</b> Pami
 <b>NODIS</b> ROSUVASTATINA Razonado y agresivo descenso del colesterol	<b>Nodis 5 - 10 - 20 mg</b>	 <b>50%</b> Pami	 <b>Calpres</b> Amlodipina	<b>Calpres 5-10 mg</b>	 <b>60%</b> Pami
 <b>NODISfeno</b> ROSUVASTATINA FENOFIBRATO	<b>Nodisfeno 5/200 - 10/200 mg</b>		 <b>Metformin Temis</b>	<b>Metformin Temis 500 - 850 - 1000 mg</b>	 <b>100%</b> Pami
 <b>liptuin</b> fenofibrato	<b>Liptuin 200 mg</b>	 <b>60%</b> Pami	 <b>VAPRESAN</b> ENALAPRIL	<b>Vapresan 5-10-20 mg</b>	 <b>80%</b> Pami
 <b>Dilacor</b> EPLERENONA	<b>Dilacor 25 - 50 mg</b>	 <b>50%</b> Pami	 <b>VAPRESAN</b> DIUR	<b>Vapresan Diur 10 - 25</b>	 <b>80%</b> Pami
 <b>lostapres</b> ramipril	<b>Lostapres 2,5 - 5 - 10 mg</b>	 <b>60%</b> Pami	 <b>TIOCTIC TEMIS</b> ACIDO TIOCTICO	<b>Tioctic Temis 600 mg</b>	 <b>50%</b> Pami



**TEMISLOSTALO**  
Excelencia farmacéutica



# VAPRESAN®

ENALAPRIL

**Eficacia comprobada  
a través de los años  
en estudios clínicos como:**

## Cardioprotección

- Previene y retrasa la Disfunción Ventricular Izquierda y la Insuficiencia Cardíaca.

## Nefroprotección

- Aumenta el flujo sanguíneo renal.
- Reduce el costo de tratamiento.



**VAPRESAN®**  
ENALAPRIL

**VAPRESAN®**  
ENALAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA  
**DIUR**

### Presentaciones:

Enalapril 5 mg, 10 mg y 20 mg  
Envases x 30 y 60 comprimidos ranurados

### Presentación:

Enalapril 10 mg, Hidroclorotiazida 25 mg.  
Envases por 30 comprimidos.



Linea Cardiometabolismo



**TEMISLOSTALO**  
Excelencia farmacéutica