



**MÓDULO
1**



PROTOSCOLOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:
Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente con Enfermedad Autoinmune Sistémica

Autores:

José Ignacio Cuende
Antoni Castro Salomó
José Mario Sabio



Trabajando juntos por un mundo más sano





Título general de la obra: **Protocolos SEMI en Riesgo Cardiovascular**

Título del módulo 1: **Paciente con Enfermedad Autoinmune Sistémica**

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI (04/2009 a 04/2013).

Servicio de Medicina Interna. ICMiD. Hospital Clinic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Autores:

José Ignacio Cuende

Consulta de Riesgo Cardiovascular. Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Palencia.

Antoni Castro Salomó

Profesor Titular de Universidad-URV. Director del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Tarragona).

José Mario Sabio

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Colaboradora:

Sandra Parra Pérez

Profesora Asociada de Medicina. Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Tarragona).

Obra patrocinada por Pfizer



Trabajando juntos por un mundo más sano

 **euromedice**

Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.º

08917 Badalona

euromedice@euromedice.net

www.euromedice.net

Depósito legal: B. 12440-2013

ISBN: 978-84-15-134-84-8

Edición patrocinada por Pfizer

© Copyright 2013. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.





MÓDULO
1



PROTOSCOLOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente con Enfermedad Autoinmune Sistémica







**MÓDULO
1**



**PROTOSCOLOS SEMI
EN RIESGO CARDIOVASCULAR**

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente con Enfermedad Autoinmune Sistémica

Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular	5
Esclerosis Sistémica y Riesgo Cardiovascular	29
Síndrome Antifosfolípido y Riesgo Cardiovascular	35
Riesgo Cardiovascular en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	55





Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular



5



Elementos que contribuyen a la aparición de Arteriosclerosis en las Enfermedades Autoinmunes





Recomendaciones para el Control del Riesgo Cardiovascular en los pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante (I)¹

	Recomendaciones	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
1	La AR debe considerarse como un estado asociado a un elevado riesgo cardiovascular . Este riesgo se debe tanto a un incremento en la prevalencia de factores de riesgo tradicionales como del estado inflamatorio .	2b-3	B
2	Se recomienda control adecuado de la actividad física .	2b-3	B
3	Se recomienda valorar los factores de riesgo tradicionales en diversas ocasiones al año y en especial si se modifica el tratamiento antirreumático .	3-4	C
4	Al utilizar las tablas de estratificación de riesgo añadiremos un factor multiplicador de 1,5 si se cumplen 2 de cada 3 de las siguientes circunstancias: – > de 10 años de evolución de la AR . – Presencia de factor reumatoide o anti-CCP . – Presencia de determinadas manifestaciones extraarticulares .	3-4	C
5	Se utilizará la relación colesterol total/cHDL si se aplican las tablas SCORE.	3	C
6	La intervención seguirá las recomendaciones de las guías internacionales.	3	C
7	Las opciones preferidas serán los tratamientos con estatinas e ISRAA (Inhibidor del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona) .	2a-3	C-D

7

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Recomendaciones para el Control del Riesgo Cardiovascular en los pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante (II)

	Recomendaciones	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
8	El papel de los Coxib y AINE en el riesgo cardiovascular no está bien establecido. Se recomienda cautela en su prescripción , especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular documentada o factores de riesgo.	2a-3	D
9	Utilizar la menor dosis posible de corticosteroides .	3	C
10	Abandono del tabaquismo .	3	C

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AR: artritis reumatoide; anti-CCP: anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos; CHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.



Diagnóstico Precoz de Enfermedad Cardiovascular (I)

Evaluación		En el diagnóstico de AR	Antes de iniciar tratamiento	Cambios de tratamiento		Comentario
				Sí	No	
Historia	– Actuales y previas comorbilidades	+	+	3-6 m	Anual	ECV prematura: eventos cardiovasculares en un familiar de primer grado: varón < 55, mujer < 65 años Estilos de vida adversos deberían cuestionarse con frecuencia
	– Historia familiar (p. ej., ECV prematura, diabetes, hipertensión, ERC)	+	+	3-6 m	Anual	
	– Tratamientos concomitantes	+	+	3-6 m	Anual	
	– Estilo de vida actual (consumo de alcohol, tabaco, dieta, ejercicio aeróbico)	+	+	3-6 m	Anual	
Enfermedad cardiovascular	– Evaluación de riesgo (escala SCORE)	+	+	3-6 m	Anual	Debería realizarse en cada paciente adulto sin ECV (varón > 40 años, mujer > 50 años)
	– ECG	+	+	3-6 m	Anual	
	– IMC, perímetro abdominal	+	+	3-6 m	Anual	
Hipertensión	– Presión arterial	+	+	3-6 m	Anual	
Dislipemia	– CT, cHDL, cLDL, TG	+	+	3-6 m	Anual	Repetir en ayunas si sirve para intervención terapéutica (p. ej., ≥ 8 horas sin ingesta calórica)



Diagnóstico Precoz de Enfermedad Cardiovascular (II)

Evaluación		En el diagnóstico de AR	Antes de iniciar tratamiento	Cambios de tratamiento		Comentario
				Sí	No	
Diabetes mellitus	– Glucosa en plasma	+	+	3-6 m	Anual	Considerar test de tolerancia oral a la glucosa si se repiten niveles de glucosa en ayunas entre 6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl)
Enfermedad renal	– TFGe (MDRD)	+	+	3-6 m	Anual	Monitorizar más frecuentemente si factores de riesgo de ERC y/o antes del inicio y durante el tratamiento con fármacos nefrotóxicos Si proteinuria $\geq 1+$ y/o eFGR < 60 ml/min, realizar UAC o UPC
	– Análisis de orina mediante tira reactiva	+	+	3-6 m	Anual	

AR: artritis reumatoide; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice de masa corporal; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TG: triglicéridos; UAC: ratio urinaria de albúmina creatina; UPC: ratio urinaria de proteína total y creatinina.



Diagnóstico Precoz de Enfermedad Cardiovascular (III)

1 Revisar todos los **fármacos concomitantes** que **incrementan el riesgo de comorbilidades**: diabetes (*glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueantes*), metotrexato (*por riesgo de hiperhomocisteinemia*) o hipertensión arterial y enfermedad renal (*antiinflamatorios no esteroideos*). Utilizar la menor dosis posible de glucocorticoides. Estudios han demostrado que el **tratamiento antirreumático efectivo y de forma precoz** (anti-factor de necrosis tumoral y metotrexato) se ha asociado a un **menor riesgo cardiovascular, al reducir el grado inflamatorio** asociado a la enfermedad y al daño vascular.

Se ha de tener en cuenta que **la escala es útil solo a partir de los 40 años y se utiliza la ratio CT/cHDL** para el cálculo.

Otro factor para considerar al utilizar las escalas de estimación de riesgo cardiovascular es que en **numerosos estudios se ha observado que pacientes con una estimación de riesgo cardiovascular moderado tienen lesión subclínica medida a través del grosor íntima-media (GIM) carotídeo**.

Para intentar corregir esta posible subestimación del riesgo, y teniendo en cuenta que las escalas de riesgo, extrapoladas de la población general, no incluyen los factores de riesgo cardiovascular no clásicos (factores inflamatorios, etc.), se ha propuesto que se aplique un **factor multiplicador de 1,5 en aquellos pacientes con AR que cumplan con al menos dos criterios de los siguientes: duración de la enfermedad > 10 años; FR + o antipéptido cíclico citrulinado +; presencia de manifestaciones extraarticulares**. En esta población con una arteriosclerosis precoz y acelerada, considerar que al poder tratarse de una población más joven la **utilidad de marcadores de arteriosclerosis subclínica como el GIM de carótidas o el calcio coronario** puede ayudar a **estudiar mejor el riesgo cardiovascular** y el daño vascular individual.

En pacientes que reciben individualmente fármacos para controlar la dislipemia o la hipertensión, cualquier estimación del riesgo debe ser interpretada con cautela.

11

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Diagnóstico Precoz de Enfermedad Cardiovascular (IV)

Factores de riesgo para ERC: hipertensión, diabetes, ECV, historia familiar, raza negra africana, hepatitis virales, fármacos concomitantes nefrotóxicos.

3

4

TFGe: usar MDRD basada en niveles séricos de creatinina, género, edad y raza.

Algunos expertos recomiendan **UAC o UPC como prueba de detección de proteinuria** en todos los pacientes.

5

AR: artritis reumatoide; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR: factor de riesgo; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; UAC: ratio urinaria de albúmina creatina; UPC: ratio urinaria de proteína total y creatinina.



Intervenciones en el Estilo de Vida (I)

Intervención	Principios
Abandonar tabaco	<ul style="list-style-type: none"> – Breve e inequívoca opinión sobre la necesidad de dejar de fumar. – Si el paciente no lo contempla, intentar motivarlo y enfatizar los aspectos positivos a corto plazo (más dinero para mejores cosas, mejor sabor, menos disnea, etc.) y a largo plazo (prevención de EPOC, CI, ictus, piel, neoplasias). – Si el paciente lo contempla, intentar fijar una fecha, establecer sistema de alerta. – Utilizar sustitución con nicotina (parches, chicles, espráis), vareniclina o bupropión durante la fase de desintoxicación si es necesario. – Considerar referir al paciente a consultas especializadas para dejar de fumar. – Anticipar recaídas, explicar y considerarlas como parte del proceso hasta la abstinencia final de nicotina.
Consejo dietético	<ul style="list-style-type: none"> – Las intervenciones dietéticas no deberían interferir con los requerimientos dietéticos necesarios para una absorción apropiada de los fármacos. – Mantener una ingesta calórica equilibrada con el gasto energético. – Limitar la ingesta de grasas saturadas (< 7 %), grasas trans < 1 % y carbohidratos refinados (10 %). – Reducir la ingesta total de grasa a < 30 % y colesterol dietético a < 300 mg/día (ESC/EAS guidelines). – Dar importancia a la ingesta de vegetales, frutas, productos integrales ricos en fibra. – Considerar enviar al dietista, realizar registro dietético durante una semana para descubrir calorías escondidas. – Tener en cuenta que pacientes con IMC < 20 también pueden ser tributarios de un consejo dietético, ya que se han relacionado valores menores de IMC como un signo clínico de mayor daño biológico en relación con el proceso inflamatorio y, por tanto, con un mayor daño vascular. – La ingesta de alcohol debería ser limitada a < 20-40 g/día.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Intervenciones en el Estilo de Vida (II)

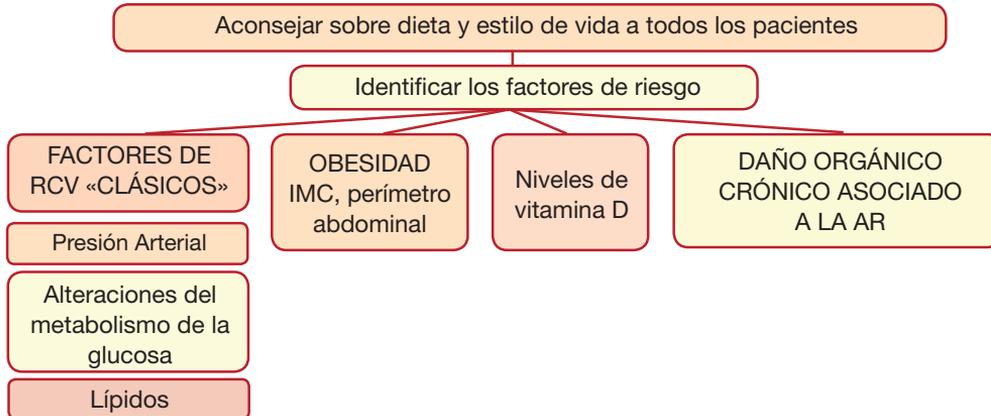
Intervención	Principios
Promoción de ejercicio	<ul style="list-style-type: none">– Promover un estilo de vida activo para prevenir y tratar la obesidad, la hipertensión y la diabetes.– En pacientes con AR está especialmente recomendado mantener la fuerza muscular y la flexibilidad con ejercicio físico o terapia ocupacional/rehabilitación para tratar o prevenir la atrofia muscular o las rigideces y deformidades asociadas a la enfermedad.– Motivar un nivel de actividad físico moderado autodirigido (subir escaleras, ir al trabajo en bicicleta o caminando, ciclismo, natación, excursionismo, etc.).– Recomendar un ejercicio físico regular de intensidad moderada más que ejercicio intenso.– Realizar ejercicio cardiovascular (p. ej., caminar durante 30 minutos de forma enérgica > 5 días por semana).

AR: artritis reumatoide; CI: cardiopatía isquémica; ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



Prevención de la Enfermedad Cardiovascular

- La intensidad de esfuerzos para **prevenir la ECV depende del RCV de base**, que puede ser estimado o **valorado con la ayuda de marcadores de arteriosclerosis subclínica** (GIMc, por ejemplo).
- Los esfuerzos preventivos son diversos y requieren la implicación de diferentes especialistas, particularmente si el RCV es elevado y siempre en pacientes con historia de ECV.



AR: artritis reumatoide; ECV: enfermedad cardiovascular; GIMc: grosor íntima-media carotídeo; IMC: índice de masa corporal; RCV: riesgo cardiovascular.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Obesidad: Índice de Masa Corporal en la Artritis Reumatoide^{2,3}

- En la **artritis reumatoide**, la **obesidad se relaciona con la presencia de síndrome metabólico** y un **incremento del riesgo** asociado a los factores de riesgo tradicionales.
- Estudios de impedancia bioeléctrica que permiten la caracterización de la grasa corporal han demostrado que **los pacientes con artritis reumatoide tienen más grasa corporal** para un determinado índice de masa corporal que los controles sanos. **Esta alteración en la composición de la grasa se asocia a mayores niveles de PCR y artritis reumatoides más graves.**
- El cálculo del índice de masa corporal infraestima el riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide.
- Un índice de masa corporal bajo (< 20) en pacientes con artritis reumatoide se relaciona con un incremento del riesgo cardiovascular muy superior al de la población sin artritis reumatoide. Esta «caquexia reumatoidea» **se asocia a la intensa actividad inflamatoria, el tratamiento corticoideo y el tabaquismo.**
- Este **estado inflamatorio modifica la actividad de las partículas lipoproteicas, transformando las lipoproteínas de alta densidad en proaterogénicas.** Por lo tanto, existe un riesgo cardiovascular elevado en pacientes con perfiles lipoproteicos aparentemente normales.



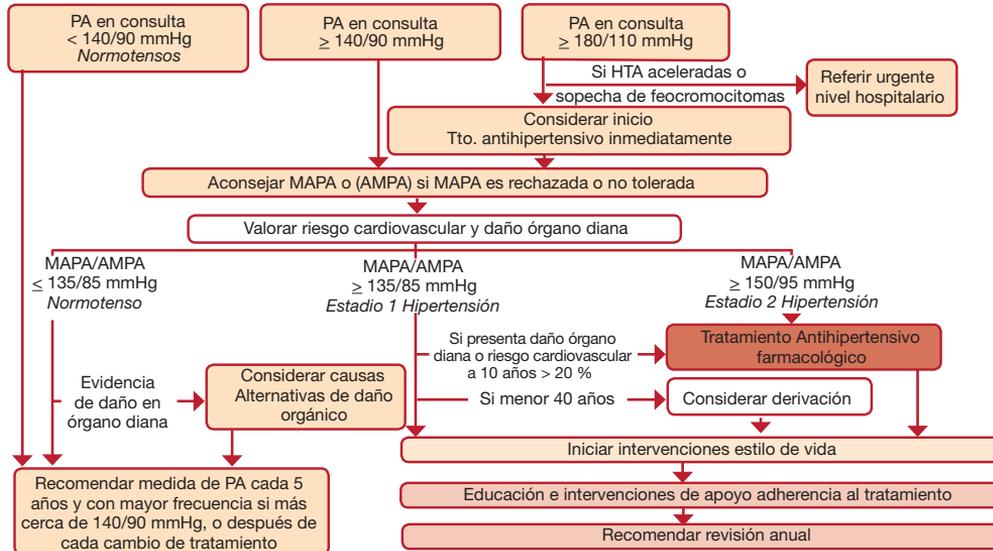
Efecto del Tratamiento de la Artritis Reumatoide sobre el Riesgo Cardiovascular^{4,5}

Fármaco	Ventajas	Inconvenientes
AINE/coxibs		↑ PA
Modificadores de la enfermedad: Leflunomida Ciclosporina Hidroxicloroquina Metotrexato	↑ HDL ↓ inflamación sistémica ↓ síndrome metabólico	↑ PA ↑ PA ↑ homocisteína
Corticoides	? ↑ HDL proporcionalmente > que el colesterol total	↑ PA ↑ resistencia insulina ↑ dislipemia
Biológicos Anti-TNF	↓ PA ↓ aparición de diabetes	↑ dislipemia

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; anti-TNF: antifacto de necrosis tumoral; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PA: presión arterial.



Hipertensión: Diagnóstico y Tratamiento⁶



AMPA: automedida de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; Tto: tratamiento.

- Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.



Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (I)⁶

Principios generales

- Prescribir fármacos de una dosis diaria.
- Prescribir fármacos con cobertura 24 h.
- En HTA sistólica aislada (PA sistólica de 160 mmHg o mayor), el mismo tratamiento que en sistodiastólicas elevadas.
- En mayores de 80 años, aplicar el mismo tratamiento farmacológico que en 55-80 años, teniendo en cuenta cualquier comorbilidad.
- No combinar un IECA con un ARA II.
- Fármacos antihipertensivos a mujeres potencialmente fértiles en línea con las recomendaciones de «Manejo de embarazo con HTA crónica y lactancia».
- Valorar tratamientos concomitantes responsables de la elevación de la PA, como AINE y corticoides.
- Evaluación de interacción con otros fármacos para tratamiento de la AR, como AINE y metabolización CYP450, y que puedan reducir la eficacia de cualquiera de ambos fármacos.

Iniciando y titulando los fármacos antihipertensivos

Ver también «Resumen de tratamiento antihipertensivo».

- Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (II)⁶

Tratamiento de nivel 1

- Prescribir nivel 1 de tratamiento a los **pacientes menores de 80 años con estadio 1 de HTA (> 135/85-149/94)** y uno o más de:
 - Presencia de **daño orgánico**.
 - **Enfermedad cardiovascular establecida**.
 - **Enfermedad renal**.
 - **Diabetes**.
 - **Riesgo cardiovascular a 10 años equivalente al 20 % o mayor**.
- Ofrecer **nivel 1 de tratamiento a pacientes en estadio 2 de HTA ($\geq 150/95$)**.
- En pacientes **mayores de 55 años, negros de origen africano o caribeños** de cualquier edad, **tratar con CA**. Si un CA no es adecuado debido a edema o **intolerancia**, o si hay sospecha de insuficiencia cardíaca o riesgo alto de padecerla, tratar **con diurético similar a tiazidas**.

• Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.



Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (III)⁶

- Si se va a iniciar tratamiento diurético o se va a cambiar, poner diurético similar a tiazidas como clortalidona (12,5-25,0 mg una vez al día) o indapamida (1,5 mg liberación retardada una vez al día o 2,5 mg una vez al día), con preferencia por una tiazida convencional como hidroclorotiazida.
- En pacientes ya en **tratamiento con hidroclorotiazida y con PA estable** y bien controlada, **continuar** con ese mismo tratamiento.
- Los **betabloqueantes no son de elección en el nivel 1**. Sin embargo, se pueden considerar en **pacientes jóvenes si IECA y ARA II están contraindicados o no se toleran**, si hay evidencia de **incremento del tono simpático** y en **mujeres en edad fértil**.

Si la **PA no se controla en el nivel 1**, después de revisar la adecuada adherencia al **tratamiento**, instaurar **nivel 2 de tratamiento**.

• Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (IV)⁶

Tratamiento de nivel 2

- Considerar un **CA** en combinación con **IECA** o **ARA II** si el **CA** no es adecuado debido a **edema** o intolerancia, o si hay **evidencia de insuficiencia cardíaca** o riesgo alto de padecerla, tratar con un **diurético similar a tiazidas**.
- En pacientes **negros de origen africano o caribeño**, elegir **ARA II** antes que **IECA**, en combinación con **CA**.
- Si se usó un **betabloqueante en el nivel 1**, **añadir CA** mejor que diurético similar a tiazidas, para **reducir el riesgo de desarrollar diabetes**.
- Antes de considerar el nivel 3, **asegurar una correcta adherencia al tratamiento**, para revisar que el nivel 2 es óptimo o con dosis adecuadas.

Tratamiento de nivel 3

- Prescribir **IECA** o **ARA II** en combinación con **CA** y **diurético similar a tiazidas**.
- Si la **PA** en consulta persiste en **140/90 mmHg** o mayor tras aplicar el nivel 3 en dosis óptimas y bien toleradas, calificar como **hipertensión resistente**. Revisar correcta adherencia al tratamiento.
- Considerar **tratamiento de nivel 4** o **derivación**.

• Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.



Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (V)⁶

Tratamiento de nivel 4

- ✚ Considerar añadir **diurético como espironolactona en dosis bajas** (25 mg una vez al día) si el nivel de **potasio sérico es de 4,5 mmol/l o menor**. **Precaución** especial en pacientes con **FG reducido**, debido a incremento de riesgo de hiperpotasemia. **Si los niveles de potasio son mayores de 4,5 mmol/l, considerar diuréticos similares a tiazidas**. Cuando se usan diuréticos se debe monitorizar el sodio, el potasio y la función renal al mes y repetir cuando sea necesario posteriormente.
- ✚ **Si no se tolera el diurético**, está contraindicado o es inefectivo, se puede **considerar tratamiento con alfa- o betabloqueante**.
- ✚ Si la PA sigue sin controlarse con dosis óptimas o máximas de cuatro fármacos, se debe proceder a **derivación a nivel especializado** si no se ha hecho con anterioridad.

23

ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; CA: calcioantagonista; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; PA: presión arterial.

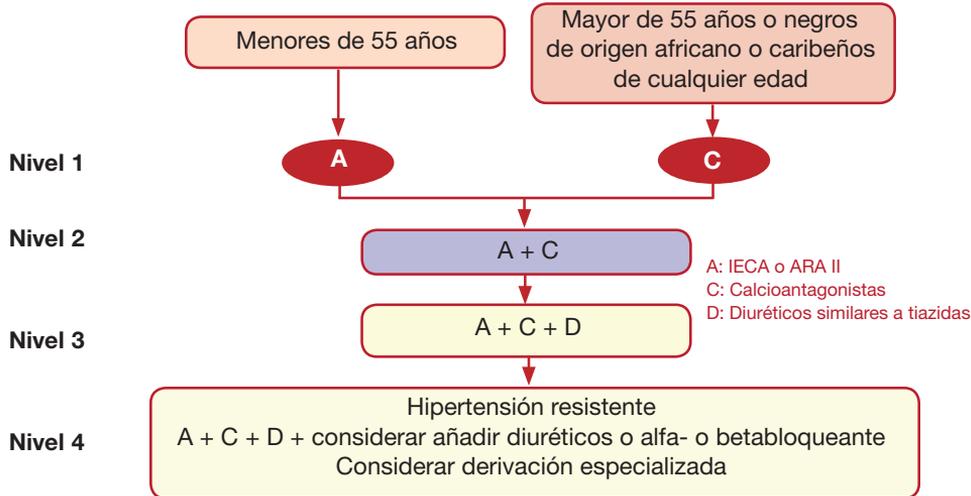
- Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR



Resumen de Tratamiento Antihipertensivo⁶

Objetivo control PAS < 140 mmHg (Eular, Ann Rheum Dis 2010)



ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PAS: presión arterial sistólica.

• Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.



Diabetes tipo 2: Diagnóstico y Tratamiento⁷

Criterios diagnósticos ^{a,b}		
	Glucosa plasmática en ayunas mmol/l (mg/dl)	Test de tolerancia oral a la glucosa valor a las 2 horas mmol/l (mg/dl)
Diabetes	> 7,0 (126 mg/dl) o 100-125 y HbA1c ≥ 6,5 %	
Intolerancia oral a la glucosa		7,8-11,0 (140-199 mg/dl)
Glucosa basal alterada	5,6-6,9 (100-125) mg/dl y HbA1c 5,7-6,4 %	

^a Criterios de la American Diabetes Association 2013.

^b Según la Organización Mundial de la Salud (2005).

Confirmar el diagnóstico o con una segunda determinación.

Pacientes con niveles de HbA1c 5,7-6,4 % presentan riesgo elevado de diabetes.

HbA1c: hemoglobina glucosilada.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Tratamiento de la Diabetes tipo 2^{8,9}

MEV ^a	HbA1c \geq 6,5 %
MEV + metformina ^b	HbA1c \geq 6,5 %
MEV + metformina + sulfonilurea ^c + IDPP-4 o pioglitazona	HbA1c \geq 7,5 %
MEV + insulina basal + metformina \pm sulfonilurea ^d	HbA1c \geq 7,5 %
MEV + múltiples dosis de insulina + metformina	

26

Objetivo de control glucémico HbA1c < 7 %.

- ^a Pacientes sintomáticos, con pérdida de peso o cetonuria deben **insulinizarse inicialmente**, valorar referir al especialista o médico de cabecera.
- ^b Considerar sulfonilurea o sitagliptina, si la metformina no se tolera o está contraindicada.
- ^c Preferible pioglitazona o IDPP-4, si hay problema potencial de hipoglucemia por sulfonilurea.
- ^d Insulina basal = NPH nocturna o prolongada a cualquier hora. Considerar sustituir insulina por pioglitazona o IDPP-4 si hay rechazo o riesgo hipoglucemia; o por exenatida si índice de masa corporal > 35 kg/m².

HbA1c: hemoglobina glucosilada; IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; MEV: modificación del estilo de vida.

• National Institute for Health and Clinical Care 2009, Sociedad Española de Diabetes 2010.





Tratamiento de la Dislipemia¹⁰

1. Considerar que los **pacientes con artritis reumatoide presentan un riesgo cardiovascular basal alto**. Por lo tanto, se establecería, extrapolando los datos de las guías en población general, **un objetivo de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad < 2,5 mmol/dl (< 100 mg/dl)**.
2. Considerar objetivo de colesterol ligado a lipoproteínas de **baja densidad < 1,8 mmol/dl (< 70 mg/dl) si se encuentran otros factores de riesgo asociados**:
 - ✦ Antecedentes de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ictus, claudicación intermitente).
 - ✦ Diabetes mellitus.
 - ✦ Enfermedad renal.
 - ✦ Afectación de órgano diana (retinopatía, microalbuminuria, miocardiopatía hipertensiva)
 - ✦ Marcadores de arteriosclerosis subclínica: grosor de íntima-media incrementado por edad y género.
 - ✦ Estimación riesgo SCORE con factor de multiplicación aplicado > 10 % (riesgo muy alto).

Dado que estas recomendaciones se extrapolan a partir de datos de la población general, se debe tener en cuenta que no existen aún evidencias científicas que confirmen que estos objetivos consigan el mismo efecto sobre la reducción en la aparición de eventos cardiovasculares y con un efecto sobre la morbimortalidad global en esta población con artritis reumatoide.

• Recomendaciones European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, 2011.

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR





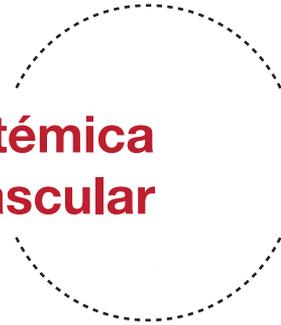
MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Bibliografía

1. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
 2. Kitaz GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8-14.
 3. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2013;52:45-52.
 4. John H, Kitaz G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine* 2012;23:575-9.
 5. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of Premature Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Lupus. *Annual Review of Medicine* 2013;64:249-63.
 6. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 Aug. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>.
 7. ADA. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;34 Suppl 1:S62-9.
 8. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al.; Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes de tipo 2. *Rev Clin Esp* 2011;211(3):147-55.
 9. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Type 2 Diabetes: Newer Agents for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2009 May.
 10. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
-

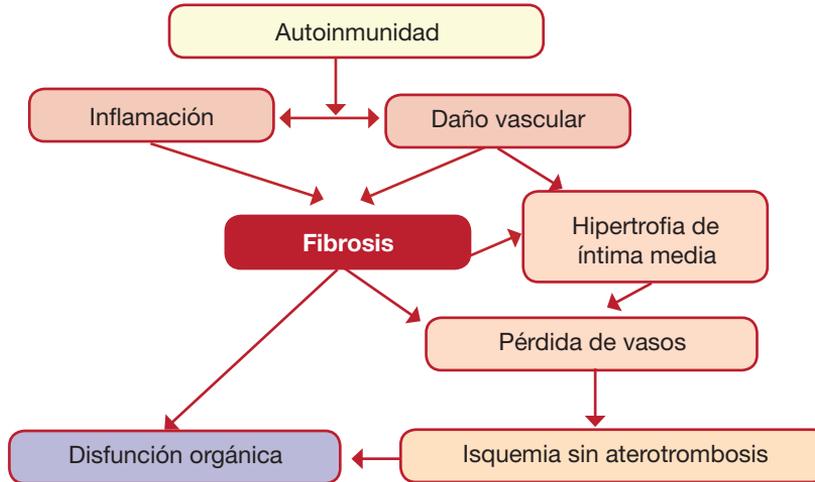


Esclerosis Sistémica y Riesgo Cardiovascular



Esclerosis Sistémica¹

- No hay acuerdo respecto a la evidencia de aumento de riesgo vascular por mecanismo ateroesclerótico aunque haya aumento de muerte cardiovascular.
- Proceso autoinmune caracterizado por vasoespasmo, proliferación vascular y fenotipo profibrótico.





Disfunción Orgánica en la Esclerosis Sistémica

- **Piel:** esclerosis cutánea, fenómeno de Raynaud.
- **Pulmones:** neumonía intersticial fibrótica, hipertensión pulmonar.
- **Corazón:** miofibrosis (hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca, arritmias), pericarditis, fibrosis endocárdica.
- **Tubo digestivo:** reflujo, malabsorción, etc.
- **Riñones:** vasculopatía obliterante, hiperplasia yuxtaglomerular, alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona, insuficiencia renal progresiva e hipertensión maligna.
- **Otros:** miopatía, ojo seco, hipotiroidismo, etc.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Fármacos y Riesgo Vascular en la Esclerosis Sistémica (I)²⁻⁵

Fenómeno de Raynaud. Alternativas terapéuticas:

- **No utilizar betabloqueantes**, salvo indicación expresa (cardiopatía isquémica, etc.).
- Calcioantagonistas (aunque en ficha técnica se valora su actividad, no existe indicación de estos fármacos para el Raynaud).

Las alternativas terapéuticas son:

- Antagonistas de los receptores de angiotensina II.
- Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil 50 mg/8-12 horas).
- Inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina/paroxetina 20 mg/día).
- Nitroglicerina tópica.
- Prostaglandinas intravenosas (iloprost 0,5 ng/kg/min*6 horas/día*21 días [indicación en ficha técnica]).
- Simpatectomía digital.
- Infiltración con toxina botulínica (bótox).
- Si úlceras isquémicas, antagonistas de receptor de endotelina-1: bosentán (62,5-125 mg/12 horas 3-4 meses [indicación en ficha técnica]).
- Ácido acetilsalicílico, pentoxifilina o dipiridamol complementarios.
- Antagonistas alfa-1 (prazosina [indicación en ficha técnica]) (evidencia contradictoria).



Fármacos y Riesgo Vascular en la Esclerosis Sistémica (II)

Crisis renal (alta mortalidad):

- ❧ Los corticoides pueden desencadenarla.
- ❧ Indicados los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Hipertensión pulmonar:

- ❧ Diuréticos.
- ❧ Análogos de prostaciclina (epoprostanol, beraprost).
- ❧ Bosentán.
- ❧ Sildenafil.





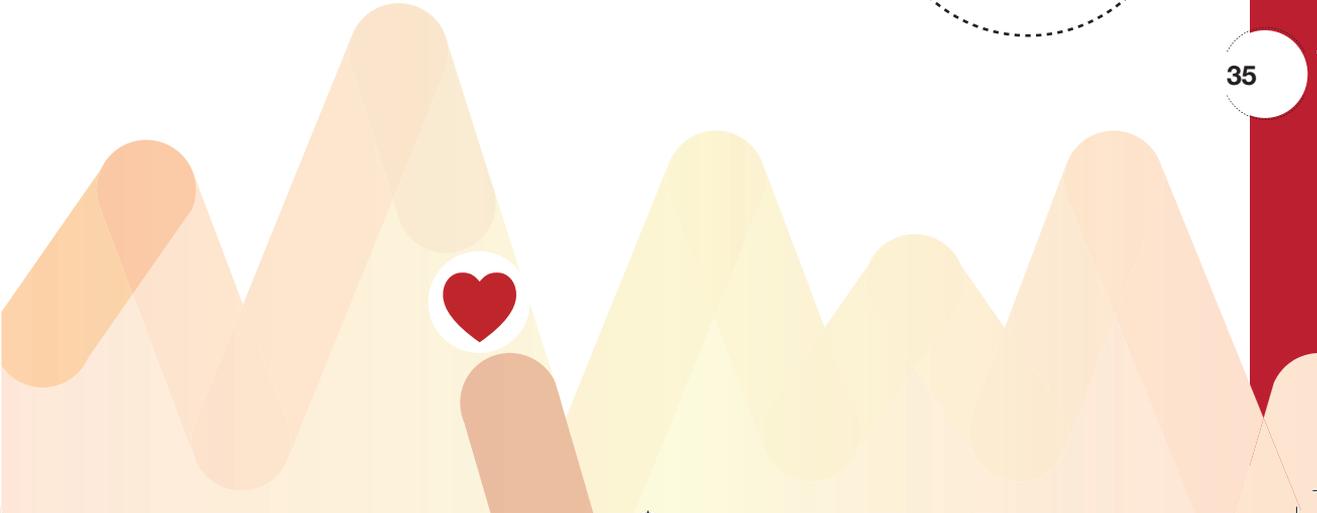
MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Bibliografía

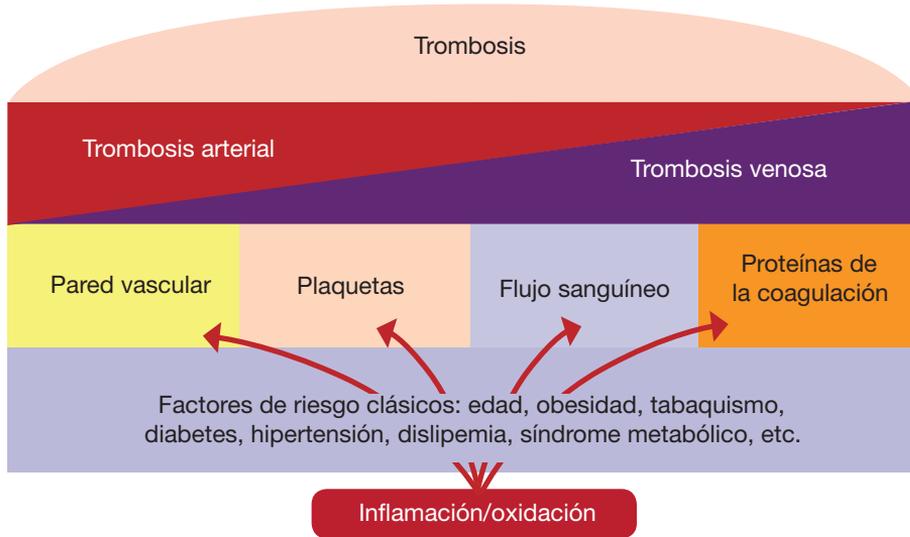
1. Al Husain A, Bruce IN. Risk factors for coronary heart disease in connective tissue diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2(3):145-53.
2. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, Sunderkötter C, Riemekasten G. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 2008;35(9):1830-7.
3. Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, Stingl G, Karlhofer F. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(Suppl 3):iii45-8.
4. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(9):1038-43.
5. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis--a critical analysis of the literature. *Clin Dev Immunol* 2005;12(3):165-73.



Síndrome Antifosfolípido y Riesgo Cardiovascular



Patogenia de la Trombosis





Síndrome Antifosfolípido¹

- ❖ **Definición:** trombofilia por Ac/FL con trombosis arterial o venosa de repetición o complicaciones del embarazo por Ac/FL.
- ❖ **Clasificación:**
 - SAF primario.
 - SAF secundario a enfermedades autoinmunes, infecciosas, neoplásicas, etc.
- ❖ **SAF letal o catastrófico:** trastorno tromboembólico de rápida evolución que afecta simultáneamente a tres o más órganos o tejidos.

Ac/FL: anticuerpos antifosfolípido; SAF: síndrome antifosfolípido.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Anticuerpos en el Síndrome Antifosfolípido^{1,2}

- Presentes en el **1-5 % de la población general y aumentan con la edad.**
- Presentes en el **33 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.**
- Presentes en el **6-15 % de otras conectivopatías:** esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, conectivopatía indiferenciada temprana.
- **Diagnóstico:**
 - Ac/cardiopina (ELISA).
 - Ac/B2GPI (ELISA).
 - Anticoagulante lúpico (laboratorio de hemostasia, incluye Ac/B2GPI, Ac/protrombina, etc.).
 - Ac/complejos fosfolípidos-colesterol detectados mediante VDRL (VDRL falsamente positivo).

Ac: anticuerpos; B2GPI: beta-2 glucoproteína I; ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay;
VDRL: Venereal Disease Research Laboratory.



Complejos Ac/B2GPI-B2GPI^{1,2}

- **Inactivan anticoagulantes naturales:**
 - Inactivan proteína C, que inactiva factores Va y VIIIa.
- **Activan el complemento:**
 - Ocasiona daño fetal.
- **Activan células que participan en la cascada de la coagulación:**
 - Activan NF- κ B de los monocitos y células endoteliales:
 - Liberan citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, etc.).
 - Aumentan la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectina-E, etc.).
 - Inhiben la activación del plasminógeno y favorecen la trombosis.

Ac: anticuerpos; B2GPI: beta-2 glucoproteína I; ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay;
VDRL: Venereal Disease Research Laboratory.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido^{1,2}

- **Sospecha:** evento vascular en < 55 años o complicaciones del embarazo en presencia de *livedo reticularis* o trombocitopenia.
- **Diagnóstico:** 1 criterio clínico + 1 criterio de laboratorio:
 - **Criterios clínicos:**
 - Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o vaso fino en cualquier territorio (excepto trombosis venosa superficial).
 - Complicaciones del embarazo:
 - Muerte fetal (una o más) de feto normal > 10.^a semana.
 - Parto prematuro de feto normal < 24.^a semana por preeclampsia grave o insuficiencia placentaria.
 - Tres abortos espontáneos consecutivos no explicados < 10.^a semana.
 - **Criterios de laboratorio:**
 - Anticoagulante lúpico.
 - Ac/cardiolipina (niveles medios o altos repetidos en > 12 semanas).
 - Ac/B2GPI (niveles medios o altos repetidos en > 12 semanas).
 - **Sujetos de riesgo alto: los tres criterios de laboratorio positivos.**

Ac: anticuerpo; B2GPI: beta-2 glucoproteína I.



Diagnóstico Diferencial del Síndrome Antifosfolípido^{1,2}

✦ Exclusión de:

- Trombofilia adquirida o hereditaria.
- Anemia hemolítica, Coombs positivo.
- Trombocitopenia.

✦ *Livedo reticularis* con o sin úlceras dolorosas en las extremidades inferiores, asociado a:

- Enfermedades que afecten a la pared vascular, como LES, PAN, crioglobulinemia, linfoma, etc.
- Enfermedades que afecten al interior de los vasos, como síndrome mieloproliferativo, aterosclerosis, hipercolesterolemia u otras causas de trombofilia.

LES: lupus eritematoso sistémico; PAN: panarteritis nudosa.



Clínica del síndrome antifosfolípido^{1,2}

- **Trombosis venosa profunda.**
- **Embolia pulmonar.**
- **Trombosis superficial.**
- **Trombosis arterial:**
 - AIT/ACVA.
 - Ángor/IAM.
 - Arteriopatía periférica.
 - Trombosis arterial retiniana/amaurosis fúgax.
 - Necrosis avascular.
 - Demencia multiinfarto.
 - Lesión renal: estenosis de arterias renales, lesiones glomerulares, etc.
- **Eclampsia/preeclampsia/pérdidas fetales.**
- **Trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune.**

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.; AIT: accidente isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio.



Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (I)³⁻⁵

Prevención primaria = anticuerpos positivos sin criterios clínicos (no SAF):

- No hay evidencia o acuerdo para iniciar tratamiento con AAS 100 mg/día (dosis bajas).
- LES con Ac/FL: AAS en dosis bajas e hidroxicloroquina.
- Embarazo con Ac/FL en títulos altos: AAS en dosis bajas.

43

AAS: ácido acetilsalicílico; Ac/FL: anticuerpos antifosfolípido; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y RIESGO CARDIOVASCULAR



Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (II)³⁻⁵

Prevención secundaria:

⚡ Primer episodio trombótico: se acepta en general ACO para INR 2-3:

- Venoso: ACO indefinidamente.
- Arterial cerebral: ACO indefinidamente:
 - Si bajo riesgo trombótico (títulos moderados de Ac/FL sin otros factores trombóticos), valorar AAS 300 mg/día en lugar de ACO.
- Arterial no cerebral: ACO indefinidamente con menor evidencia.
- Si riesgo alto (tres criterios de laboratorio): ACO + AAS en dosis bajas.
- Si riesgo alto e IAM previo:
 - ACO INR 3-4.
 - o ACO INR 2-3 + AAS en dosis bajas.
- Si riesgo alto y *stent* o angioplastia: ACO INR 2-3 + AAS + clopidogrel.

⚡ Trombosis recurrentes a pesar de ACO con INR 2-3:

- ACO con INR 3-4 o heparina.
- Se pueden asociar antiagregantes plaquetarios (AAS en trombosis cerebral recurrente).
- Si múltiples episodios, valorar corticoides o inmunosupresores.

AAS: ácido acetilsalicílico; Ac/FL: anticuerpos antifosfolípido; ACO: anticoagulantes orales; IAM: infarto agudo de miocardio; INR: international normalized ratio.



Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (III)³⁻⁵

Embarazo

- Ac/FL+ sin manifestaciones previas (prevención primaria):
 - ACL- y Ac/CL+ en títulos bajos: no tratamiento.
 - ACL+ y/o Ac/CL+ y/o Ac/B2GPI en títulos altos: AAS en dosis bajas.
- Ac/FL+ y morbilidad gestacional previa (dos pérdidas fetales tempranas o una muerte fetal tardía):
 - AAS en dosis bajas desde intención de concebir y HBPM desde la concepción hasta las seis semanas posparto.
- Ac/FL+ y trombosis previas: igual (si estaba con ACO, pasar a HBPM).

45

Ac/B2GPI: anticuerpos beta-2 glucoproteína I; Ac/FL: anticuerpos antifosfolípido; Ac/CL: anticuerpos cardiolípinas; ACL: anticoagulante lúpico; ACO: anticoagulantes orales; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y RIESGO CARDIOVASCULAR



Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (IV)³⁻⁶

SAF letal o catastrófico que no responde a ACO:

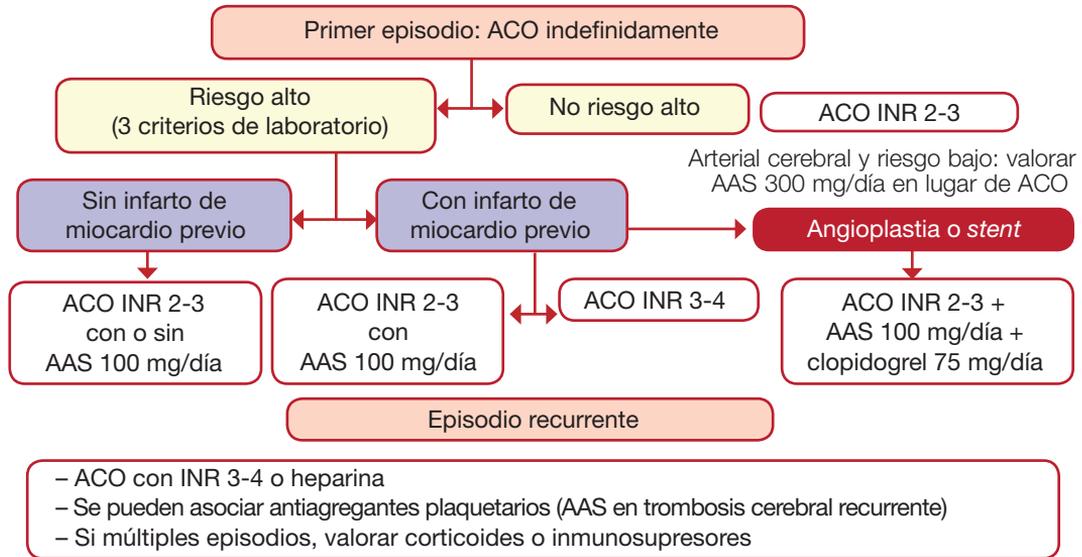
- Asociar
 - Dosis altas de corticoides i.v. (eficacia dudosa).
 - Inmunoglobulinas i.v. 400 mg/kg/día x 5 día.
 - Ac monoclonal/CD20 (rituximab) 375 mg/m²/semana x 4 semanas.
 - Plasmaféresis.
- Si no pueden tomar ACO: heparina fraccionada (HBPM) en dosis anticoagulantes.
 - Si trombocitopenia o trombosis inducida por heparina: anti-Xa: rivaroxabán 10 mg/día o fondaparinux 7,5 mg/día.

Todos los tratamientos del SAF letal son fuera de indicación de ficha técnica.

Ac: anticuerpo; ACO: anticoagulantes orales; HBPM: heparina de bajo peso molecular; SAF: síndrome antifosfolípido; Xa: factor X de la coagulación activado.



Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (V)³⁻⁶



47

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; INR: International normalized ratio.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Manejo del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Síndrome Antifosfolípido⁷

- ✦ No hay directrices específicas en los consensos internacionales.
- ✦ Se reconoce un **mayor riesgo cardiovascular que en la población general.**
- ✦ **ABCDE** del manejo del riesgo cardiovascular:
 - **Aplicar SCORE** para estratificar el riesgo.
 - **Buscar lesiones de órgano diana** mediante exploraciones no invasivas (ecocardiograma, ecografía carotídea, microalbuminuria, etc.).
 - **Considerar los cualificadores de riesgo** muy alto, alto, moderado y bajo.
 - **Determinar objetivos terapéuticos.**
 - **Evento vascular arterial es equivalente de riesgo cardiovascular muy alto.**



Estratificación del riesgo según la Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012) (I)⁷

1. Riesgo muy alto:

- ✦ **ECV documentada** en pruebas invasivas o no invasivas (como angiografía coronaria, imagen nuclear, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio, SCA, revascularización coronaria (ICP, CABG) y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica.
- ✦ **DM1 o DM2 con uno o más factores de riesgo CV o lesión de órgano diana** (como microalbuminuria 30-300 mg/24 horas).
- ✦ **ERC grave** (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- ✦ Una **estimación SCORE** ≥ 10 %.

2. Riesgo alto:

- ✦ **Factores de riesgo** específicos **marcadamente elevados**, como dislipemia familiar e hipertensión grave.
- ✦ **DM1 o DM2**, pero sin factores de riesgo CV ni lesión de órgano diana.
- ✦ **ERC moderada** (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²).
- ✦ Una **estimación SCORE** ≥ 5 % y < 10% para el riesgo a 10 años de ECV mortal.

CABG: coronary artery bypass graft (injerto de derivación aortocoronaria); CV: cardiovascular; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; TFG: tasa de filtrado glomerular.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Estratificación del Riesgo según la Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012) (II)⁷

50

- 3. Riesgo moderado:** se considera que un individuo tiene un **riesgo moderado** cuando su **estimación SCORE de riesgo a 10 años es $\geq 1\%$ y $< 5\%$** . Numerosas personas de mediana edad entran en esta categoría. Este nivel de riesgo debe modularse con los factores mencionados antes.
 - 4. Riesgo bajo:** la categoría de riesgo bajo se aplica a individuos con una **estimación SCORE $< 1\%$ y en ausencia de otros cualificadores** que indicarían un riesgo moderado.
-





Objetivos de Control Lipídico y Manejo de HTA según la Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012)⁷

Módulo 1

Manejo de la hipertensión en pacientes con síndrome antifosfolípido. Objetivos y tratamiento:

- El diagnóstico, los objetivos y el manejo de la hipertensión arterial en pacientes con síndrome antifosfolípido tienen las mismas consideraciones que en la artritis reumatoide (véase página 14 y siguientes).
- El objetivo de presión arterial es inferior a 140/90 mmHg. El inicio de tratamiento farmacológico deberá ser inmediato si el paciente presenta hipertensión grado 3 o presenta riesgo cardiovascular alto con hipertensión grado 1 o 2. Para la elección del fármaco, seguir las indicaciones expuestas.
- En pacientes con riesgo muy alto de ECV, se recomienda un objetivo para el cLDL $< 1,8$ mmol/l (menos de ~ 70 mg/dl) o una reducción > 50 % del cLDL cuando no se logre alcanzar el objetivo recomendado.
- En pacientes con riesgo elevado de ECV, se recomienda un objetivo para el cLDL $< 2,5$ mmol/l (menos de ~ 100 mg/dl).

Los objetivos recomendados son: < 5 mmol/l (menos de ~ 190 mg/dl) para el colesterol total y < 3 mmol/l (menos de ~ 115 mg/dl) para el cLDL en personas de riesgo bajo o moderado.

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial



MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Estrategia de Tratamiento Hipolipemiante según la Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012)⁷

Riesgo CV total (SCORE) %	Concentración de cLDL				
	< 70 mg/dl <1,8 mmol/l	70 a < 100 mg/dl 1,8 a < 2,5 mmol/l	100 a < 155 mg/dl 2,5 a < 4 mmol/l	155 a < 190 mg/dl 4 a < 4,9 mmol/l	> 190 mg/dl > 4,9 mmol/l
< 1	No intervenir en lípidos	No intervenir en lípidos	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
≥ 1 a < 5	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
> 5 a < 10 riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

^a Clase de recomendación; ^b Nivel de evidencia.

CV: cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad.



Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
2. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(11):1033-44.
3. García-García C. Anticuerpos antifosfolípido y síndrome antifosfolípido: actitudes diagnósticas y terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98(1):16-23.
4. Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Antiphospholipid antibody syndrome. En: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. Cap. 320.
5. Pierangeli SS, Pierangeli HR. Síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento. *Medicina & Laboratorio* 2008;14:111-24.
6. Pengo V, Denas G, Banzato A, Bison E, Bracco A, Facchinetti M, et al. Secondary prevention in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012;21(7):734-5.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol* 2012;65(10):937.e1-e66.



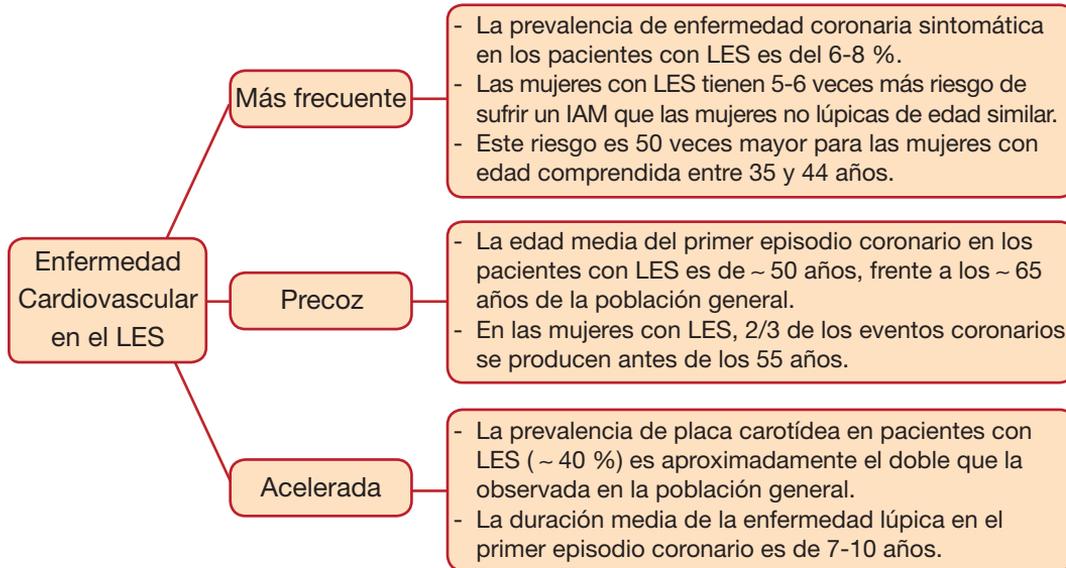




Riesgo Cardiovascular en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico



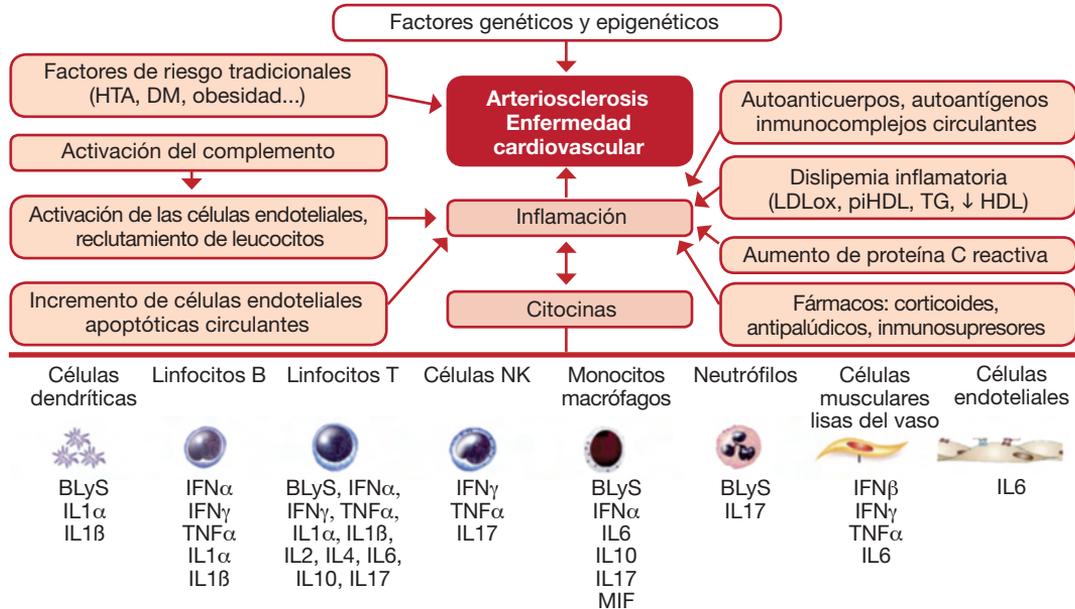
Epidemiología de la Enfermedad Cardiovascular en el Lupus Eritematoso Sistémico¹



IAM: infarto agudo de miocardio; LES: lupus eritematoso sistémico.



Etiopatogenia de la Arteriosclerosis en el LES²



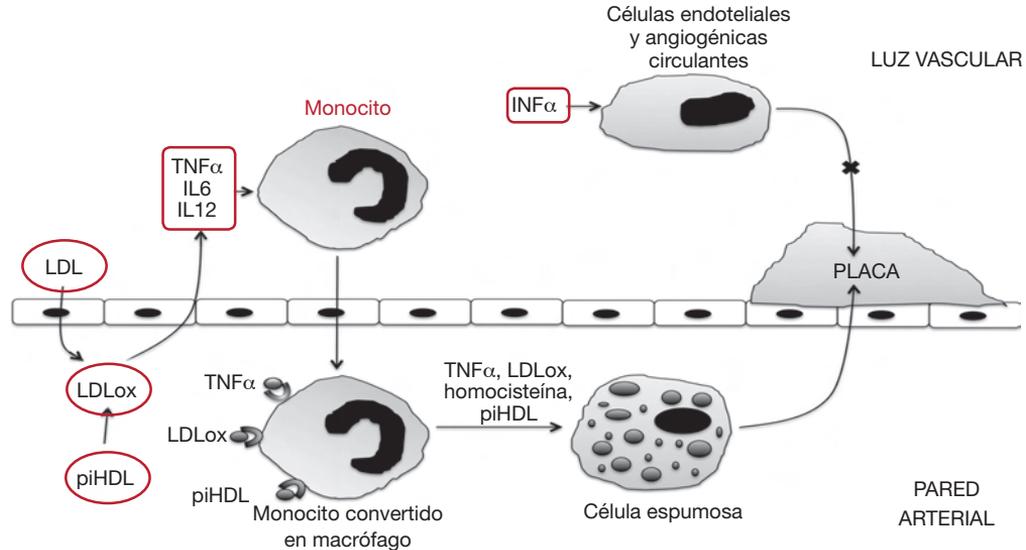
57

• Modificado de López-Pedraza, et al. Biomed Biotechnol 2010;2010. pii: 607084. doi:10.1155/2010/607084.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Formación de la Placa de Ateroma³



IL: interleucina; INF α : interferón alfa; LDL: lipoproteína de baja densidad; LDLox: lipoproteína de baja densidad oxidada; piHDL: lipoproteína de alta densidad proinflamatoria; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

• Modificado de Skaggs et al. Nat Rev Rheumatol 2012;8:214-23.



Propuesta de Estratificación del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico⁴

- | | |
|---------------------------|---|
| Riesgo moderado | – LES inactivo o poco activo |
| Riesgo elevado | – LES activo (en tratamiento con corticoides) |
| Riesgo muy elevado | – SCORE ≥ 10 y/o observación de placa mediante ecografía carotídea |
| | – Glomerulonefritis lúpica activa |
| | – Enfermedad renal crónica moderada o grave o trasplante renal |
| | – Presencia de enfermedad cardiovascular establecida |
| | – Coexistencia de LES y diabetes mellitus |
- Aunque se han propuesto diversos algoritmos para la estratificación del RCV, ninguno ha demostrado su eficacia.
- Los algoritmos basados solo en factores de RCV tradicionales (SCORE, etc.) infraestiman el verdadero riesgo de los pacientes con LES, ya que **no tienen en cuenta factores de RCV importantes asociados al LES como la inflamación, la duración de la enfermedad, el uso de corticoides, etc.**
- Algunos autores han propuesto considerar al LES como un equivalente de enfermedad coronaria.

59

LES: lupus eritematoso sistémico; RCV: riesgo cardiovascular.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Factores de Riesgo modificables y no modificables implicados en la Arteriosclerosis en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico⁵

Factores de riesgo modificables	Factores de riesgo no modificables
Tradicionales <ul style="list-style-type: none">– Hipertensión arterial– Dislipemia (↑ colesterol LDL; ↑ triglicéridos)– Obesidad– Tabaquismo– Diabetes mellitus	Tradicionales <ul style="list-style-type: none">– Edad– Sexo masculino– Menopausia– Insuficiencia renal crónica secundaria a nefritis lúpica
No tradicionales <ul style="list-style-type: none">– Actividad de la enfermedad– Síndrome metabólico– Resistencia a la insulina– Hiperhomocisteinemia– Corticoides (dosis y duración)– Uso de hidroxicloroquina (protector)– Estrés oxidativo, LDL oxidada, HDL proinf.	No tradicionales <ul style="list-style-type: none">– Duración de la enfermedad– Mayor edad en el momento del diagnóstico– Daño orgánico acumulado– Autoanticuerpos (anticuerpos antifosfolípido)– Inmunocomplejos– Citocinas proinflamatorias– Moléculas de adhesión– Disminución de células endoteliales progenitoras

El tratamiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares en el LES se deben centrar en la actuación integral sobre los factores de riesgo modificables.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.



Modificación del Estilo de Vida para la Prevención del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas^{6,7}

Abandono del tabaco

- Debe ser radical y para siempre. El abandono de este hábito es probablemente la medida aislada relacionada con los hábitos de vida más eficaz para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Reducción de peso

- El objetivo es alcanzar y mantener el peso ideal. El peso corporal se relaciona directamente con otros factores de riesgo, como presión arterial, resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipemia, hipertrofia del ventrículo izquierdo y apnea obstructiva del sueño.

Ejercicio físico

- La falta de forma física es un factor predictivo importante de mortalidad cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo. Se recomienda a los pacientes sedentarios que practiquen ejercicio aeróbico de intensidad moderada de forma regular, durante al menos 30-45 minutos al día.

Dieta equilibrada

- Se debe realizar una alimentación equilibrada rica en frutas y verduras, ácidos grasos poliinsaturados, productos lácteos bajos en grasas e ingesta reducida de grasas saturadas y colesterol. Las bebidas y los alimentos azucarados deberían limitarse, sobre todo en pacientes con sobrepeso e hipertrigliceridemia.

Restricción de sal

- En pacientes hipertensos se recomienda una ingesta < 5 g/día de cloruro sódico.

Moderación del consumo de alcohol

- Se recomienda un consumo moderado de alcohol (varones < 20-30 g de etanol al día; mujeres < 10-20 g de etanol al día).



Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión Arterial en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico⁸⁻¹⁰



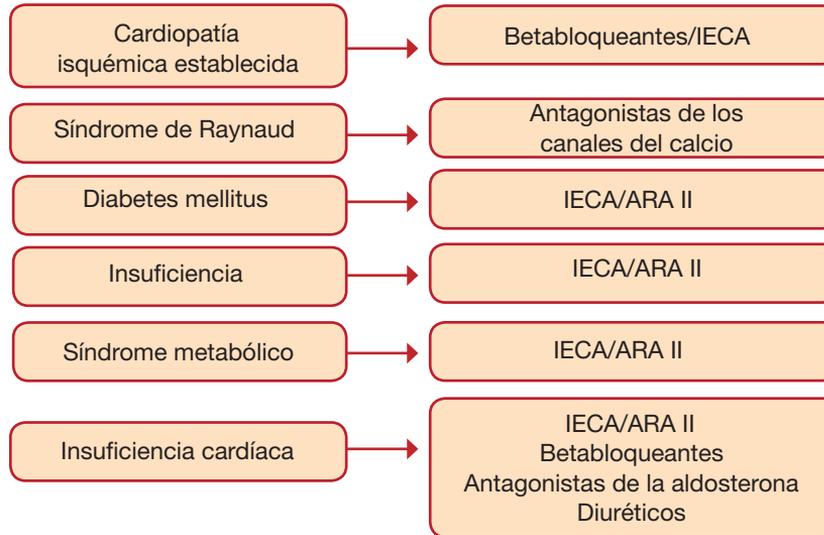
^a No se dispone de ensayos clínicos que determinen qué fármaco antihipertensivo es mejor en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con LES.

Si no se consigue el objetivo de presión arterial deseado, la asociación de fármacos se debe realizar siguiendo los mismos criterios que los recomendados en la población general, teniendo en cuenta que los diuréticos tiazídicos tienen efectos dislipémicos y diabéticos y que los betabloqueantes pueden provocar o empeorar el fenómeno de Raynaud.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; LES: lupus eritematoso sistémico.



Uso de Fármacos Antihipertensivos en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en Situaciones Especiales¹¹



ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Manejo de la Presión Arterial en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico^{2,8}

	< 120/80 mmHg	120-129 mmHg o 80-89 mmHg	> 130 mmHg o > 90 mmHg
LES inactivo	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico
LES activo sin afectación renal	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico ^b
LES + GN activa	Sin proteinuria Modificación de estilo de vida	Sin proteinuria Modificación de estilo de vida ± IECA o ARA II ^a	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico ^b
	Con proteinuria (≥ 0,5 g/24 horas) Modificación de estilo de vida + IECA o ARA II (± ESP) ^a	Con proteinuria (≥ 0,5 g/24 horas) Modificación de estilo de vida + IECA o ARA II (± ESP) ^a	
LES + insuficiencia renal crónica	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico ^b
LES + enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico ^b

^a Como antiproteinúrico o como prevención de proteinuria (fuera de indicación) (Durán-Barragán S, et al. Rheumatology (Oxford) 2008;47:1093-6).

^b Objetivo de la presión arterial como mínimo < 130/80 mmHg (Skaggs BJ, et al. Nat Rev Rheumatol 2012;8:214-23).

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina; ESP: espirolactona, antagonista de la aldosterona; GN: glomerulonefritis; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; LES: lupus eritematoso sistémico.



Manejo de la Dislipemia en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (I)¹¹

1. A todos los pacientes con LES se les debería realizar al menos una vez al año un **análisis completo del perfil lipídico** (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos).
2. Todos los pacientes con LES deberían seguir las **recomendaciones para la modificación del estilo de vida independientemente de los niveles de lípidos** (ver página 59).
3. Todos los pacientes lúpicos, salvo intolerancia o efectos adversos graves, deberían tomar antilipídicos.
 - ✦ Estos fármacos han demostrado que mejoran el perfil lipídico de los pacientes lúpicos, sobre todo en aquellos que toman corticoides (fuera de indicación) (Skamra C, et al. Int J Clin Rheumatol 2010;5:75-100).
4. Se debe reducir la actividad de la enfermedad o la inflamación sistémica de los pacientes en la medida de lo posible mediante el tratamiento inmunosupresor adecuado.
 - ✦ La inflamación crónica mantenida promueve la denominada «dislipemia inflamatoria», consistente en niveles elevados de triglicéridos y colesterol VLDL, y bajos de colesterol HDL; también favorece la oxidación del colesterol LDL.
5. Uso adecuado de los corticoides.
 - ✦ Los corticoides en dosis altas y usados de forma mantenida pueden producir aumento del colesterol total y de los triglicéridos.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Manejo de la Dislipemia en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (II)¹²

6. En los **pacientes con riesgo muy elevado**, el inicio del **tratamiento farmacológico debe ser inmediato**.
7. Si es necesario el tratamiento farmacológico para reducir los niveles de colesterol LDL, **las estatinas son el fármaco de elección**.
8. Las estatinas se deben titular hasta llegar a la dosis máxima tolerada, con objeto de alcanzar el objetivo de colesterol LDL.
9. Si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima de estatina, se debe considerar la combinación con inhibidores de la absorción del colesterol (ezetrol), ácido nicotínico o resinas de intercambio.
10. En los pacientes con riesgo muy elevado, se debe tratar la hipertrigliceridemia grave (> 300 mg/dl) mediante fibratos, ácido nicotínico y suplemento de ácidos grasos n-3.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LES: lupus eritematoso sistémico; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.



Descenso Estimado de los Niveles de Colesterol ligado a Lipoproteínas de Baja Densidad en función de la Estatina y la Dosis Empleada¹²

	Descenso								
	19 %	20-23 %	24-28 %	29-35 %	36-41 %	42-46 %	47-50 %	51-54 %	55-57 %
Atorvastatina				5 mg ^a	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Fluvastatina ^b			20 mg	40 mg					
Lovastatina		10 mg ^a	20 mg	40 mg					
Pitavastatina				1 mg	2 mg	4 mg			
Pravastatina	5 mg ^a	10 mg	20 mg	40 mg					
Rosuvastatina					5 mg	10 mg	20 mg	20-40 mg	40 mg ^a
Simvastatina		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg ^a			

No toda la literatura científica coincide en el porcentaje de descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad que se puede obtener con cada dosis de estatina, por lo que esta tabla es solo una estimación.

^a No comercializadas en España.

^b Comercializada en España una presentación de 80 mg de liberación prolongada.

• Tomado de ESC/EAS. Eur Heart J 2011;32:1769-818.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Manejo de la Hipercolesterolemia en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico¹²

	Estratificación del riesgo cardiovascular	Objetivo colesterol LDL
LES inactivo o poco activo	Riesgo moderado	< 115 mg/dl
LES activo sin afectación renal	Riesgo elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b
SCORE \geq 10 ^a	Riesgo muy elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b
LES + glomerulonefritis lúpica activa	Riesgo muy elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b
LES + enfermedad renal crónica moderada o grave	Riesgo muy elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b
LES + enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus	Riesgo muy elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b

^a Independientemente de las complicaciones o la actividad del LES (como en la población general).

^b El objetivo de colesterol LDL en los pacientes con riesgo muy elevado debe ser sensiblemente inferior a 100 mg/dl (objetivo óptimo < 70 mg/dl) o bien una reducción \geq 50 % del nivel de partida, cuando el nivel objetivo no puede ser alcanzado.

LDL: lipoproteínas de baja densidad; **LES:** lupus eritematoso sistémico.

- Recomendaciones adaptadas al LES de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (2011) para la población general (Eur Heart J 2011;32:1769-818).



Efecto Antiaterogénico de las Estatinas no relacionado con su Acción Hipolipemiente

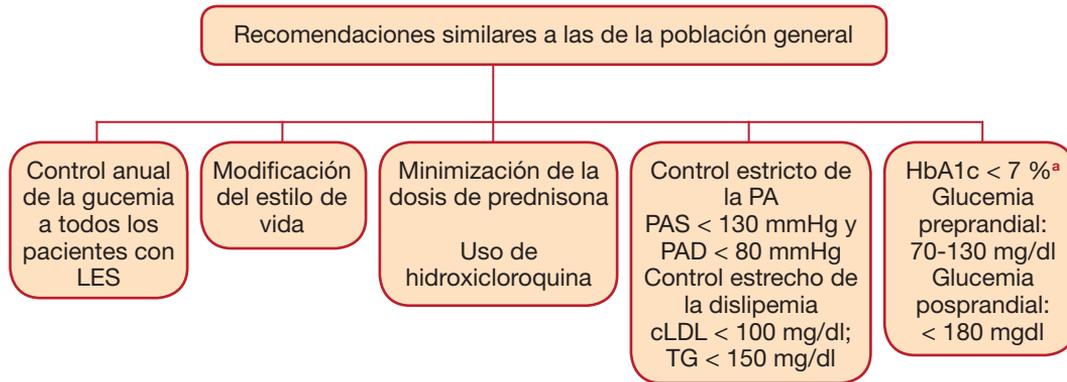
1. Disminución de citocinas proinflamatorias: IL-6, IL-8, TNF α , MCP-1.
2. Disminución de citocinas proaterogénicas: IFN γ , IL-2, IL-12.
3. Aumento de citocinas antiaterogénicas: IL-4, IL-10.
4. Inhibición de la expresión de MHC clase II en macrófagos y células endoteliales inducida por INF γ , inhibiendo la activación de linfocitos T.
5. Inhibición de la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectinas).
6. Aumento de la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible en las células endoteliales.
7. Disminución de la producción de endotelina.
8. Disminución de la producción de radicales libres (disminución del estrés oxidativo).

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; IFN γ : interferón gamma; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos-1; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular-1.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Recomendaciones para el Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico¹³



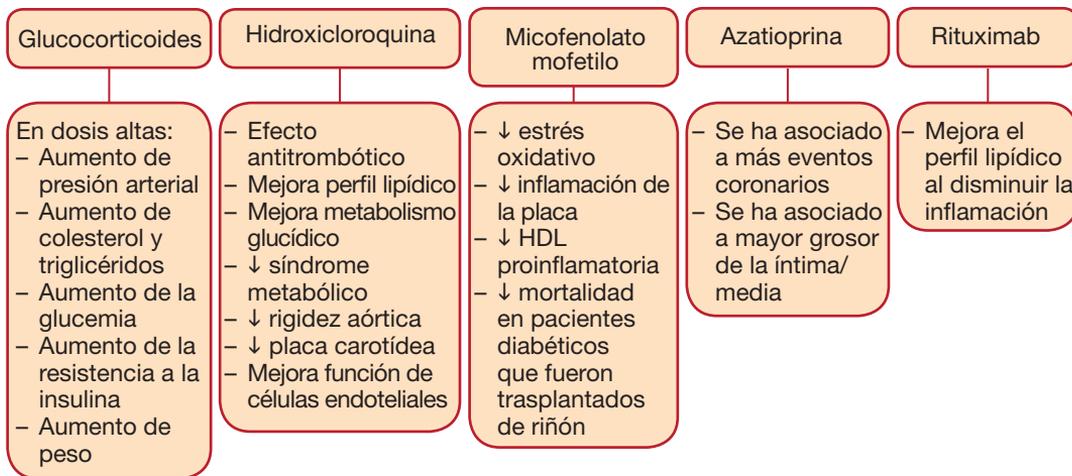
^a El objetivo de la HbA1c debería ser < 6,5 % con diabetes mellitus de corta evolución, expectativa vital prolongada o ausencia de enfermedad cardiovascular.

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; LES: lupus eritematoso sistémico; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

• Adaptado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1): S4-S10.



Efecto de algunos Fármacos empleados en el Tratamiento Específico del Lupus Eritematoso Sistémico sobre la Arteriosclerosis y los Factores de Riesgo Cardiovascular



HDL: lipoproteínas de alta densidad.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Bibliografía

1. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:248-54.
2. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE-- mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:214-23.
3. López-Pedraza C, Aguirre MA, Barbarroja N, Cuadrado MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010. pii:607084.doi:10.1155/2010/606084.
4. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune rheumatic disorders: a suggested model of preventing strategy. *Clin Rev Allerg Immunol* 2013;44:14-22.
5. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:881-7.
6. Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:481-94.
7. MacMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:227-41.
8. Durán-Barragán S, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. Angiotensin converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1093-6.
9. Skamra C, Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2010;5:75-100.
10. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.
12. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S4-S10.

EN CONTINUO COMPROMISO CON LA HTA ⁽¹⁻⁴⁾



Adaptándonos a las necesidades
del paciente hipertenso ⁽¹⁻⁴⁾

www.pfizer.es

Avda. Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

¹. Ficha técnica de Openvas®. ². Ficha técnica de Openvas® Plus. ³. Ficha técnica de Capenon® 40. ⁴. Ficha técnica de Capenon® 40 HCT.



ESP 04/13 HTA 47





MÓDULO
2



PROTOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente con Infección por VIH







**MÓDULO
2**



**PROTOSCOLOS SEMI
EN RIESGO CARDIOVASCULAR**

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente con Infección por VIH

Dislipemia en VIH	3
Hipertensión en VIH	21
Prevención Primaria en Paciente con Infección por VIH	37
Diabetes Mellitus en VIH.....	53
Prevención Secundaria en Pacientes con Infección por VIH.....	71







Dislipemia en VIH

3





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Dislipidemia y Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Factores predisponentes		
Historia familiar		<ul style="list-style-type: none"> – Hipercolesterolemias familiares (dominantes, recesivas y poligénicas) – Hiperlipidemias mixtas – Hipertrigliceridemia
Hábitos y estilo de vida		<ul style="list-style-type: none"> – Sedentarismo – Obesidad – Dieta hipercalórica y rica en grasas saturadas y <i>trans</i>
Inflamación y VIH		<ul style="list-style-type: none"> – Cambio del perfil lipídico: aumento de colesterol VLDL, disminución de colesterol HDL, no modificación o aumento de colesterol LDL, hipertrigliceridemia; aumento de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas – Transformación de macrófagos en células espumosas
Tratamiento antirretroviral	IP	<ul style="list-style-type: none"> – Perfil lipídico alterado en el contexto de síndrome metabólico: hipertrigliceridemia y disminución de colesterol HDL – Toxicidad mitocondrial sobre los adipocitos
	ITIAN (AT)	

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN (AT): inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (análogos de la timidina); LDL: lipoproteínas de baja densidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.



Evaluación¹

**En la primera visita
A las 4-6 semanas de empezar TAR
Cada 3-6 meses durante el seguimiento**

Objetivos generales	Acciones a realizar ²
<ul style="list-style-type: none">- Prevenir la enfermedad aterosclerótica- Evitar las complicaciones inmediatas de la hipertrigliceridemia grave	<ul style="list-style-type: none">- Realizar analítica en ayunas- Solicitar perfil lipídico completo: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos- Descartar otras causas de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia secundarias- Evaluar estilo de vida, otros factores de riesgo y presencia de enfermedades cardiovasculares

5

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TAR: tratamiento antirretroviral.

DISLIPEMIA EN VIH





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Recomendaciones generales para el Manejo de la Dislipemia en pacientes con VIH basadas en su RCV global

Recomendaciones

El tratamiento hipolipemiante (ESTATINAS) debe considerarse en pacientes con VIH y dislipemias para conseguir un objetivo de colesterol LDL similar al del resto de los pacientes de ALTO RIESGO.

Conseguir una cifra de colesterol LDL, según el riesgo global. Si enfermedad coronaria o riesgo equivalente, LDL < 70 mg/dl; si RCV \geq 20 % (Framingham), LDL < 100 mg/dl¹.

Tratamiento farmacológico si: existe ECV o DM tipo 2 o RCV a los 10 años \geq 20 %³.

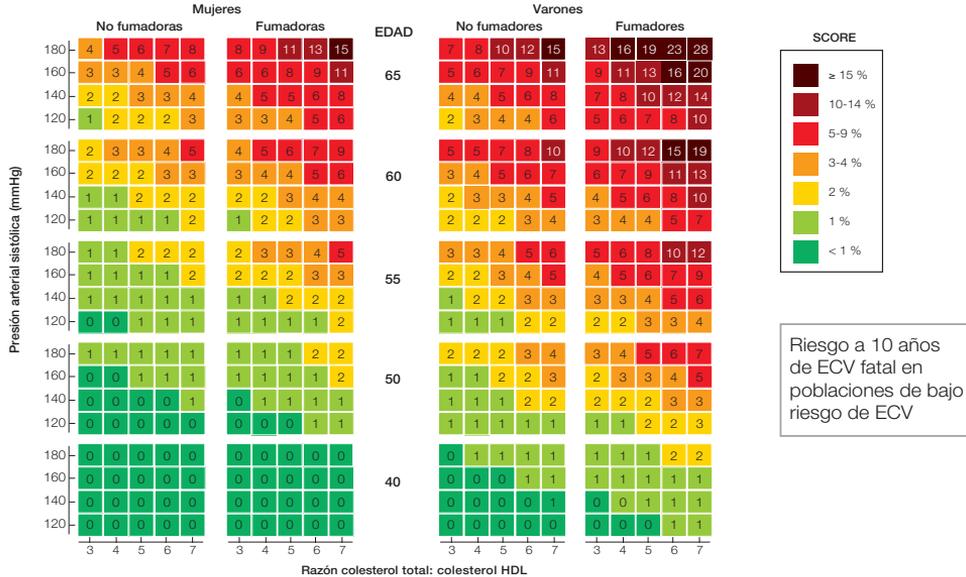
6

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; RCV: riesgo cardiovascular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

NOTA: aunque en pacientes con VIH solo existe validación de la ecuación de Framingham, la importancia del componente genético y del estilo de vida en el riesgo vascular hace que los pacientes europeos con VIH sean subsidiarios de ser evaluados mediante la ecuación SCORE.



Tabla de estratificación SCORE: Riesgo de muerte cardiovascular para países europeos de baja mortalidad cardiovascular



Riesgo a 10 años de ECV fatal en poblaciones de bajo riesgo de ECV

ECV: enfermedad cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad.



Objetivos de Colesterol LDL en función del RCV global⁴

	Consideraciones	Objetivo	Recomendación/ evidencia
Pacientes de riesgo muy alto	Evento cardiovascular previo (IAM, ictus, enfermedad arterial periférica), lesión de órgano diana, ERC, diabetes tipo 1 y SCORE > 10 %	Colesterol LDL < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) y/o reducción del colesterol LDL 50 % cuando no pueda alcanzarse el objetivo	Ia/A
Pacientes de riesgo alto	Un factor de riesgo muy elevado o SCORE = 5-10 %	Colesterol LDL < 100 mg/dl	Ila/A
Pacientes de riesgo moderado	SCORE < 5 %	Colesterol LDL < 115 mg/dl	Ila/C

ERC: enfermedad renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

- Modificado de: Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012;33:1635-701.



Condiciones que comportan un Riesgo muy alto de Enfermedad Cardiovascular⁴

1. **ECV documentada** con pruebas invasivas o no invasivas (angiografía coronaria, medicina nuclear, ecocardiografía de estrés, placa de carótida en la ecografía), infarto de miocardio previo, SCA, revascularización coronaria, otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica.
2. **Diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con lesión de órgano diana.**
3. **Enfermedad renal crónica grave:** EFG < 60 ml/min/1,73 m².

9

ECV: enfermedad cardiovascular; EFG: filtrado glomerular estimado; SCA: síndrome coronario agudo.

DISLIPEMIA EN VIH



Objetivos de control del Colesterol LDL en función del RCV según la Tabla SCORE (I)⁴

Riesgo CV total (SCORE) %	Concentración de cLDL				
	< 70 mg/dl <1,8 mmol/l	70 a < 100 mg/dl 1,8 a < 2,5 mmol/l	100 a < 155 mg/dl 2,5 a < 4 mmol/l	155 a < 190 mg/dl 4 a < 4,9 mmol/l	> 190 mg/dl > 4,9 mmol/l
< 1	No intervenir en lípidos	No intervenir en lípidos	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
Clase ^a / Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
≥ 1 a < 5	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
Clase ^a / Nivel ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A

Objetivos de control del Colesterol LDL en función del RCV según la Tabla SCORE (II)⁴

Riesgo CV total (SCORE) %	Concentración de cLDL				
	< 70 mg/dl <1,8 mmol/l	70 a < 100 mg/dl 1,8 a < 2,5 mmol/l	100 a < 155 mg/dl 2,5 a < 4 mmol/l	155 a < 190 mg/dl 4 a < 4,9 mmol/l	> 190 mg/dl > 4,9 mmol/l
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase ^a / Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

^a Clase de recomendación.

^b Nivel de evidencia.

CV: cardiovascular; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

• Modificado de: Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012;33:1635-701.

DISLIPEMIA EN VIH



Cambios en el estilo de vida recomendados en las Dislipemias²

<p>Ejercicio</p> <p>Realización de actividad física aeróbica durante al menos 45 minutos, 5 días a la semana</p>	<p>Recomendaciones específicas para reducir el Colesterol total y Colesterol LDL</p> <p>Reducir la ingesta de grasas saturadas</p> <p>Reducir la ingesta de grasas trans</p> <p>Aumentar el consumo de fibra</p> <p>Aumentar el consumo de productos enriquecidos con fitoesteroles</p>	<p>Recomendaciones específicas para reducir los triglicéridos</p> <p>Reducir el peso</p> <p>Reducir el consumo de alcohol</p> <p>Reducir la ingesta de azúcares</p> <p>Reducir la ingesta de hidratos de carbono</p>
---	--	--

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

- Modificado de: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-818.



Modificaciones dietéticas para el Control del Colesterol LDL y el Colesterol Total²

Cambios en la dieta para reducir el nivel de Colesterol Total y de Colesterol LDL	Magnitud del Efecto	Nivel de Evidencia
Reducir la ingesta de grasas saturadas	Elevado	A
Reducir la ingesta de grasas <i>trans</i>	Elevado	A
Aumentar la cantidad de fibra en la dieta	Moderado	A
Reducir la ingesta de colesterol	Moderado	B
Utilizar comidas enriquecidas con fitoesteroles	Elevado	A
Reducir el exceso de peso corporal	Leve	B
Utilizar productos con proteína de soja	Leve	B
Aumentar la actividad física	Leve	A
Utilizar suplementos de arroz, de levadura roja	Leve	B
Utilizar suplementos de policosanol	No	B

LDL: lipoproteínas de baja densidad.





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Tratamiento de la Hipercolesterolemia¹

- Cambios en el estilo de vida.
- Introducción de estatinas en función del objetivo LDL y de las posibles interacciones farmacológicas con TAR.
- Modificación del tratamiento antirretroviral siempre y cuando no se comprometa el control virológico.
- Aumentar la dosis de la estatina elegida o utilizar una de mayor potencia.
- Valorar añadir ezetimibe a la estatina elegida si no se consigue el objetivo de control.

IP: inhibidores de la proteasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TAR: tratamiento antirretroviral.

- Modificado de documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2013).





Tratamiento de la Hipertrigliceridemia^{1,5,6}

- ❖ Cambios en el estilo de vida.
- ❖ Si existe hipertrigliceridemia aislada o junto a elevación moderada del colesterol LDL, utilizar FIBRATOS.
- ❖ En caso de hipertrigliceridemia intensa y refractaria al tratamiento con FIBRATOS, pueden añadirse ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3.
- ❖ Precaución con la coadministración de fibratos y estatinas (mayor riesgo de toxicidad muscular); si es necesario asociar un fibrato, usar FENOFIBRATO.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.



Cambio del TAR para el control de las Dislipemias

Siempre que no se comprometa el control inmunológico de la infección por VIH

Estrategias de CAMBIO			
Tipo de régimen	Consideraciones	Cambio	Estudio
Basado en Inhibidores de la proteasa	En paciente sin mutaciones de resistencia	Sustituir IP por Nevirapina	Arranz Caso et al.
		Sustituir IP por Rilpivirina	SPIRIT
		Sustituir IP por Raltegravir	SWITCHMRK SPIRAL
Basado en Inhibidores de la proteasa	Pacientes con ABC/3TC y ATV/r	Suspender tratamiento con ritonavir y continuar con ATV 400 mg	ARIES
	Pacientes que precisen tratamiento con IP y estén tratados con un IP de peor perfil metabólico	Sustituir LPV/r por ATV 400 mg o ATV/r	SWAN
Uso de AZT o d4T/3TC	En pacientes sin mutaciones de resistencia a NRTIs	Sustituir LPV/r por DRV/r	TITAN
		Sustituir AZT-d4T/3TC por TDF/FTC o ABC/3TC	SWEET RECOMB RAVE MITOX

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir; d4T: estavudina; FTC: emtricitabina; IP: inhibidores de la proteasa; LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir; TAR: tratamiento antirretroviral; TDF: tenofovir; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Interacciones farmacológicas entre el Tratamiento Antirretroviral y los Fármacos Hipolipemiantes³

	ATV	DRV	LPV	RTV	EFV	ETV	NVP	RPV	MRV	RAL
Atorvastatina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓*	↔*	↔	↔
Fluvastatina	↔*	↔*	↔*	↔*		↑*			↔*	↔*
Pravastatina	↔*	↑	↔	↔	↓	↓*	↔*		↔	↔
Rosuvastatina	↑	↑*	↑	↑	↔	↑*	↔		↔	↔
Pitavastatina			↔							
Simvastatina	↑	↑	↑	↑	↓	↓*	↓*	↔*	↔	↔

Considerar aumentar dosis de TAR ■
 Iniciar estatina en dosis bajas ■
 Contraindicado ■

ATV: atazanavir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; LPV: lopinavir; MRV: maraviroc; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; RTV: ritonavir; TAR: tratamiento antirretroviral.

↑ Aumenta los niveles plasmáticos. ↓ Disminuye los niveles plasmáticos. ↔ No hay interacciones.

* Predicción basada en los perfiles metabólicos de los fármacos. No hay estudios clínicos de interacción.

• Modificado de European AIDS Clinical Society. Guidelines 2012.

DISLIPEMIA EN VIH





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Manejo de los pacientes en tratamiento con Estatinas

Efectos secundarios	Seguimiento
<p>Síntomas gastrointestinales, cefalea, insomnio, rabdomiólisis (rara) y hepatitis tóxica</p>	<p>Vigilar interacciones con TAR.</p> <p>Obtener analítica basal con transaminasas y CK.</p> <p>Monitorizar transaminasas entre 1,5 y 3 meses después del inicio del tratamiento, y después cada 6-12 meses, y siempre que se aumente la dosis de estatina: se recomienda la suspensión de las estatinas o la reducción de la dosis si superan tres veces el límite de la normalidad.</p> <p>Monitorizar síntomas y signos de miositis. Si existieran, determinar CK. La suspensión está recomendada si la cifra de CK supera diez veces el valor normal.</p>

CK: creatinina cinasa; TAR: tratamiento antirretroviral.

- Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2004;28(4).



Bibliografía

1. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización de enero 2013.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
3. European AIDS clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS version 6.1 november 2012. Disponible en: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelinesv6.1-2edition.pdf>. Último acceso: 18 de abril de 2013.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
5. Martínez E, Leyes P, Ros E. Effectiveness of lipid-lowering therapy in HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3(3):240-6.
6. Busse KH, Hadigan C, Chairez C, Alfaro RM, Formentini E, Kovacs JA, et al. Gemfibrozil concentrations are significantly decreased in the presence of lopinavir-ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(2):235-9.







Hipertensión en VIH

21





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Hipertensión y VIH

Ideas generales

Los grandes estudios de cohortes no han demostrado asociación entre la infección por VIH y la hipertensión arterial¹.

Por ello, los pacientes con VIH deben seguir un manejo diagnóstico y terapéutico igual que la población general².

Consideraciones

Los **pacientes con VIH tienen un riesgo cardiovascular elevado** y la **presencia de la infección es un factor de riesgo en sí mismo**³.

Existe una **relación** demostrada entre el **síndrome metabólico y el tratamiento con IP**⁴.

El **síndrome metabólico** condiciona un **mayor riesgo** de desarrollo de **hipertensión arterial**⁵.

Estudios observacionales demuestran el **incremento de la presión arterial** tras la **introducción de tratamiento con IP**⁶.

Los **pacientes con VIH tienen más riesgo de desarrollar patrón *non-dipper*** cuando se realiza un estudio de 24 horas mediante MAPA⁷.

IP: inhibidores de la proteasa; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Cribaje de la HTA en el paciente con VIH

Cribaje de la hipertensión arterial en el paciente con virus de la inmunodeficiencia humana	Consideraciones
No existen recomendaciones específicas recogidas en las guías de práctica clínica para la evaluación de la hipertensión en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana ⁸ .	La determinación de la presión arterial está recomendada en la primera visita ¹⁰ .
Sin embargo, se recomienda el cálculo del riesgo cardiovascular global anualmente ² .	Para el uso de herramientas como la tabla de SCORE o de Framingham, es necesario conocer la medida de la presión arterial.
En la población general se recomienda el despistaje de hipertensión arterial en todos los pacientes mayores de 18 años mediante la medida de la presión arterial ocasional ⁹ .	Se recomienda la medida de la presión arterial cada cinco años en los pacientes menores de 40 años y cada dos años en los pacientes mayores de 40 años, siempre que su PA sea normal o su HTA esté controlada.

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Diagnóstico de la HTA en la consulta⁹

Guía para una correcta realización

1. Debe emplearse un esfigmomanómetro (aneroide, de mercurio o electrónico) calibrado y validado.
2. El manguito del esfigmomanómetro debe ser adecuado a la medida del perímetro del brazo del paciente: (12-13 cm de largo por 35 cm de anchura), y se ha de disponer de manguitos mayores y menores para brazos gruesos y delgados, respectivamente. En niños, hay que utilizar el manguito más pequeño.
3. El paciente debe mantener el brazo a la altura del corazón independientemente de la posición en que se efectúe la medida de la presión arterial.
4. El paciente debe evitar el consumo de alcohol, cafeína y tabaco en los treinta minutos previos a la medida de la presión arterial¹.
5. Se deben hacer al menos dos medidas de la presión arterial separadas en el tiempo 1-2 min, y tomas adicionales si existen grandes discordancias.
6. En la primera visita hay que medir la presión arterial en los dos brazos, para detectar posibles diferencias debidas a enfermedad vascular periférica. En este caso, se ha de tomar el valor más alto como el de referencia.
7. En pacientes ancianos, con diabetes o con sospecha de hipotensión ortostática, se recomienda hacer una medida de presión arterial en bipedestación.

• Modificado de: Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.



Clasificación de la HTA y otros métodos diagnósticos¹¹

Diagnóstico de hipertensión mediante los diferentes métodos de medida de la presión arterial			
		Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Consulta o clínica		140	90
MAPA	24 horas	125-130	80
	Período diurno	130-135	85
	Período nocturno	120	70
AMPA		130-135	85

AMPA: automedida domiciliaria de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Clasificación de la presión arterial		
Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	100-109
Hipertensión grado 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

- Modificado de: Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012;33:1635-701.





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Objetivos generales tras el diagnóstico de HTA (I)⁹

Objetivos generales tras el diagnóstico de HTA	Consideraciones
1. Excluir causas de HTA secundaria	<ul style="list-style-type: none">- Hiperaldosteronismo- Hipertiroidismo- Hiperparatiroidismo- Coartación de aorta- SAOS- ERC- Uropatía obstructiva- Hipertensión renovascular- Feocromocitoma- Drogas o fármacos
2. Evaluar la existencia de otros factores de RCV	<ul style="list-style-type: none">- Diabetes- Dislipemia- Tabaquismo- Obesidad- Edad > 65 años para la mujer y > 55 para el varón- Sedentarismo- Antecedentes familiares de ECV precoz



Objetivos generales tras el diagnóstico de HTA (II)⁹

Objetivos generales tras el diagnóstico de hipertensión arterial	Consideraciones
3. Analizar la presencia o ausencia de lesión de órgano diana	<ul style="list-style-type: none">- Retinopatía- ERC- Proteinuria- Enfermedad cardíaca: HVI, angina o IAM previo, revascularización, insuficiencia cardíaca- Cerebrales: AIT o ACVA. Demencia

27

ACVA: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IAM: infarto agudo de miocardio; RCV: riesgo cardiovascular; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

- Modificado de: Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42(6):1206-52

HIPERTENSIÓN EN VIH





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

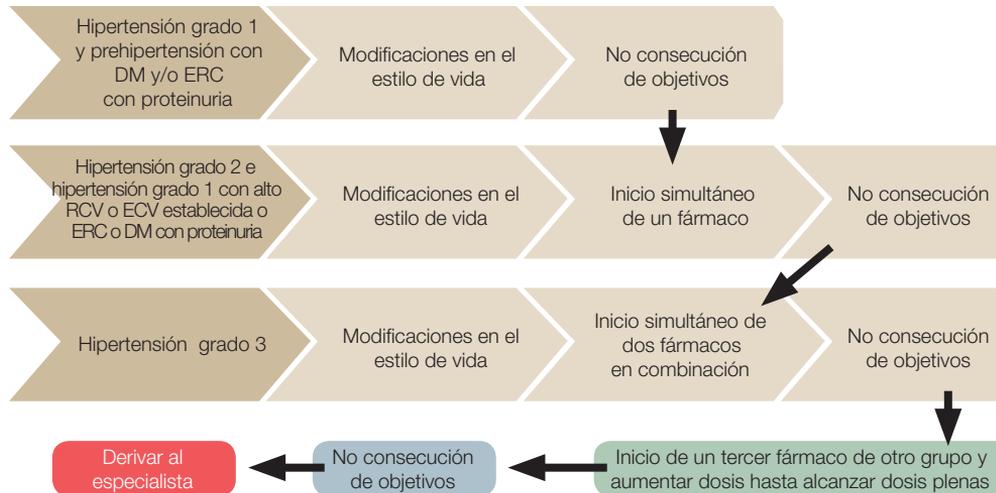
Objetivos de reducción de la presión arterial^{12,13}

Se recomienda mantener las **cifras de presión arterial por debajo de 140/90 mmHg en todos los pacientes hipertensos.**

En pacientes con diabetes mellitus o condiciones que asocian **alto riesgo vascular** (ictus, infarto de miocardio, insuficiencia renal o proteinuria), **las cifras de presión arterial deben ser lo más cercanas posible a 130/80 mmHg.**



Inicio de tratamiento de la HTA¹³



29

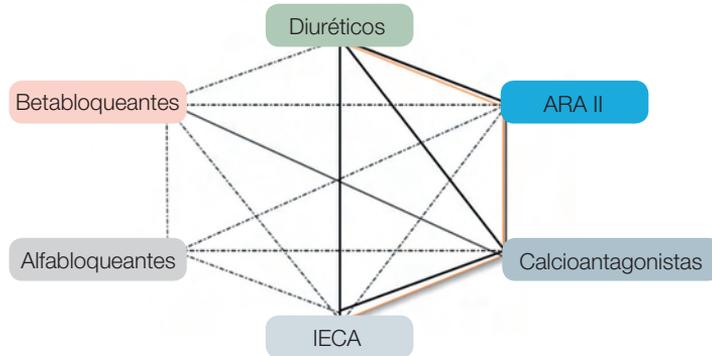
DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; RCV: riesgo cardiovascular.

- Elaborado a partir de: Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27(11):2121-58.

HIPERTENSIÓN EN VIH



Combinaciones de fármacos preferidas para el tratamiento de la HTA^{12,13}



El cuadro representa las posibles combinaciones de fármacos antihipertensivos¹.

Siempre que sea posible, se recomendará el uso de dosis fijas en combinación, porque la simplificación del tratamiento mejora la adherencia. Los beneficios de las siguientes combinaciones de antihipertensivos se han documentado en ensayos clínicos y deben recomendarse preferentemente: IECA/diuréticos, ARA II/diuréticos, calcioantagonistas/diuréticos e IECA/calcioantagonistas. La combinación de ARA II y calcioantagonistas parece razonable y efectiva².

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Elaborado a partir de:

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; for 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. Eur Heart J 2007;28:1462-536.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009;18(6):308-47.



Inicio de tratamiento de la HTA (I)^{12,13}

Tratamiento de primera línea		
Hábitos de vida modificables	<p>Disminuir el contenido de sal y el consumo de alcohol en la dieta</p> <p>Dieta rica en frutas y verduras</p> <p>Práctica de ejercicio físico de intensidad aeróbica adaptado a cada persona</p> <p>Disminución de peso</p>	
Tratamiento farmacológico	Según la guía de manejo de la HTA de la ESH, cualquier familia de antihipertensivos puede ser utilizada como primera línea de tratamiento	
	Grupos	Indicación específica
	Diuréticos	Primera opción si no existe otra indicación específica, sobre todo en ancianos, en hipertensión sistólica aislada y en raza negra
	Betabloqueantes	Primera opción en tratamiento posinfarto, fibrilación auricular o ICC
	IECA	Puede elegirse como primera opción en cualquier paciente, especialmente en DM y/o proteinuria
	ARA II	Puede elegirse en pacientes con DM y/o proteinuria
	Calcioantagonistas	Puede elegirse en diabetes y en pacientes con alto riesgo coronario. No dihidropiridínicos en fibrilación auricular
	Inhibidores de la aldosterona	Puede elegirse en tratamiento posinfarto y en ICC
Alfabloqueantes	Hiperplasia benigna de próstata	

31

Elaborado a partir de:

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; for 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. Eur Heart J 2007;28:1462-536.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009;18(6):308-47.

HIPERTENSIÓN EN VIH



Inicio de tratamiento de la HTA (II)¹³

Tratamiento farmacológico	Grupos	No indicación específica
	Diuréticos	Enfermedad renal crónica Tratamiento posinfarto
	Betabloqueantes	Enfermedad renal crónica ACVA recurrente
	IECA	
	ARA II	ACVA recurrente Tratamiento posinfarto
	Calcioantagonistas	ACVA recurrente Enfermedad renal crónica Tratamiento posinfarto ICC
	Inhibidores de la aldosterona	Enfermedad renal crónica ACVA recurrente
	Alfabloqueantes	No tiene indicación específica en primera línea

ACVA: accidente cerebrovascular; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

- Modificado de: Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009;18(6):308-47.

Interacciones farmacológicas entre el Tratamiento Antirretroviral y los Fármacos Antihipertensivos (I)

Interacciones farmacológicas	DIURÉTICOS			BETABLOQ			IECA			CA					ARA II				INH ALD	ALFABL	
	Torasemida	Furosemida	Otros	Atenolol	Carvedilol	Otros	Enalapril	Captopril	Otros	Diltiazem	Nicardipino	Verapamilo	Lercanidipino	Otros	Irbesartán	Valsartán/ Candesartán (2C9)	Losartán (3A4)	Otros	Espirinolactona	Doxazosina	
ATV/r																					
DRV/r																					
FSV/r																					
LPV/R																					
EFV																					
ETV																					
NVP																					

- La administración conjunta está contraindicada.
- Interacción potencial que puede requerir ajuste de dosis.
- Interacción potencial de intensidad débil.



Interacciones farmacológicas entre el Tratamiento Antirretroviral y los Fármacos Antihipertensivos (II)

Interacciones farmacológicas	DIURÉTICOS			BETABLOQ			IECA			CA				ARA II				INH ALD	ALFABL	
	Torasecida	Furosemina	Otros	Atenolol	Carvedilol	Otros	Enalapril	Captopril	Otros	Diltiazem	Nicardipino	Verapamilo	Lercanidipino	Otros	Irbesartán	Valsartán/ Candesartán (2C9)	Losartán (3A4)	Otros	Espironolactona	Doxazosina
RPV																				
TDF																				
FTC																				
3TC																				
ABC																				
AZT																				
MRV																				
RAL																				

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ALFABL: alfabloqueantes; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ATV/r: atazanavir potenciado con ritonavir; AZT: zidovudina; BETABLOQ: betabloqueantes; CA: calcioantagonistas; DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; FTC: emtricitabina; FSV/r: fosamprenavir; LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; INH ALD: inhibidores de la aldosterona; MRV: maraviroc; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir.

• Información adicional en: http://www.hiv-druginteractions.org/data/NewsItem/105_Treatment_Selectors_Apr2013.pdf.



Bibliografía

1. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17(8):1179-93.
2. European AIDS clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS version 6.1 november 2012. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelinesv6.1-2edition.pdf>. Último acceso: 18 de abril de 2013.
3. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013;4:1-9.
4. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12(7):F51-8.
5. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
6. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20(7):1019-26.
7. Baekken M, Os I, Stenehjem A, Sandvik L, Oektedalen O. Association between HIV infection and attenuated diurnal blood pressure rhythm in untreated hypertensive individuals. *HIV Med* 2009;10(1):44-52.
8. Hsue PY, Squires K, Bolger AF, Capill B, Mensah GA, Temesgen Z, et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation* 2008;118:e41-7.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
10. Llibre JM. Evaluación inicial de un nuevo diagnóstico de infección por el VIH. *Medicine* 2010;10(59):4107e1-e3.
11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; for 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. *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
13. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.







Prevención Primaria en Paciente con Infección por VIH



37





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Prevención primaria de la Enfermedad Vascolar en pacientes con Infección por VIH¹⁻³

- ✦ Objetivo compuesto de infarto de miocardio, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular:
 - Infectados sin TAR frente a no infectados: **RR 1,61** (IC 95 %: 1,43-1,81).
 - Infectados con TAR frente a no infectados: **RR 2** (IC 95 %: 1,7-2,37).
- ✦ No todo el aumento del riesgo de eventos isquémicos se explica por los factores de riesgo clásicos ni por la mayor prevalencia de estos en este grupo de población.
- ✦ En algunas series, **segunda causa de mortalidad** en la población infectada por el VIH, y la que **menos ha disminuido** en los últimos diez años.
- ✦ El envejecimiento de las cohortes llevará a un aumento de los eventos isquémicos, al igual que en la población general.
- ✦ Antes de indicar cualquier medicación de esfera cardiovascular en pacientes que siguen TAR: **comprobar interacciones**.

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Escalas de Riesgo⁴

- ✦ Evaluar anualmente el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años (RV10) utilizando ecuación de Framingham (disponible en: www.cphiv.dk/tools.aspx).
- ✦ Clasificar al paciente en riesgo bajo (< 10 %), riesgo intermedio (10-20 %), riesgo elevado (> 20 %).
- ✦ Otras escalas:
 - SCORE: la más usada en nuestro medio en pacientes no infectados.
 - No se ha validado en pacientes con infección por VIH.
 - Estima el riesgo de enfermedad cardiovascular mortal a 10 años.
 - Ecuación de la cohorte D:A:D:
 - A partir de los datos generados por la cohorte D:A:D, disponible en www.cphiv.dk/TOOLS/DADRiskEquations/tabid/437/Default.aspx.
 - Estima riesgo de evento coronario a 5 años.
 - Incluye uso acumulado de indinavir y lopinavir, y uso actual de indinavir, lopinavir y abacavir.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Estilo de vida⁴

Recomendar cambios en el estilo de vida y la dieta a todos los pacientes:

- 2,5-5 horas semanales de ejercicio físico moderado o 1-2,5 horas semanales de ejercicio intenso.
- < 5 g de sal diarios.
- 2-3 piezas de fruta diarias.
- Evitar grasas saturadas y ácidos grasos *trans*.
- 200 g de vegetales diarios, 30-45 g de fibra al día.
- Pescado al menos dos veces por semana.
- Limitar el consumo de alcohol a 10 g diarios en las mujeres y 20 g diarios en los varones.



Cambios en el Tratamiento Antirretroviral (I)⁵⁻¹⁰

Si RV10 > 20 %, ser proactivos en el cambio del TAR siempre que sea posible:

- ✦ Valorar sustitución de ABC, d4T o AZT por TDF: mejoría del perfil lipídico.
- ✦ Valorar sustitución de IP-rtv por ITINAN, ATV-rtv, RTG o ATV en casos seleccionados:
 - NVP produce aumento del colesterol HDL y la ratio CT/colesterol HDL en pacientes *naïve*.
 - ATV-rtv en simplificación de IP-rtv ha demostrado disminuir el CT, los TG y la ratio CT/colesterol HDL de pacientes infectados en tratamiento con IP-r. No se ha asociado la presencia de ictus o eventos isquémicos cardíacos (D:A:D).
 - RTG en simplificación de IP-r, ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado disminuir de forma significativa el CT, los TG, el colesterol LDL y la ratio CT/colesterol HDL.
 - En la cohorte D:A:D se han implicado con una mayor tasa de incidencia de eventos isquémicos ABC, ddl, LPV-rtv, IDV-rtv.
 - En una cohorte francesa se ha implicado a fAPV-rtv en la aparición de eventos isquémicos miocárdicos.
 - Un metaanálisis de la FDA no ha encontrado asociación con el uso reciente de ABC y eventos isquémicos miocárdicos.

41

Antes de iniciarlo, habría que realizar una evaluación del RCV y elegir el mejor metabólicamente hablando o el más neutro desde el punto de vista metabólico.

PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH



Cambios en el Tratamiento Antirretroviral (II)⁵⁻¹⁰

- ✦ MRV se ha asociado a presencia de hipotensión ortostática: precaución si se prescriben hipotensores, en ancianos o presencia de síncope.
- ✦ La eficacia de las estatinas y los fibratos es menor en pacientes infectados en comparación con los no infectados: contemplar la simplificación del TAR como una estrategia más de disminución del RV10.

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; ATV-rtv: atazanavir potenciado con ritonavir; AZT: zidovudina; CT: colesterol total; d4T: estavudina; ddl: didanosina; fAPV-rtv: fosamprenavir potenciado con ritonavir; FDA: Food and Drug Administration; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDV-rtv: indinavir potenciado con ritonavir; IP-r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; IP-rtv: inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPV-rtv: lopinavir potenciado con ritonavir; MRV: maraviroc; NVP: nevirapina; RTG: raltegravir; RV10: riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años según la ecuación de Framingham; TAR: tratamiento antirretroviral; TDF: tenofovir; TG: triglicéridos.



Tabaquismo¹⁰⁻¹³

- ✦ Combatir siempre: el abandono del consumo disminuye en un 50 % el RV10, principal causa de mortalidad prevenible.
- ✦ Considerar el tabaquismo una enfermedad crónica: interesa conseguir períodos libres de consumo, no culpabilizar en las recaídas.
- ✦ Consejo terapéutico breve e intento motu proprio del paciente: 5 % abstinentes al año.
- ✦ Aconsejar abandono del tabaco de forma breve y concisa siempre.
- ✦ Farmacoterapia (OR frente a placebo): nicotina: OR 1,66; bupropión: OR 2,06; vareniclina: OR 3,22.
- ✦ Bupropión interacciona con IP e ITINAN.
- ✦ Bupropión y vareniclina pueden presentar efectos sobre SNC, incluido el suicidio: especial vigilancia a síntomas depresivos.
- ✦ Eficacia global de la farmacoterapia al año: 20-25 % abstinentes.

IP: inhibidores de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; OR: odds ratio; RV10: riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años según la ecuación de Framingham; SNC: sistema nervioso central.





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Presión Arterial, Antiagregación Primaria y Diabetes^{14,15}

Presión arterial

- Objetivo general: < 140/90 mmHg.
- Si diabetes, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica o proteinuria: 130/80 mmHg.

Antiagregación primaria y diabetes

- Baja incidencia de uso en población infectada, a pesar de indicación.
- Iniciar AAS 100 si RV10 \geq 20 % y edad \geq 50 años o evento vascular.

Diabetes

- Mayor prevalencia de síndrome metabólico que los no infectados, en torno al doble.
- AZT, d4T y ddl se han relacionado con la aparición de DM; NVP se ha asociado con efecto protector.
- Para diagnóstico y tratamiento, ver sección 4.

AAS: ácido acetilsalicílico; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ddl: didanosina; DM: diabetes mellitus; NVP: nevirapina; RV10: riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años según la ecuación de Framingham.



Dislipemia (I)^{4,15-18}

- ❖ Si: DM2 o evento vascular-enfermedad subclínica o RV10 $\geq 20\%$, objetivo de colesterol LDL ≤ 100 mg/dl (115 mg/dl según la EACS como objetivo estándar).
- ❖ Factores de riesgo que modifican los objetivos en prevención primaria:
 - Tabaquismo.
 - Hipertensión arterial.
 - Colesterol HDL < 40 mg/dl.
 - Historia familiar de enfermedad coronaria temprana (familiares de primer grado varones ≤ 55 años, mujeres ≤ 65 años).
 - Edad (varones ≥ 45 años, mujeres ≥ 55 años).
 - Los niveles de colesterol HDL cuentan como un factor de riesgo «negativo» y se resta a efectos de conteaje de factores de riesgo.
- ❖ RV10 bajo-intermedio, pero al menos dos factores de riesgo más, objetivo de colesterol LDL ≤ 130 mg/dl.
- ❖ RV10 bajo-intermedio, y uno o ningún otro factor de riesgo, objetivo de colesterol LDL ≤ 160 mg/dl.
- ❖ Estatinas e IP:
 - Contraindicadas: simvastatina y lovastatina.
 - Límite de dosis:
 - Atorvastatina 20 mg/día con DRV-rtv, fAPV-rtv, evitar su uso con LPV-rtv.
 - Rosuvastatina 10 mg/día con ATV-rtv y LPV-rtv.
 - Sin limitación: pravastatina, pitavastatina.

Elaborado a partir de:

- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-818.
- European AIDS clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS version 6.1 november 2012. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelinesv6.1-2edition.pdf>. Último acceso: 18 de abril de 2013.

45

PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH



MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Dislipemia (II)^{4,15-18}

• Hipertrigliceridemia:

- Valorar siempre como primer paso el cambio del TAR (ver páginas 41 y 42): se pueden conseguir disminuciones de hasta el 20 % de los niveles basales.
- Valorar:
 - Exceso de peso.
 - Inactividad física.
 - Tabaquismo.
 - Dieta rica en carbohidratos.
 - Consumo excesivo de alcohol.
- Clasificar los niveles de triglicéridos en altos (200-499 mg/dl) o muy altos (≥ 500 mg/dl).
- Por encima de 500 mg/dl: prevención de pancreatitis aguda.
 - Dieta muy pobre en grasas (< 15 %).
 - Bajar peso, incrementar actividad física.
 - Uso de fibratos.
- Entre 200 y 499 mg/dl: el objetivo primario de tratamiento es el colesterol no HDL (colesterol total-colesterol HDL).
 - Considerar objetivo los niveles de colesterol LDL más 30 mg/dl según RV10 y número de factores de riesgo como previamente.

ATV-rtv: atazanavir potenciado con ritonavir; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DRV-rtv: darunavir potenciado con ritonavir; EACS: European AIDS Clinical Society; fAPV-rtv: fosamprenavir potenciado con ritonavir; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IP: inhibidores de la proteasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPV-rtv: lopinavir potenciado con ritonavir; RV10: riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años según la ecuación de Framingham; TAR: tratamiento antirretroviral.



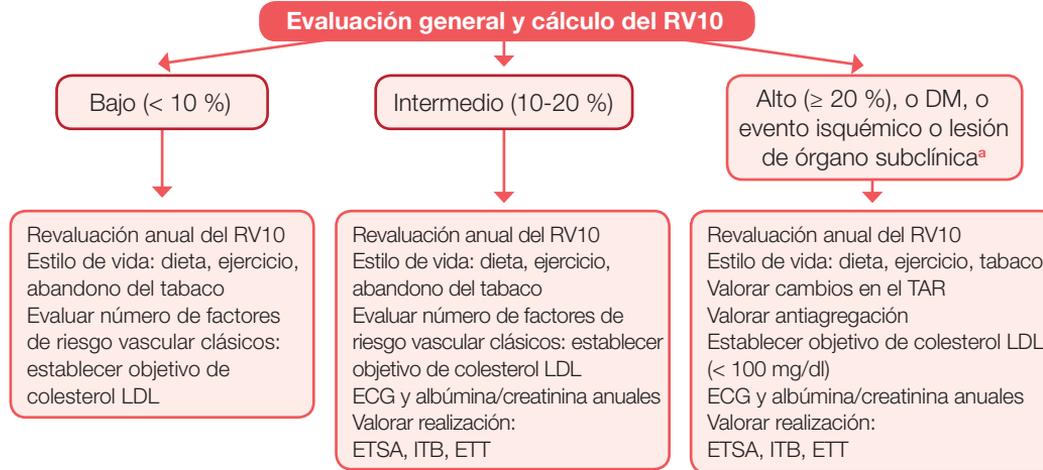
Evaluación General (I)

En cada visita se debería realizar:

- Toma de presión arterial.
- Medición de perímetro de cintura y cadera.
- Peso y talla: cálculo del índice de masa corporal.
- Al menos de forma semestral:
 - Determinación de glucemia y perfil lipídico con 12 horas de ayuno.
 - Determinación de estimación del filtrado glomerular.



Evaluación General (II)



^a Lesión subclínica de órgano: presencia de microalbuminuria, aumento del grosor íntima-media, hipertrofia ventricular izquierda o áreas de aquinesia-disquinesia miocárdica, ITB < 0,9 o > 1,4.

DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; ETSa: eco-Doppler de troncos supraaórticos; ETT: ecocardiograma transtorácico; ITB: índice tobillo-brazo; LDL: lipoproteínas de baja densidad; RV10: riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años según la ecuación de Framingham; TAR: tratamiento antirretroviral.



Necesidad de Pruebas Complementarias en la Evaluación del Riesgo Vascular en población con Infección por VIH

- No son necesarias si el RV10 es bajo.
- Diferentes series han mostrado una asociación independiente del VIH con mayor grosor íntima-media, mayor masa ventricular izquierda y mayor afectación de índice tobillo-brazo.
- Se pueden considerar en pacientes con RV10 intermedio, con vistas a evaluar si pasan a riesgo alto por presencia de enfermedad subclínica. En este contexto, considerar según recursos:
 - Eco-Doppler de troncos supraaórticos: determinación de grosor íntima-media, distribución de placas de ateroma, presencia de estenosis.
 - Ecocardiograma transtorácico: en pacientes con HTA.
 - Índice tobillo-brazo.

HTA: hipertensión arterial; RV10: riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años según la ecuación de Framingham; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Bibliografía

1. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;13:453-68.
 2. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013;173(8):614-22.
 3. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, et Al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010;24:1537-48.
 4. European AIDS clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS version 6.1 november 2012. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelinesv6.1-2edition.pdf>. Último acceso: 18 de abril de 2013.
 5. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371(9622):1417-26.
 6. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011;25(16):1993-2004.
 7. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, et al.; ATAZIP Study Group. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(1):29-36.
 8. Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutiérrez F, Saumoy M, Antela A, et al.; SPIRAL Study Group. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24(11):1697-707.
 9. Silverberg MJ, Leyden W, Hurley L, Go AS, Quesenberry CP Jr, Klein D, et al. Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection. *Ann Intern Med* 2009;150(5):301-9.
 10. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Ramos Pinedo A, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, De Granda Orive JI, et al. [Recommendations for pharmacological tobacco cessation treatments: proposals for financing]. *Arch Bronconeumol* 2008;44(4):213-9.
-



Bibliografía

11. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Treating Clinical Guideline on Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Disponible en: www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf. Último acceso: 18 de abril de 2013.
12. White AR, Rampes H, Ernst E. Acupuncture for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000009.
13. Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnes J, Ernst E. Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001008.
14. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:426-31.
15. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
16. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
17. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
18. FDA Drug Safety Communication: Interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm>. Último acceso: 5 de abril de 2013.







Diabetes Mellitus en VIH



MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Introducción. Alteraciones del metabolismo Hidrocarbonado e Infección por VIH^{1,2}

Incidencia y prevalencia

- ✎ Riesgo más elevado incluso sin TAR, sobre todo si:
 - Coinfección por VHC.
 - Lipodistrofia.
 - Déficit de vitamina D.
- ✎ Prevalencia elevada, sobre todo en pacientes con tratamiento antirretroviral:
 - 17-46 % globalmente según las cohortes.
 - 6 % diabetes mellitus franca.
- ✎ Incidencia superior a la de la población no infectada:
 - 5-1 % nuevos diagnósticos de diabetes mellitus.
 - Cohorte MACS: 4 veces superior en varones con VIH frente a no, incluso tras ajuste por edad e IMC.
- ✎ Resistencia a la insulina:
 - 23 % de los pacientes con TAR (*clamp* hiperinsulinémico euglucémico).

IMC: índice de masa corporal; MACS: Multicenter AIDS Cohort Study; TAR: tratamiento antirretroviral; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Etiología

• Multifactorial:

- Factores dependientes del paciente (como en la población general): edad, IMC e historia familiar.
- Fármacos antirretrovirales:
 - Inhibidores de la proteasa: algunos inducen resistencia a la insulina y disfunción de célula beta; no los de última generación. El más implicado es el lopinavir/ritonavir.
 - Análogos timidínicos (estavudina y zidovudina): resistencia a la insulina.
 - Acción sobre la distribución de grasa corporal: lipodistrofia (lipoatrofia y lipohipertrofia).
- Otros fármacos: corticoides, pentamidina parenteral, etc.
- Infección por VIH probablemente:
 - Factores relacionados más recientemente: niveles de testosterona libre y SHBG.
 - Niveles de vitamina D.
 - Hiposecreción de adiponectinas.
 - ¿Inflamación?

IMC: índice de masa corporal; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Antirretrovirales y acción sobre la grasa y las alteraciones metabólicas³⁻⁵

	Molécula	Lipoatrofia	Lipohipertrofia	Dislipemia	Insulinresistencia
NRTI	d4T	+++	++	++	++
	AZT	++	+	+	++
	ddl	+/-	+/-	+	+
NNRTI	EFV	+/-	+/-	++ (HDL)	+
	NVP	0	0	+(HDL)	0
IP	RTN	+/-	+	+++	++
	IDV	+/-	+	+	+++
	LPV	+/-	+	++	++
	FOSAPV	+/-	+	+	+/-
	SQV	+/-	+	+/-	+/-
	ATV	0	++	+/-	0
	DRN	0	+	+/-	+/-

Adaptado de Debarle et al. 2010.

ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; ddl: didanosina; DRN: darunavir; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; FOSAPV: fosamprenavir; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDV: indinavir; IP: inhibidores de la proteasa; LPV: lopinavir; NNRTI: análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa; NRTI: análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa; NVP: nevirapina; RTN: ritonavir; SQV: saquinavir.



Screening. Diagnóstico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (I)⁶⁻⁸

- ✦ ¿Cuándo realizar el *screening* de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado?
 - Antes del inicio del TAR.
 - De 3 a 6 meses después de iniciar el TAR.
 - Cada 6-12 meses después, según los factores de riesgo del paciente: historia familiar, coinfección por VHC y/o lipodistrofia.
- ✦ Criterios diagnósticos de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (criterios ADA 2013).

Clasificación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado	Glucosa (mg/dl)
Riesgo elevado de diabetes: Glucosa en ayunas HbA1c* Intolerancia hidrocarbonada (por SOG, determinación de glucemia a las 2 horas)	100-125 mg/dl 5,7-6,4 % 140-199 mg/dl





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Screening. Diagnóstico de las Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado (II)⁶⁻⁸

Clasificación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado	Glucosa (mg/dl)
Diabetes (uno o más de los siguientes): HbA1c*	≥ 6,5 %
Glucosa en ayunas	≥ 126 mg/dl
Determinación casual de glucemia (con síntomas de hiperglucemia como poliuria, polidipsia, pérdida de peso)	≥ 200 mg/dl
SOG, determinación de glucosa a las 2 horas	≥ 200 mg/dl

58

*Niveles de HbA1c ≥ 6,5 %, confirmados en dos ocasiones. Aunque con limitaciones en pacientes con VIH, puede infraestimar la exposición de glucosa en un 10-15 % de los pacientes, o en otro estudio 30 mg/dl.

Factores de riesgo identificados: mayor VCM, tratamiento con análogos de nucleósidos (NRTI), sobre todo abacavir. De elección: niveles de glucosa en ayunas y como confirmación utilizar la SOG cuando los pacientes presentan cifras de glucosa cercanas a 126 mg/dl o presentan riesgo alto de diabetes mellitus.

ADA: American Diabetes Association; HbA1c: hemoglobina glucosilada; NRTI: análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa; SOG: sobrecarga oral de glucosa; TAR: tratamiento antirretroviral; VCM: volumen corpuscular medio; VHC: virus de la hepatitis C.





Tratamiento y Monitorización de las Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado^{9,10}

Estilo de vida

Pérdida de peso con dieta baja en grasas y azúcares sencillos, junto con ejercicio-actividad física diaria.

Cambio de tratamiento antirretroviral

Solo si existe una relación temporal clara entre el inicio del tratamiento antirretroviral y el deterioro del metabolismo hidrocarbonado, siempre que no se pierda la eficacia virológica. No se ha observado beneficio claro similar a lo que sucede en la dislipemia.

- Cambio de IP a otro IP (atazanavir con ritonavir o sin él ajustando dosis) a un NNRTI (nevirapina o rilpivirina) o a raltegravir.
- Cambio de análogo de timidina por tenofovir o abacavir.

IP: inhibidores de la proteasa; NNRTI: análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa.



Tratamiento Farmacológico (I)^{9,10}

En general, se sigue el consenso de las **Asociaciones Americana y Europea de Diabetes**:

Comer sano, controlar el peso y realizar actividad física

Tratamiento farmacológico inicial: monoterapia

Eficacia (HbA1c)
Hipoglucemia
Peso
Efectos adversos
Costo

Metformina

Alta
Bajo riesgo
Neutro/pérdida
Gastrointestinales/acidosis láctica
Bajo

A los tres meses, si no se consigue llegar al objetivo personalizado de HbA1c, combinar dos fármacos. (El orden de aparición del 2.º fármaco no indica preferencia por ningún fármaco)

Terapia combinada: dos fármacos

Eficacia (↓ HbA1c)
Hipoglucemia
Peso
Efectos adversos
Costo

Metformina + sulfonilurea

Alta
Riesgo moderado
Aumento
Hipoglucemia
Bajo

Metformina + tiazolidinadonas

Alta
Riesgo bajo
Aumento
Edema, IC, riesgo de fractura
Alto

Metformina + IDPP4

Intermedia
Riesgo bajo
Neutro
Raro
Alta

Metformina + agonista GLP1

Alta
Riesgo bajo
Pérdida
Gastrointestinal
Alto

Metformina + insulina (habitualmente basal)

La más alta
Riesgo alto
Aumento
Hipoglucemia
Variable

Elaborado a partir de:

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
- European AIDS clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS version 6.1 november 2012. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelinesv6.1-2edition.pdf>. Último acceso: 18 de abril de 2013.



Tratamiento Farmacológico (II)^{9,10}

A los tres meses, si no se consigue llegar al objetivo personalizado de HbA1c, combinar un tercer fármaco. (El orden de aparición del 3.º fármaco no indica preferencia por ningún fármaco)

Terapia combinada: tres fármacos	Metformina + sulfonilurea +	Metformina+ tiazolidinadonas +	Metformina + IDPP4 +	Metformina + agonista GLP1+	Metformina + insulina (habitualmente basal) +
	TZD o IDPP4 o agonista GLP-1 o insulina	SU o IDPP4 o agonista GLP-1 o insulina	SU o TZD o insulina	SU o TZD o insulina	TZD o IDPP4 o agonista GLP-1

Si con la terapia combinada que incluye insulina basal no se ha conseguido alcanzar el objetivo individual de HbA1c tras 3-6 meses, proceder ya a una estrategia más compleja, habitualmente en combinación con uno o dos agentes diferentes a la insulina

Estrategias más complejas con insulina

Insulina, múltiples dosis diarias

61

Elaborado a partir de:

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35(6):1364-79.
- European AIDS clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS version 6.1 november 2012. Disponible en: <http://www.europeanaidscouncilsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelinesv6.1-2edition.pdf>. Último acceso: 18 de abril de 2013.

DIABETES MELLITUS EN VIH



MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Tratamiento farmacológico (III)^{9,10}

Las **recomendaciones específicas para tratamiento de la DM en el paciente con VIH son las publicadas por la European AIDS Clinical Society en 2012:**

- Tratamiento farmacológico si la modificación del estilo de vida no es suficiente.
- Tratamiento de elección: metformina.
 - Dosis de 500-750 mg una vez al día y aumentar hasta 2-3 g/día en 4-6 semanas.
 - Puede empeorar la lipoatrofia.
- Alternativo: sulfonilureas.
 - Si no sobrepeso y glucemia alta.
 - No ensayos clínicos con pacientes con VIH.
- Si HbA1c > 6,5-7 % con este tratamiento: combinación de dos fármacos orales (metformina/sulfonilureas/incretinas/exenatide).
- Si HbA1c > 6,5-7 %: remitir al especialista para insulinar.

GLP-1 incretinas: agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinadionas.

Elaborado a partir de:

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
- European AIDS clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS version 6.1 november 2012. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelinesv6.1-2edition.pdf>. Último acceso: 18 de abril de 2013.



Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus en pacientes con VIH. Datos disponibles^{11,12}

- ❖ **Metformina:** mejora la resistencia a la insulina y produce pérdida de peso tras tres meses de tratamiento, sobre todo en pacientes con lipodistrofia e hiperinsulinemia basal. En algunos estudios se observa una mayor pérdida de grasa periférica. Se recomienda no utilizarla en pacientes con lipatrofia. Se asocia con hiperlactatemia, por lo que debe prescribirse con cuidado cuando se administra con NRTI, sobre todo análogos de timidina. La rilpivirina (un NNRTI) puede aumentar los niveles de metformina, por lo que el riesgo de hipoglucemias y efectos secundarios es mayor.
- ❖ **Tiazolidinadionas:** aumentan la sensibilidad a la insulina y el uso de glucosa, y disminuyen la producción de glucosa. Se han realizado pequeños estudios con pacientes con VIH y se ha observado mejoría en la sensibilidad a la insulina, sobre todo si se acompañan de ejercicio físico. El perfil metabólico de la pioglitazona es mejor que el de la rosiglitazona. Pueden tener toxicidades añadidas, como ganancia de peso, retención de líquidos, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, hepatotoxicidad y fracturas, lo que limita su uso.
- ❖ **Sulfonilureas, meglitinidas e incretinimiméticos:** experiencia limitada con incretinas (liraglutida, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) y exenatida.
No interacciones medicamentosas significativas, salvo la mencionada de rilpivirina y metformina.

NNRTI: análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa; NRTI: análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Manejo de los pacientes con VIH y Diabetes¹¹⁻¹³

- Objetivos de tratamiento: control de la glucosa (HbA1c < 6,5-7 % sin hipoglucemia, glucemia en ayunas entre 73-110 mg/dl).
- Perfil lipídico normal (colesterol LDL < 100 mg/dl y < 70 mg/dl si riesgo cardiovascular alto añadido) y presión arterial < 130/80 mmHg.
- Considerar la administración de ácido acetilsalicílico (100 mg al día) solo si existe riesgo cardiovascular elevado.
- *Screening* de nefropatía, polineuropatía y retinopatía como en pacientes con DM y sin VIH.
- Se recomienda consulta con el especialista.

64

DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glucosilada; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Monitorización de las complicaciones de la Diabetes (I)^{9,10}

Test	En el diagnóstico	6-12 meses	
Valoración oftalmológica	X	X	
Microalbuminuria (cociente albúmina creatinina en orina reciente)	X	X	IECA o ARA II si se confirma en al menos dos de tres ocasiones en un plazo de 3-6 meses (fuera de indicación)
Examen de los pies	X	X	Inspección, pulsos y sensibilidad
Presión arterial	X	X	En cada visita o con mayor frecuencia según los pacientes





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Monitorización de las complicaciones de la diabetes (II)^{9,10}

Test	En el diagnóstico	6-12 meses	
66 Lípidos en ayunas	X	X	Frecuencia de monitorización variable según los pacientes Objetivos: colesterol LDL < 100 mg/dl en pacientes con DM o < 70 mg/dl en pacientes de alto riesgo Estatinas independientemente de las cifras de LDL, si historia de IAM o edad > 40 años con ≥ un factor de riesgo cardiovascular

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; LDL: lipoproteínas de baja densidad.



Resumen del Manejo de las Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado en los pacientes con Infección por VIH (I)^{9,10}

- ✎ Diagnóstico del tipo de alteración del metabolismo.
- ✎ Análisis de los factores de riesgo: infección por VIH, ritonavir e IP/r (los de primera generación), estavudina, zidovudina, coinfección por VHC, obesidad, historia familiar, mayor edad.
- ✎ Manejo:
 - Estilo de vida: dieta y ejercicio.
 - Cambio de tratamiento antirretroviral: plantear cambio de IP/r a atazanavir, NNRTI o raltegravir en pacientes con carga viral indetectable y sin fracasos previos.
 - Tratamiento farmacológico:
 - Metformina: puede mejorar la resistencia a la insulina y hacer perder peso: vigilar hiperlactatemia.
 - Tiazolidinonas: mejoran la resistencia a la insulina, pero se asocian con ganancia de peso, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, hepatotoxicidad. Usar solo como fármaco alternativo. Pioglitazona, mejor perfil de seguridad.
 - Sulfonilureas/meglitinidas: no acción sobre la resistencia a la insulina y pueden producir hipoglucemia. Reservar solo para DM franca.
 - Fármacos IDPP4 y agonistas de GLP-1.
 - Insulina: usar solo si la terapia oral no es suficiente para controlar la glucemia.

DM: diabetes mellitus; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IP/r: inhibidor de proteasa/ritonavir; NNRTI: análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Resumen del Manejo de las Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado en los pacientes con Infección por VIH (II)^{9,10}

- Monitorización y prevención:
 - Antes del TAR: estratificar el riesgo cardiovascular, revisar la historia familiar, el tratamiento farmacológico y determinar el IMC. Realizar glucemia en ayunas. Valorar realizar SOG en pacientes de alto riesgo.
 - Durante el TAR: glucosa en ayunas cada 6-12 meses, sobre todo si el tratamiento contiene IP/r o los pacientes tienen un perfil de alto riesgo (en este caso, plantear cada 3 meses durante el primer año). Realizar siempre consejo de dieta y ejercicio, independientemente del nivel de glucosa y de riesgo.

68

IMC: índice de masa corporal; IP/r: inhibidores de la proteasa potenciados con ritanovir; SOG: sobrecarga oral de glucosa; TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Bibliografía

1. Paik IJ, Kolder DP. The prevalence of diabetes mellitus in treated HIV infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(3):469-78.
2. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the Multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1179-84.
3. D:A:D Study group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356(17):1723-35.
4. Brown TT. The effects of HIV-1 infection on endocrine organs. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(3):403-13.
5. Gutierrez AD, Balasubramanyam A. Dysregulation of glucose metabolism in HIV patients: epidemiology, mechanisms and management. *Endocrine* 2012;41(1):1-10.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S62-9.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 2012;33 Suppl 1:S11-61.
8. Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* 2009;32(9):1591-3.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
10. European AIDS clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. EACS version 6.1 november 2012. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelinesv6.1-2edition.pdf>. Último acceso: 18 de abril de 2013.
11. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy síndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:472-7.
12. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, op't Roodt J, Joven J, Rabelink TJ, et al. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:337-46.
13. ADA. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;34 Suppl 1:S62-9.







Prevención Secundaria en Pacientes con Infección por VIH





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Prevención Secundaria en Pacientes con Infección por VIH

- Se siguen las mismas recomendaciones que en pacientes sin infección por VIH. No hay recomendaciones específicas.
- Se entiende por prevención secundaria la que se realiza una vez el paciente ha presentado ya un evento vascular.
- En general, los objetivos que se han de conseguir son:
 - Dejar de fumar.
 - Dieta equilibrada.
 - Realizar un ejercicio físico regular.
 - IMC < 25 kg/m².
 - Perímetro abdominal < 94 cm en varones y < 80 cm en mujeres.
 - PA < 140/90 mmHg.
 - Colesterol total < 175 mg/dl; colesterol LDL < 70 mg/dl.
 - En pacientes con DM tipo 2: HbA1c < 7 %.
- Estos son los objetivos generales de cualquier prevención, que se deben intensificar en los pacientes con un evento vascular previo.
- El abordaje debe ser multidisciplinar e integrar acciones educativas para llevar un estilo de vida saludable, médicas, entrenamiento para realizar ejercicio físico adecuado y manejar de forma adecuada el estrés, así como consejo sobre aspectos psicosociales.

DM: diabetes mellitus; HbA1C: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Dieta y Estilo de Vida Saludable¹

- Debe consumirse la energía necesaria para tener un peso saludable: $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$.
- Si la dieta es equilibrada, no se precisan suplementos vitamínicos ni dietéticos (suplementar con aceite de oliva virgen o nueces [Estudio Predimed]).
- Composición de la dieta:
 - Grasas saturadas $< 10 \%$ del total de la energía ingerida, lo que se consigue al sustituirlas por ácidos grasos poliinsaturados.
 - Ácidos grasos *trans* no recomendables: tomar la menor cantidad posible.
 - $< 5 \text{ g}$ de sal por día.
 - $30\text{-}45 \text{ g}$ de fibra por día.
 - 200 g de fruta al día.
 - 200 g de vegetales al día.
 - Pescado al menos dos veces a la semana.
 - Consumo de alcohol un máximo de 20 g al día para los varones (2 vasos) y 10 g al día para las mujeres (1 vaso).

IMC: índice de masa corporal.





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Ejercicio Físico y Control del Peso

Ejercicio físico y control del peso

- Los pacientes con antecedente de cardiopatía deben realizar un ejercicio aeróbico de intensidad moderada-vigorosa ≥ 3 días a la semana con una duración de al menos 30 minutos.
- Las personas previamente sedentarias deben iniciar el ejercicio de forma muy gradual y con un plan de entrenamiento progresivo.

Ejercicio físico y control del peso

- La reducción del peso en pacientes con sobrepeso y obesidad es fundamental y se asocia con efectos favorables sobre la presión arterial y la dislipemia, lo que mejora el riesgo cardiovascular de forma significativa.
- Los efectos potencialmente adversos del incremento de peso son:
 - Incremento de la resistencia a la insulina.
 - Aumento de la presión arterial.
 - Incremento de la inflamación sistémica y un estado protrombótico.
 - Albuminuria.
 - Dislipemia (elevación del colesterol total, del colesterol LDL, del colesterol no HDL, de los triglicéridos, de la apolipoproteína B y de las partículas LDL pequeñas y densas, así como descenso del colesterol HDL y de la apolipoproteína A).
 - Alteraciones cardiovasculares y cerebrovasculares (disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, ictus, etc.).

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.



Recomendaciones sobre la Presión Arterial²

- Además de las recomendaciones higiénico-dietéticas ya mencionadas, los pacientes hipertensos con enfermedad vascular establecida o diabetes mellitus deben llevar:
 - Una estatina en su tratamiento.
 - Un antiagregante plaquetario como aspirina en dosis bajas.
- Ver páginas 31 y 32.



MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Recomendaciones sobre la Diabetes Mellitus^{2,3}

- En general, se deben evitar las hipoglucemias.
- Los objetivos de presión arterial son $< 140/80$ mmHg (**según la American Diabetes Association 2013, sin razonar la evidencia de la que se dispone para recomendar estos objetivos**) o $< 140/85$ mmHg según la **European Society of Hypertension**.
- Los objetivos de colesterol LDL: < 70 mg/dl, y se recomiendan dosis altas de estatinas o combinación con ezetimibe.
- Se recomiendan antiagregantes plaquetarios **siempre en prevención secundaria**.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Elaborado a partir de:

- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-818.



Recomendaciones sobre el Manejo de la Hiperlipemia

- ✦ Los objetivos del tratamiento son muy estrictos:
 - Pacientes con evento coronario **o enfermedad vascular**: colesterol LDL < 70 mg/dl.
 - Iniciar tratamiento con estatinas en dosis altas en el mismo hospital en caso de síndrome coronario agudo.
 - La isquemia arterial periférica o la enfermedad renal crónica son también situaciones consideradas como de riesgo similar al de un episodio coronario. Los objetivos de colesterol LDL son iguales.
- ✦ Las estrategias de intervención en función del riesgo cardiovascular y las cifras de colesterol LDL quedan reflejadas en la tabla de la página 78.
- ✦ Ver página 11.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.





MÓDULO 2. PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Tratamiento con fármacos antitrombóticos⁴

La recomendación varía según el tipo de evento y la situación del paciente:

- Los 12 primeros meses tras el SCA: doble antiagregación con un inhibidor del P2Y12 (plasugrel o ticagrelor) y aspirina, salvo que el riesgo de sangrado sea muy alto.
- La alternativa a plasugrel o ticagrelor es el clopidogrel (600 mg dosis de carga y 75 mg dosis diaria posterior).
- A partir de los 12 meses del SCA se recomienda aspirina como prevención secundaria.
- En pacientes con AIT no cardioembólico o ictus no isquémico, se recomienda dipiridamol junto con aspirina o clopidogrel solo.
- Si hay intolerancia a dipiridamol o clopidogrel, la aspirina sola es suficiente.
- En pacientes con eventos cerebrales isquémicos no embólicos, la anticoagulación no se ha demostrado superior a la administración de aspirina y no está recomendada.

AIT: accidente isquémico transitorio; SCA: síndrome coronario agudo.

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635-701.



Bibliografía

1. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279-90.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.
3. ADA. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;34 Suppl 1:S62-9.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.







MÓDULO 3



PROTOSCOLOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente Oncológico

Autores:

Nieves Martell Claros

José A. García Donaire

Jesús Cebollada del Hoyo



LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA



Trabajando juntos por un mundo más sano





Título general de la obra: **Protocolos SEMI en Riesgo Cardiovascular**

Título del módulo 3: **Paciente Oncológico**

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI (04/2009 a 04/2013).

Servicio de Medicina Interna. ICMiD. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Autores:

Nieves Martell Claros

Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

José A. García Donaire

Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Jesús Cebollada del Hoyo

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

Obra patrocinada por Pfizer



Trabajando juntos por un mundo más sano

euromedice

Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª

08917 Badalona

euromedice@euromedice.net

www.euromedice.net

Depósito legal: B. 27976-2013

ISBN: 978-84-15134-18-3

Edición patrocinada por Pfizer

© Copyright 2013. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.





MÓDULO
3



PROTOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente Oncológico







MÓDULO 3



PROTOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente Oncológico

Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Oncológico	5
Hipertensión Arterial en el Paciente Oncológico	7
Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico	33





Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Oncológico



5





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Oncológico

- ✦ Clara relación entre los diversos FRCV y el cáncer.
- ✦ Importancia de llevar a cabo un abordaje preventivo cardiovascular para evitar complicaciones (estilos de vida y fármacos).
- ✦ Especial necesidad de controlar la PA y la dislipemia en el paciente oncológico a causa de la quimioterapia (mayor evidencia).

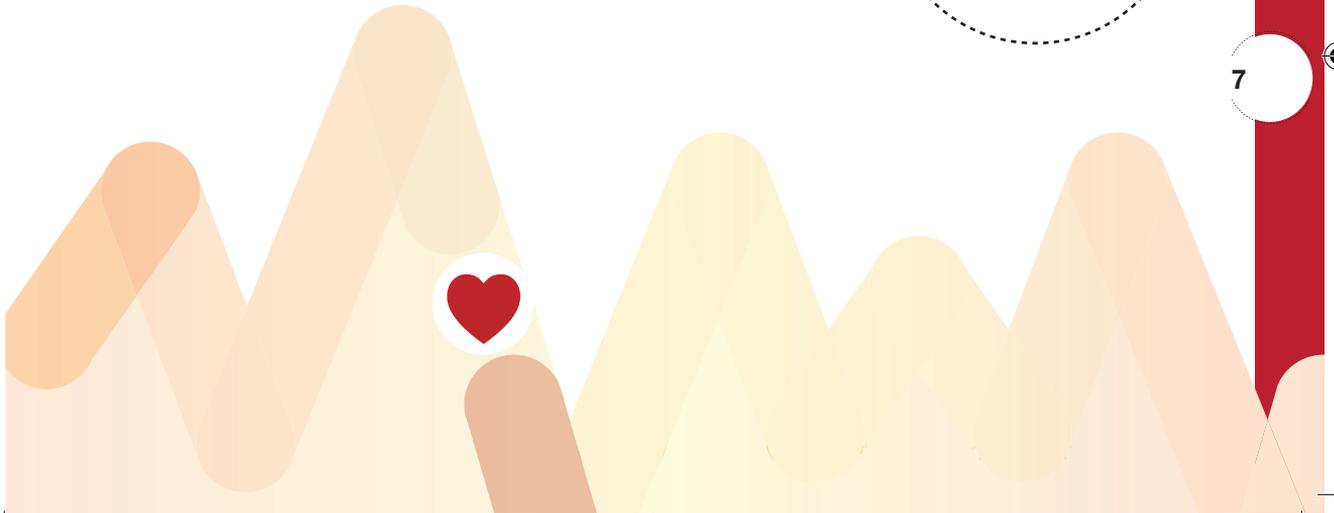
FRCV: factores de riesgo cardiovascular; PA: presión arterial.



Hipertensión Arterial en el Paciente Oncológico



7





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

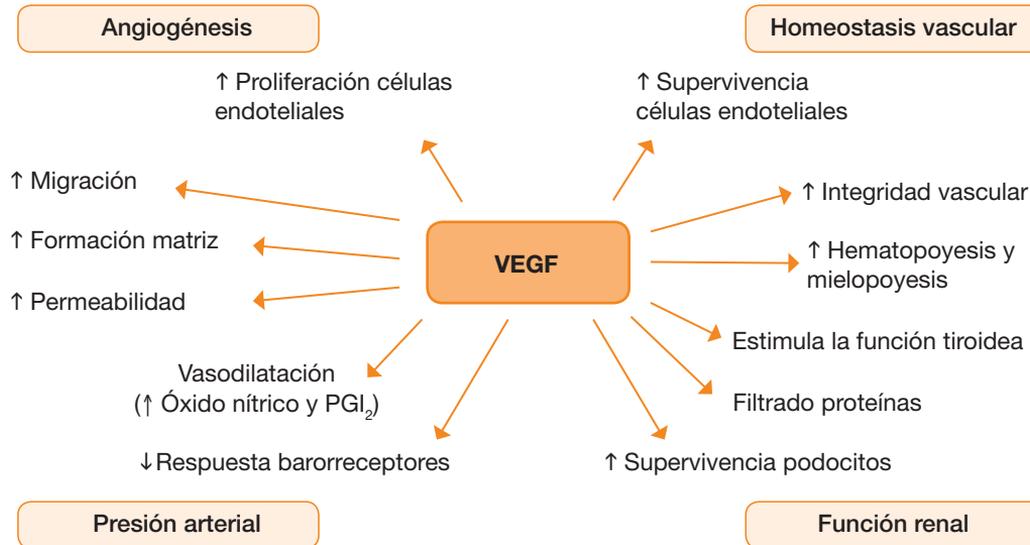
Factor de crecimiento vascular endotelial

Se trata de una proteína inductora de la formación de vasos sanguíneos (vasculogénesis) y tiene un papel fundamental en el crecimiento de vasos nuevos (angiogénesis) que se produce en situación de hipoxia.





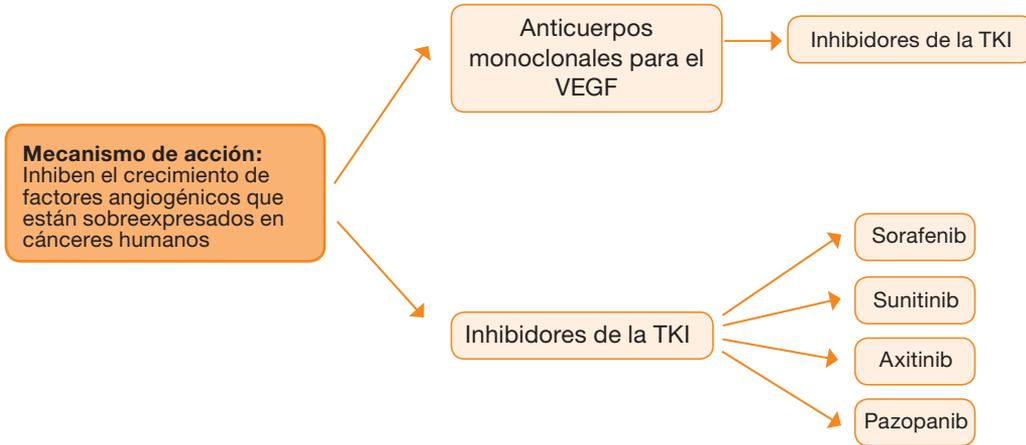
Funciones Biológicas del VEGF¹



PGI₂: prostaciclina; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



Tipos de Antiangiogénicos



TKI: tirosina quinasa; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



Posibles Efectos Adversos derivados de la Inhibición del VEGF

Toxicidad	Mecanismo subyacente
Sangrado, curación heridas	Disfunción plaquetaria
Eventos trombóticos	↑ Expresión tisular, reducción NO, activación directa de las plaquetas, apoptosis células endoteliales
Hipertensión arterial	↓ NO o PGI, ↑ rigidez arterial, alteración función endotelial
Hipotiroidismo	Alteración funcional células tiroideas, ↓ vascularización tiroidea
Astenia	Hipotiroidismo
Proteinuria y edemas	Disfunción podocitaria, hipertensión arterial
Leucopenia, linfopenia	Inhibición hemato y mielopoyesis
Mareo, náuseas, diarrea	Alteraciones mucosas
Toxicidad cutánea	Apoptosis células epidérmicas

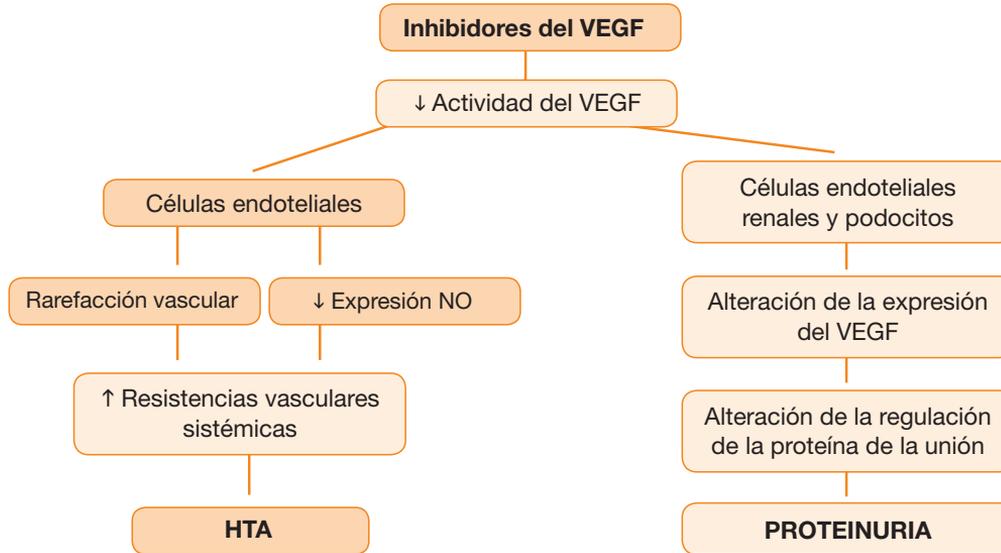
11

NO: óxido nítrico; PGI: prostaglandina I; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO



Mecanismo de HTA inducido por Inhibidores de la Angiogénesis²

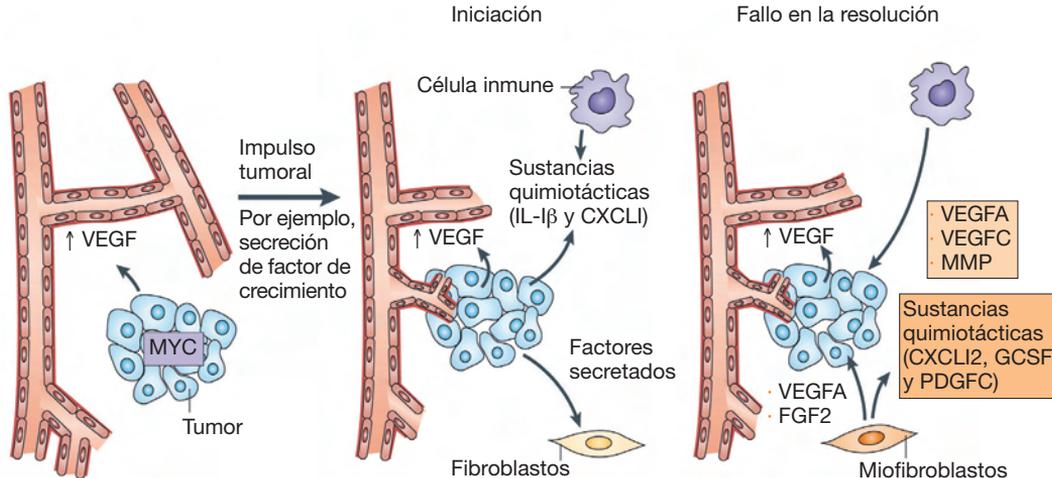


HTA: hipertensión arterial; NO: óxido nítrico; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



Diferencias entre Angiogénesis Fisiológica y Patológica³

Angiogénesis patológica (angiogénesis tumoral inducida por oncogenes)



CXCL1: citoquina CXC inflamatoria de macrófagos; CXCL12: citoquina CXC inflamatoria de macrófagos-2 alfa; GCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IL-1 β : interleucina 1 β ; FGF2: factor 2 de crecimiento de los fibroblastos; MMP: metaloproteinasas de matriz; MYC: familia de protooncogenes; PDGFC: factor de crecimiento derivado de plaquetas C; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; VEGFA: factor de crecimiento vascular endotelial A; VEGFC: factor de crecimiento vascular endotelial C.



Incidencia de HTA y Cardiotoxicidad de cada Tratamiento²

Tratamiento disfunción ventricular izquierda	Tipo	Diana terapéutica	Incidencia HTA	Incidencia
Bevacizumab	MoAb	VEGF	24 %-28 %	2 %-15 %
Sorafenib	smTKI	Raf-1, B-Raf, VEGFR2, PDGFR, FLT-3, c-kit	17 %-23 %	10 %-21 %
Sunitinib	smTKI	VEGFR, PDGFR, c-kit	22 %-47 %	10 %-19 %
Pazopanib	smTKI	VEGFR, PDGFR, c-kit, 1, FGF3, IL2	33 %-40 %	?

c-kit: receptor de la tirosina quinasa; HTA: hipertensión arterial; MoAb: anticuerpo monoclonal; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; smTKI: inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.



Bevacizumab e Incidencia de HTA

- ✦ Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el VEGF-A, vía intravenosa.
- ✦ Aprobado para tratamiento de⁴:
 - Adenocarcinoma colorrectal metastásico.
 - Cáncer de pulmón no *oat cell*.
 - Cáncer de mama metastásico.
 - Cáncer renal metastásico.
- ✦ 2003, estudio fase 2, n = 104 pacientes con cáncer de colon metastásico → 28 %⁵.
- ✦ 2004, estudio fase 3, n = 393 pacientes con cáncer de colon → 22 %⁶.
- ✦ 2010, metaanálisis, n = 12.656 pacientes con diversos tipos de tumores → 23,6 %⁷.

15

HTA: hipertensión arterial; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Sorafenib e Incidencia de HTA

- Es un fármaco inhibidor de la TKI, vía oral.
- Acción antiangiogénica limitando la proliferación de las células del músculo liso vascular.
- Aprobado para tratamiento de⁹:
 - Cáncer hepatocelular.
 - Cáncer renal metastásico.
- 2007, estudio fase 2, n = 903 pacientes con cáncer renal metastásico → 17 %⁹.
- 2008, metaanálisis, n = 4.599 pacientes con diversos tipos de tumores → 23,4 %¹⁰.

HTA: hipertensión arterial; TKI: tirosina quinasa.



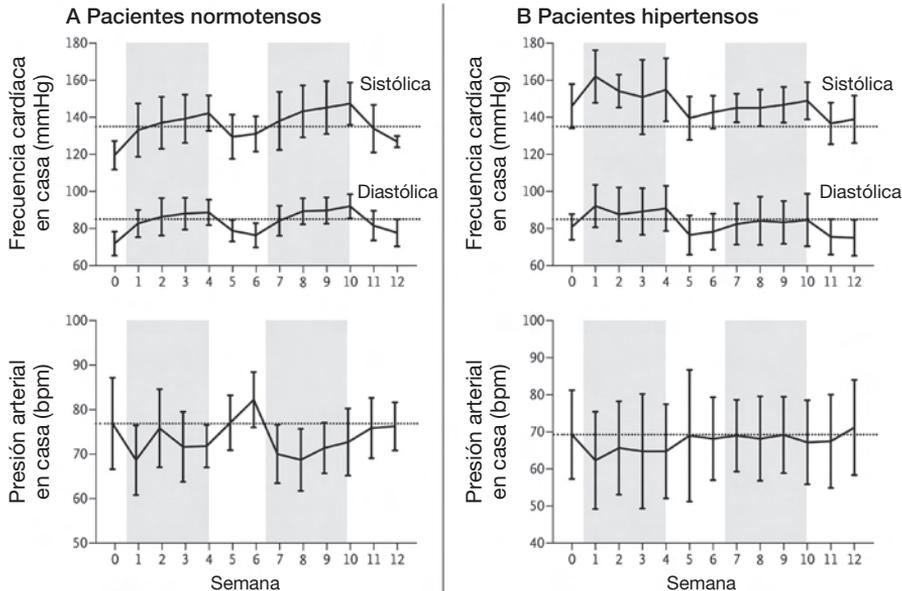
Sunitinib e Incidencia de HTA

- ✦ Es un fármaco inhibidor de la TKI, vía oral.
- ✦ Acción antiangiogénica a través de la inhibición del VEGFR 1-3, PDGFR, c-kit.
- ✦ Aprobado para tratamiento de¹¹:
 - Cáncer renal avanzado/metastásico.
 - GIST metastásico o irreseccable tras fracaso intolerancia al imatinib.
 - Tumores neuroendocrinos pancreáticos.
- ✦ 2007, estudio fase 1/2, n = 75 pacientes GIST → 47 %¹².
- ✦ 2007, estudio fase 3, n = 750 pacientes con cáncer renal metastásico → 24 %¹³.
- ✦ 2009, metaanálisis, n = 4.999, con cáncer renal y GIST → 21,6 %¹⁴.

c-kit: receptor de la tirosina quinasa; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; HTA: hipertensión arterial; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TKI: tirosina quinasa; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.



MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Respuesta de la Presión Arterial al tratamiento con Sunitinib según Estatus Basal¹⁵



Características Especiales de esta Población

- ✦ Históricamente, **poco interés** por el control de la HTA en el paciente oncológico.
- ✦ Indicado para pacientes con **metástasis y esperanza de vida limitada**.
- ✦ En ocasiones, el tratamiento quimioterápico **durará unos meses**.
- ✦ **Objetivos individualizados**. Inicialmente, idénticos a población no oncológica.

19

HTA: hipertensión arterial.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

¿Por qué es importante el Tratamiento de la HTA en el Paciente Oncológico?

- ⚡ **Gran número de eventos** adversos relacionados con la elevación de la PA.
- ⚡ **Inhibidores del VEGF provocan elevaciones** bruscas y severas de la PA. No hay método de predicción de respuesta.
- ⚡ El tratamiento anti-HTA puede incidir en la **supervivencia**.
- ⚡ Al cronificarse un gran número de casos, los **objetivos de PA son similares** a los de la población general.
- ⚡ El **tratamiento precoz y eficaz** de la HTA logra optimizar (y aumentar si es necesario) la dosis del quimioterápico.

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



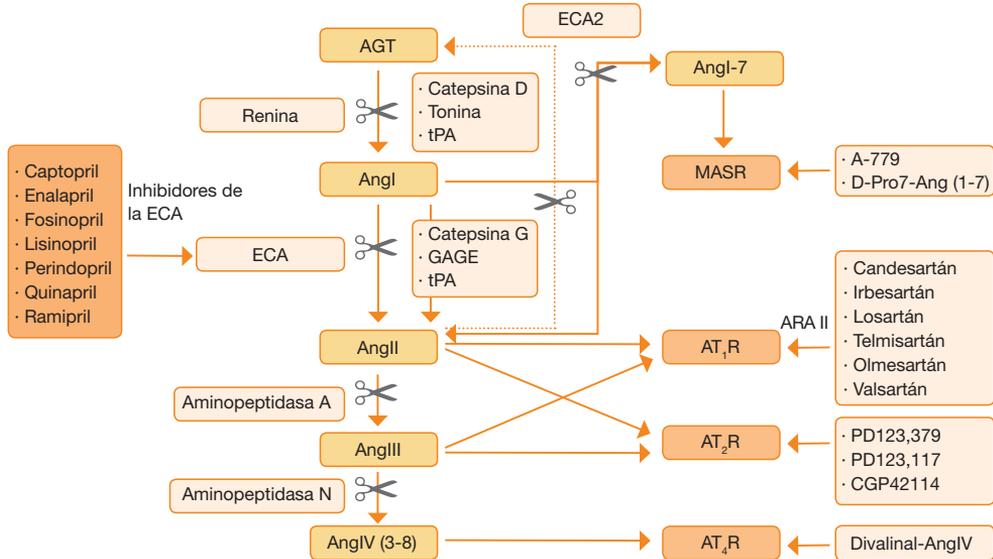
Sistemas Biológicos compartidos con la Enfermedad Cardiovascular

- ⚡ Los **sistemas biológicos** relevantes en la patogénesis del cáncer humano son **compartidos** por la enfermedad cardiovascular².
- ⚡ El **sistema renina-angiotensina-aldosterona** desempeña un papel clave en la vasculogénesis y en la angiogénesis tumoral².
- ⚡ Por ello, tal vez los **inhibidores del SRA** podrían ser de elección en este tipo de hipertensión¹⁶.

SRA: sistema renina-angiotensina.



Los Inhibidores del SRA pueden tener un rol especial¹⁶



AGT: angiotensinógeno; Ang: angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AT₁R: receptor de la angiotensina 1; AT₂R: receptor de la angiotensina 2; AT₄R: receptor de la angiotensina 4; ECA: enzima de conversión de angiotensina; GAGE: enzima generadora de angiotensina sensible a quimostalina; MASR: receptor del oncógeno Mas; SRA: sistema renina-angiotensina; tPA: activador del plasminógeno tisular.



Acción de los Inhibidores del SRA en progresión del Cáncer

- ✦ Existe una **acción de la angiotensina II** como factor de crecimiento de la génesis y desarrollo de algunos tipos de tumores.
- ✦ Puede tener repercusión sobre la **neovascularización tumoral**.
- ✦ Existe **controversia** en este sentido en varios metaanálisis¹⁷.
- ✦ Una reciente revisión sistemática concluye que el uso de inhibidores del **SRA está asociado con un mejor pronóstico** en pacientes oncológicos, incluyendo cáncer de páncreas, renal, de mama, de colon y de próstata¹⁶.

SRA: sistema renina-angiotensina.





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Acciones pretratamiento con anti-VEGF

- ✦ Valorar si el paciente era hipertenso antes del tratamiento quimioterápico.
- ✦ Evaluación-**estratificación del riesgo** cardiovascular:
 - Detección de **lesión orgánica subclínica**.
 - Historia de **enfermedad cardiorrenal o vascular**.
- ✦ Descartar otras posibles causas de **HTA secundaria**.
- ✦ Entrenar al paciente en **AMPA** como complemento a la medida casual (comentar con un oncólogo la técnica correcta). Si hay dudas, utilizar **MAPA**.

AMPA: automedición de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



Acciones intratratamiento con anti-VEGF

- Monitorización estrecha de la PA.
- Crisis HTA más frecuentes durante la **primera semana** de tratamiento.
- Rellenar el **diario de medidas** de PA.
- Iniciar tratamiento anti-HTA** en función de cifras de PA, riesgo cardiovascular asociado y magnitud de la elevación. Siempre si la PA diastólica aumenta más de 20 mmHg.
- Finalizado el tratamiento quimioterápico, debe continuar la **monitorización**.

25

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Manejo Farmacológico de la HTA en Pacientes Oncológicos

- ❖ **No existen datos** suficientes para generar algoritmos.
- ❖ Asegurar **adherencia**.
- ❖ Datos de empleo de **varias líneas de anti-HTA** sin estudios comparativos.
- ❖ Se debe tener en cuenta:
 - Tipo de cáncer, contraindicaciones e interacciones farmacológicas.
 - Condiciones específicas para alguna familia de fármacos.
 - Tiempo hasta alcanzar objetivo terapéutico. Rol combinaciones.
- ❖ **Prevenir la hipotensión** de los períodos de descanso.
- ❖ Monitorización de **efectos secundarios**.
- ❖ Monitorización de **función renal y hepática**, electrolitos.
- ❖ **Reevaluar dosis** de anti-HTA en cada ciclo de quimioterapia según casos.
- ❖ Puede ser necesaria la **suspensión temporal** del fármaco antitumoral (más sencillo para inhibidores de la TKI):
 - HTA grado 3 de inicio brusco sin respuesta al anti-HTA.
 - Elevación de PA brusca, muy sintomática.
 - Existen datos favorables al uso de dinitrato de isosorbide, nebivolol o inhibidores de la fosfodiesterasa por tener efecto \uparrow NO.

HTA: hipertensión arterial; NO: óxido nítrico; PA: presión arterial; TKI: tirosina quinasa.



Análisis de uso de antihipertensivos en Oncología¹⁸

Tipo de fármaco	Situaciones específicas de riesgo	Indicaciones especiales	Precauciones/contraindicaciones
IECA	<ul style="list-style-type: none">- Coadministración con agentes que requieran monitorización de función renal (cisplatino)- HiperK+	<ul style="list-style-type: none">- Disfunción sistólica ventricular izquierda- Nefropatía diabética	<ul style="list-style-type: none">- Enfermedad renovascular- Enfermedad vascular periférica- Insuficiencia renal
ARA II	<ul style="list-style-type: none">- Coadministración con agentes que requieran monitorización de función renal (cisplatino)- HiperK+	<ul style="list-style-type: none">- Disfunción sistólica ventricular izquierda- Nefropatía diabética	<ul style="list-style-type: none">- Enfermedad renovascular- Enfermedad vascular periférica- Insuficiencia renal
Betabloqueantes	<ul style="list-style-type: none">- Astenia o debilidad intensa- Fármacos que prolonguen QT	<ul style="list-style-type: none">- Cardiopatía isquémica- Ansiedad	<ul style="list-style-type: none">- Bradicardia- Diabetes (riesgo hipoglucemias)- Asma/EPOC
Antagonistas del calcio	<ul style="list-style-type: none">- Edemas MMII	<ul style="list-style-type: none">- Ancianos- HSA	<ul style="list-style-type: none">- Taquicardia refleja (DHP)- ICC- Fármacos que se metabolicen por el CYP450 (no DHP)
Tiazidas	<ul style="list-style-type: none">- Gota- Hipercalcemia- HipoK+	<ul style="list-style-type: none">- Ancianos- HSA- Prevención secundaria a ictus	<ul style="list-style-type: none">- Gota- Alergia a sulfamidas

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DHP: dihidropiridínicos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; hiperK+: hiperpotasemia; hipoK+: hipopotasemia; HSA: hipertensión sistólica aislada; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; MMII: miembros inferiores.





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Tratamiento antihipertensivo con ARA II en pacientes oncológicos en quimioterapia

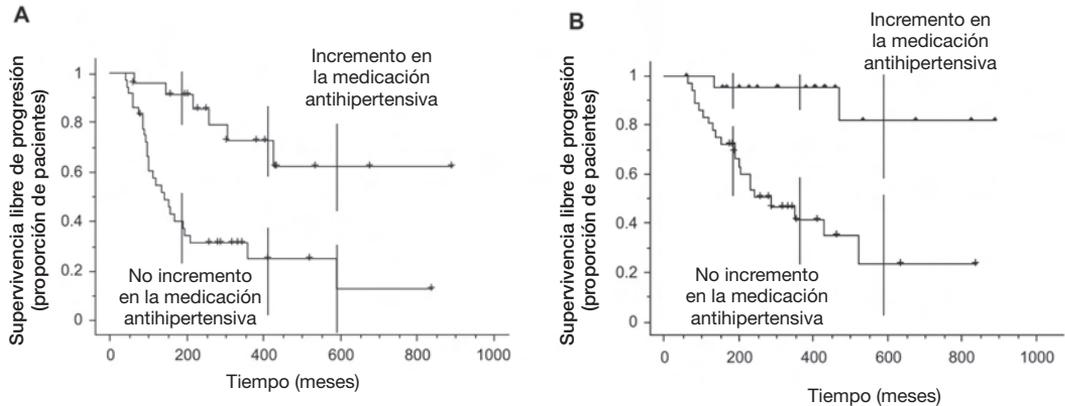
- ✦ **Losartán:**
 - Superior a amlodipino en población anciana oncológica¹⁹.
 - Efecto protector sobre la lesión renal inducida por cisplatino²⁰.
- ✦ **Valsartán:**
 - Reduce la cardiotoxicidad de la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)²¹.
- ✦ **Olmesartán:**
 - Regula la angiogénesis por VEGF, disminuyendo la PA en pacientes tratados con sunitinib²².
- ✦ **Telmisartán:**
 - Efecto protector en la afectación ventricular producida por epirubicin²³.

AGE: productos avanzados de la glicosilación; CHOP: régimen quimioterápico compuesto de ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina (adriamicina), vincristina y prednisona; PA: presión arterial; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.



HTA como predictor de respuesta favorable al Tratamiento Quimioterápico²⁴

n = 64 pacientes con cáncer renal metastásico
tratados con sunitinib



Los pacientes del grupo de respuesta favorable al tratamiento, que consiguieron una mayor supervivencia (figura B), presentaron, ya desde los primeros meses de tratamiento, un menor incremento en la necesidad de tratamiento antihipertensivo respecto a los otros pacientes (figura A).

HTA: hipertensión arterial.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Conclusiones y Recomendaciones

- ✦ A los pacientes que vayan a **iniciar tratamiento con inhibidores angiogénicos** se les debe **evaluar** cuidadosamente la **PA** y la **función renal** antes, durante y después.
- ✦ Las **cifras de PA para estratificación del riesgo** cardiovascular son idénticas a las de la **población general**.
- ✦ El **tratamiento farmacológico debe elegirse de forma individual** en función de las características del tumor y las comorbilidades.
- ✦ La **respuesta hipertensiva al tratamiento oncológico puede predecir mejor pronóstico**, lo que necesita ser evaluado en ensayos clínicos controlados.
- ✦ Nos encontramos ante una nueva **causa secundaria de HTA**.
- ✦ No se conoce cuál es la alteración hemodinámica exacta que subyace en este tipo de hipertensión.
- ✦ No se conoce cuál es el fármaco antihipertensivo más apropiado y efectivo para esta situación.
- ✦ No se conoce la repercusión a largo plazo que imprime la subida de la PA inducida por los inhibidores angiogénicos.

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.



Bibliografía

1. Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7(6):475-85.
2. Rees ML, Khakoo AY. Molecular mechanisms of hypertension and heart failure due to antiangiogenic cancer therapies. *Heart Fail Clin* 2011;7(3):299-311.
3. Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2010;10(7):505-14.
4. Ficha Técnica Avastin® (Roche Farma).
5. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW Jr, Holmgren E, Benjamin R, et al. . Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(3):843-50.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
7. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis *Am J Hypertens* 2010;23(5):460-8.
8. Ficha Técnica Nexavar® (Bayer Hispania).
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-34.
10. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9(2):117-23. Epub 2008 Jan 24.
11. Ficha Técnica Sutent®.
12. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurawski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370(9604):2011-9.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Bibliografía

14. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9-17.
 15. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358(1):95-7.
 16. Mc Menamin UC, Murray LJ, Cantwell MM, Hughes CM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in cancer progression and survival: a systematic review. *Cancer Causes Control* 2012;23(2):221-30.
 17. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29(4):623-35.
 18. de Jesús González N, Robinson E, Moslehi J, Humphreys BD. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension. *Hypertension* 2012;60(3):607-15.
 19. Motta M, Russo C, Vacante M, Llaro R, Reitano F, Cammalleri L, et al. Losartan vs. amlodipine treatment in elderly oncologic hypertensive patients: A randomized clinical trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;53:60-3.
 20. Saleh S, Ain-Shoka AA, El-Demerdash E, Khalef MM. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker losartan on cisplatin-induced kidney injury. *Chemotherapy* 2009;55:399-406.
 21. Nakamae H, Tsumura K, Yoshiki Terada Y, Takahiko Nakane T, Nakamae M, Ohta K. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104:2495-8.
 22. Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, Inoue H, Takeuchi M, Ueda S, et al. Olmesartan blocks advanced glycation end products (AGEs)-induced angiogenesis in vitro by suppressing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Microvasc Res* 2008;75(1):130-4. Epub 2007 May 18.
 23. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessi M, Madeddu C, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation oxidative stress, and early ventricular impairment. *American Heart Journal* 2010;160(3):487.e1-7.
 24. Bono P, Rautiola J, Utriainen T, Joensuu H. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2011;50(4):569-73. Epub 2011 Jan 5.
-



Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Introducción (I)

- ❖ Los pacientes con **cáncer** que reciben un tratamiento antineoplásico presentan un incremento notable de desarrollar **enfermedad cardiovascular**. Esto no solo es debido al tratamiento recibido, sino a que el cáncer y la enfermedad cardiovascular **comparten** con frecuencia **factores de riesgo** comunes, más allá de la edad.
- ❖ En el pasado, este riesgo era menos evidente porque la esperanza de vida acortada del paciente no permitía desarrollar complicaciones cardiovasculares. En la actualidad, sin embargo, el diagnóstico precoz de la enfermedad y la eficacia de las distintas alternativas terapéuticas convierten las complicaciones cardiovasculares en un asunto relevante en el paciente oncológico.
- ❖ El concepto de **cardiotoxicidad** es amplio. Incluye, según el National Cancer Institute, cualquier toxicidad que afecta al corazón.
- ❖ El uso de quimioterápicos, la radioterapia o las terapias moleculares pueden producir daños en el sistema cardiovascular (ver tabla)¹. Son bien conocidos los efectos de distintos agentes sobre la función ventricular cardíaca o sobre el riesgo de desarrollar hipertensión arterial.
- ❖ La relación entre tratamiento antineoplásico y cardiopatía isquémica, donde se obtiene mayor beneficio en el tratamiento de la dislipemia, es menos frecuente. No obstante, sí que se describe un **incremento de incidencia de cardiopatía isquémica** en los pacientes sometidos a **radioterapia torácica y cervical**, con especial atención a las mujeres que recibieron radioterapia para el cáncer de mama. En ellas, las tasas de eventos coronarios pueden incrementarse en más de un 7 % por cada *gray* recibido en la radioterapia, y el incremento de riesgo puede manifestarse en los primeros cinco años tras la radioterapia y continuar durante las tres décadas posteriores².





Introducción (II)

Relación entre quimioterápicos y daño vascular¹

Quimioterápicos	Posible daño cardiovascular
Antraciclinas y antraquinolonas	IC, DVI, miocarditis aguda, arritmias
Capecitabina, 5-fluoracilo, citarabina	Isquemia, pericarditis, IC, <i>shock</i> cardiogénico
Paclitaxel, alcaloides vinca	Bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, bloqueo A-V, hipotensión arterial, IC, isquemia
Ciclofosfamida	Activación neurohumoral, insuficiencia mitral
Imatinib	Arritmias, IC, angioedema, DVI
Sorafenib	HTA, arritmias
Sunitinib	HTA, arritmias
MSRE	Tromboembolismo
Trastuzumab	Arritmias, IC, angioedema, DVI
Bevacizumab	HTA, tromboembolismo
Radioterapia torácica	Isquemia, fibrosis miocárdica, valvulopatía, DVI

A-V: auriculoventricular; DVI: disfunción ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; MSRE: moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Dislipemia como Factor de Riesgo Oncológico (I)

- ✦ La **relación entre niveles de colesterol e incidencia de cáncer** ha sido analizada exhaustivamente y los resultados son **controvertidos**³.
- ✦ Los mecanismos por los que los lípidos pueden contribuir a la carcinogénesis no son bien conocidos. Se ha sugerido que el **malondialdehído**, un producto de la peroxidación lipídica, puede favorecer la **carcinogenicidad** y **mutagenicidad** al alterar la cadena de ADN vía adenina y citosina⁴.
- ✦ Al mismo tiempo, otros autores sugieren que son los **niveles bajos de colesterol** los que pueden estar relacionados con la aparición de algunas neoplasias.
- ✦ En la siguiente tabla se exponen algunas relaciones descritas, a veces contradictorias, entre perfil lipídico y enfermedades neoplásicas.

ADN: ácido desoxirribonucleico.



Dislipemia como Factor de Riesgo Oncológico (II)

Alteraciones lipídicas descritas en pacientes diagnosticados de cáncer

Órgano	Alteración lipídica asociada	Fuente
Próstata	↑ Colesterol total ↓ c-HDL ↑ c-LDL	Magura et al ⁵ .
Mama	↑ Colesterol total ↑ c-LDL ↑ TG	Ray et al ⁶ .
	↓ Colesterol total ↓ HDL ↑ TG	Shah et al ⁷ .
Ovario	↓ Colesterol total ↓ TG ↓ c-HDL	Qadir MI et al ⁸ .
Cabeza y cuello	↓ Colesterol total ↓ c-HDL ↓ c-VLDL ↓ TG	Patel et al ⁹ .

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos.

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Dislipemia como Factor de Riesgo Oncológico (III)

- ❖ Los datos provenientes de estudios poblacionales y metaanálisis son confusos. Un estudio prospectivo de 22.000 hombres entre 35 y 64 años no encontró diferencias en los niveles de colesterol entre aquellos que presentaron un nuevo diagnóstico de cáncer durante los cinco años siguientes y los que no¹⁰.
- ❖ De igual modo, dos metaanálisis no encontraron asociación entre niveles bajos de colesterol y riesgo de cáncer o mortalidad atribuida al cáncer^{11,12}. Algunos trabajos, sin embargo, sugieren que los niveles de colesterol sí que ejercen un cierto efecto sobre el cáncer.
- ❖ El estudio JPHC encontró que los **niveles bajos de colesterol** se asociaban con un aumento de **riesgo de neoplasia hepática** al mismo tiempo que dichos niveles bajos se correlacionaban con una **disminución del riesgo de cáncer de próstata**¹³. Sin embargo, el Prostate Cancer Prevention Trial limitó este efecto protector a la neoplasia prostática de alto grado¹⁴.
- ❖ Pero la cuestión no resuelta es si los niveles bajos de colesterol son un **factor de riesgo** o meros **marcadores** de una enfermedad incipiente. El proceso fisiopatológico que subyace en esta relación entre niveles bajos de colesterol y neoplasia no es bien conocido.
- ❖ Entre los mecanismos propuestos se encuentra el efecto potencial del **factor de necrosis** tumoral sobre el metabolismo del colesterol o la tendencia de las células malignas a expresar niveles elevados de actividad de receptor LDL, potenciando el aclaramiento de dicho c-LDL.

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; JPHC: Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases.





Tratamiento Antineoplásico y Perfil Lipídico (I)

- ✦ De forma adicional a los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de cardiopatía isquémica que pueden presentar los pacientes con cáncer, existen peculiaridades de algunos **tratamientos antineoplásicos** que pueden asociarse a **alteraciones del perfil lipídico**.
- ✦ Así, por ejemplo, el bloqueo androgénico de los pacientes con cáncer de próstata favorece la disminución de la masa muscular y el incremento de la grasa corporal. Esto se traduce en reducción de la sensibilidad a la insulina y aumento de c-LDL, c-HDL y TG¹⁵.
- ✦ Se han descrito otras **asociaciones entre tratamiento antineoplásico y cambios en las concentraciones lipídicas** que se resumen en la tabla siguiente¹⁶.

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO



Tratamiento Antineoplásico y Perfil Lipídico¹⁶ (II)

Efecto de distintos tratamientos antineoplásicos en el perfil lipídico

Tratamiento	Neoplasia	Efecto lipídico
Agonistas GnRH	Próstata	↑ Colesterol total ↑ c-HDL ↑ c-LDL ↑ TG
Bexarotene	Linfoma T cutáneo	↑ TG
Asparaginasa + corticoides	Leucemia linfoblástica aguda	Hipertrigliceridemia grave (puede precisar plasmaféresis)
Tamoxifeno	Mama	↓ Colesterol total ↓ c-LDL ↑ TG
Inhibidores de aromatasa (anastrozol)	Mama	↑ c-HDL

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.



Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico (I)

- Las **Guías Europeas para la prevención de la enfermedad cardiovascular** describen un grupo de enfermedades con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular¹⁷. En ellas, la aparición de procesos inflamatorios de distinta etiología sería un factor favorecedor, cuando no determinante, de la lesión aterosclerótica y del aumento de la tasa de eventos cardiovasculares asociados.
- Así, se señala que la **incidencia de cardiopatía isquémica e ictus** está aumentada muchos años **después de la exposición a radioterapia** para el tratamiento de linfomas y de cáncer de mama¹⁸ y también del cáncer de cabeza y cuello¹⁹.
- Diversos estudios demuestran que las lesiones vasculares de estos pacientes reúnen las **características típicas de la aterosclerosis**: acúmulo lipídico, inflamación y trombosis.
- Las Guías señalan que la **estratificación del riesgo no está bien definida** para estos pacientes, pero recomiendan que el individuo sometido a radioterapia intente optimizar su perfil de riesgo y sugieren que el tratamiento con estatinas podría estar indicado en estos pacientes.
- Una aproximación razonable sería considerarlos como sujetos de al menos alto riesgo** y marcar objetivos lipídicos y estrategias terapéuticas acordes con su categoría.



Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico (II)

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2012

Riesgo cardiovascular total (SCORE) %	Concentración de c-LDL				
	< 70 mg/dl	70 a < 100 mg/dl	100 a < 155 mg/dl	155 a < 190 mg/dl	> 190 mg/dl
< 1	No intervenir en lípidos	No intervenir en lípidos	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
≥ 1 a < 5	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
≥ 5 a < 10 o alto riesgo	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.



Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Oncológico (III)

- ❧ No existen recomendaciones específicas sobre la elección de fármacos hipolipemiantes.
- ❧ Las **estatinas**, al igual que en la población general, **son los fármacos de primera elección**.
- ❧ **Ezetimibe o los secuestradores de ácidos biliares** pueden estar indicados **cuando las estatinas no sean toleradas** o sea preciso el tratamiento combinado.
- ❧ La controversia inicial sobre un potencial riesgo de desarrollar ciertas neoplasias en el tratamiento prolongado con ezetimibe quedó descartada tras el análisis conjunto de los datos de varios ensayos clínicos²⁰.
- ❧ Los **fibratos** estarán indicados fundamentalmente en los pacientes con **hipertrigliceridemia**.



MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Relación entre Estatinas y Cáncer

- ✦ A pesar de la controversia inicial, existen datos suficientes provenientes de metaanálisis y estudios observacionales que establecen que **el uso de estatinas no incrementa el riesgo de cáncer**, que puede ejercer un efecto protector frente a determinadas neoplasias y que puede estar asociado con una reducción de la mortalidad relacionada con el cáncer.
- ✦ El mayor de estos metaanálisis, el **Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration**, tras analizar datos de 170.000 sujetos provenientes de 26 ensayos clínicos, **no encontró diferencias en la incidencia de cáncer** entre el uso de estatinas a dosis altas y un tratamiento menos intensivo o placebo²¹. Tampoco se detectó un incremento del riesgo de cáncer en aquellos sujetos que reducían sus niveles de colesterol partiendo de un c-LDL basal bajo. En este metaanálisis tampoco se encontró ninguna evidencia de reducción del riesgo de cáncer en ninguna localización tras un seguimiento de cinco años.
- ✦ Sin embargo, recientemente, un estudio prospectivo en la población de Dinamarca diagnosticada de cáncer encontró una reducción significativa de la mortalidad relacionada con cáncer en los pacientes que tomaban estatinas en el momento del diagnóstico, comparados con los que no las tomaban²².
- ✦ Entre los posibles mecanismos que podrían explicar estos hallazgos, se sugiere que una menor disponibilidad de colesterol plasmático podría limitar la proliferación celular que requiere el crecimiento neoplásico y las metástasis.

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.



Conclusiones

- ✦ Los pacientes con cáncer tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular como consecuencia de:
 - Existencia de factores de riesgo comunes.
 - Cardiotoxicidad de los tratamientos antineoplásicos.
- ✦ Respecto a la relación entre niveles lipídicos y cáncer:
 - No se ha demostrado que exista relación entre niveles bajos de colesterol sérico y riesgo aumentado de neoplasia.
 - Los tratamientos antineoplásicos pueden inducir cambios en el perfil lipídico.
- ✦ Aunque no existen recomendaciones firmes en las Guías Europeas de Prevención de la Enfermedad Cardiovascular es razonable considerar al paciente oncológico como de alto riesgo cardiovascular y actuar en consecuencia a la hora de definir sus objetivos de control lipídico.
- ✦ Las estatinas son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la dislipemia del paciente con cáncer.
- ✦ El tratamiento hipolipemiante no ha demostrado asociarse a mayor riesgo de desarrollar neoplasias.





MÓDULO 3. PACIENTE ONCOLÓGICO

Bibliografía

1. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):14-25.
 2. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AB, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-98.
 3. La Rosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman SM. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2013;111:1221-9.
 4. Summerfield FW, Tappel AL. Determination of fluorescence quenching of the environment of DNA cross-links made by malondialdehyde. *Biochim Biophys Acta* 1983;740:185-9.
 5. Magura L, Blanchard R, Hope B, Beal JR, Schwartz GG, Sahmoun AE. Hypercholesterolemia and prostate cancer: a hospital-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2008;9:259-1266.
 6. Ray G, Husain SA. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clin Biochem* 2001;34:71-6.
 7. Shah FD, Shukla SN, Shah PM, Patel HR, Patel PS. Significance of alterations in plasma lipid profile levels in breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2008;7:33-41.
 8. Qadir MI, Malik SA. Plasma lipid profile in gynecologic cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:158-61.
 9. Patel Prabhudas S, Shah MH, Jha FP, Raval GN, Rawal RM, Patel MM, et al. Alterations in plasma lipid profile patterns in head and neck cancer and oral precancerous conditions. *Indian J Cancer* 2004;41:25-31.
 10. Wald NJ, Thompson SG, Law MR, Densem JW, Bailey A. Serum cholesterol and subsequent risk of cancer: results from the BUPA study. *Br J Cancer* 1989;59:936-8.
 11. Law MR, Thompson SG. Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control* 1991;2:253-61.
 12. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-9.
 13. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S, Group JS. Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. *Int J Cancer* 2009;125:2679-86.
-



Bibliografía

14. Platz EA, Till C, Goodman PJ, Parnes HL, Figg WD, Albanes D, et al. Men with low serum cholesterol have a lower risk of high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2807-13.
15. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1998-2006.
16. Bielecka-Dabrowa A, Hannam S, Rysz J, Banach M. Malignancy-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:35-40.
17. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. I. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701.
18. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256-7.
19. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:5119-25.
20. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
22. Nielsen S, Nordestgaard B, Bojesen S. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792-802.





EN CONTINUO COMPROMISO CON LA HTA ⁽¹⁻⁴⁾



Adaptándonos a las necesidades
del paciente hipertenso ⁽¹⁻⁴⁾

www.pfizer.es

Avda. Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja
28106 Alcobendas (Madrid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

1. Ficha técnica de Openvas®. 2. Ficha técnica de Openvas® Plus. 3. Ficha técnica de Capenon® 40. 4. Ficha técnica de Capenon® 40 HCT.



ESP 04/13 HTA 49



MÓDULO 4



PROTOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente Anciano

Autores:

Miguel Camafort Babkowski

Francesc Formiga Pérez

Cristina Sierra Benito

Luis Manzano Espinosa

José Luis Santiago Ruiz

Vicente Gómez del Olmo

Andrés González García



LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA



Trabajando juntos por un mundo más sano

Título general de la obra: **Protocolos SEMI en Riesgo Cardiovascular**

Título del módulo 4: **Paciente Anciano**

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI (04/2009 a 04/2013).

Servicio de Medicina Interna. ICMiD. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Autores:

Miguel Camafort Babkowski

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Medicina Interna. Instituto Clínic de Medicina y Dermatología. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Francesc Formiga Pérez

Unidad de Geriatria. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Cristina Sierra Benito

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Medicina Interna. Instituto Clínic de Medicina y Dermatología. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Luis Manzano Espinosa

Coordinador de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

José Luis Santiago Ruiz

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Vicente Gómez del Olmo

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Andrés González García

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Obra patrocinada por Pfizer



Trabajando juntos por un mundo más sano

 **euromedice**

Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª

08917 Badalona

euromedice@euromedice.net

www.euromedice.net

Depósito legal: B. 27977-2013

ISBN: 978-84-15134-21-3

Edición patrocinada por Pfizer

© Copyright 2013. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

MÓDULO
4



PROTOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente Anciano





PROTOSCOLOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente Anciano

Valoración Geriátrica Completa al Paciente Anciano	5
Hipertensión Arterial en el Paciente Anciano	25
Diabetes Mellitus tipo 2 en el Paciente Anciano	43
Estratificación del Riesgo en el Paciente Anciano	57
Dislipemia	65
Antiagregación y Anticoagulación	75

Valoración Geriátrica Completa al Paciente Anciano



Evaluación Geriátrica Global: el paciente como un todo

La **valoración geriátrica global** es un proceso multidimensional e interdisciplinar que pretende cuantificar las **capacidades y problemas médicos** (físicos y mentales), **funcionales y sociales del anciano**, con la intención de elaborar un **plan exhaustivo para el tratamiento y seguimiento** a largo plazo.

Elementos mínimos que debe incluir una valoración geriátrica global:

Valoración geriátrica

- Actividades de la vida diaria básicas
 - Actividades instrumentales
- 
- Función física
- Funcionamiento mental y emocional
- 
- Función cognitiva
- Relaciones con el entorno, con los demás y otras actividades (función psicosocial)
- 
- Función social
-

Valoración de la Funcionalidad (I)

Aunque puede ser muy útil recoger el antecedente de si el paciente realizaba actividades instrumentales (cocinar, comprar, conducir, etc.), ya sea de manera informal o con alguna escala, lo realmente indispensable es **recoger la capacidad funcional previa con una escala cuantitativa para actividades básicas de la vida diaria, como es el índice de Barthel.**

Índice de Barthel (actividades de la vida diaria) (versión original)

👉 Alimentación

- 10 Independiente:** capaz de utilizar cualquier instrumento necesario; come en un tiempo razonable; capaz de desmenuzar la comida, usar condimentos, extender la mantequilla, etc., por sí solo
- 5 Necesita ayuda:** por ejemplo, para cortar, extender la mantequilla, etc.
- 0 Dependiente:** necesita ser alimentado

👉 Lavado (baño)

- 5 Independiente:** capaz de lavarse entero; puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja por todo el cuerpo. Incluye entrar y salir de la bañera sin estar una persona presente
- 0 Dependiente:** necesita alguna ayuda

👉 Vestido

- 10 Independiente:** capaz de ponerse, quitarse y fijar la ropa. Se ata los zapatos, se abrocha los botones, etc. Se coloca el braguero o el corsé si lo precisa
- 5 Necesita ayuda:** aun así hace al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable

0 Dependiente: incapaz de manejarse sin asistencia mayor

👉 Aseo

- 5 Independiente:** realiza todas las tareas personales (lavarse las manos, la cara, peinarse, etc.). Incluye afeitarse y lavarse los dientes. No necesita ninguna ayuda. Incluye manejar el enchufe si la maquinilla es eléctrica
- 0 Dependiente:** necesita alguna ayuda

👉 Deposición

- 10 Continente, ningún accidente:** si necesita enema o supositorios se arregla por sí solo
- 5 Accidente ocasional:** raro (menos de una vez por semana), o necesita ayuda para el enema o los supositorios
- 0 Incontinente**

👉 Micción

- 10 Continente, ningún accidente:** seco día y noche. Capaz de usar cualquier dispositivo (catéter). Si es necesario, es capaz de cambiar la bolsa



Valoración de la Funcionalidad (II)

Índice de Barthel¹ (actividades de la vida diaria) (versión original) (continuación)

5 **Accidente ocasional:** menos de una vez por semana. Necesita ayuda con los instrumentos

0 **Incontinente**

☞ **Retrete**

10 **Independiente:** entra y sale solo. Es capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa, vaciar y limpiar la cuña. Capaz de sentarse y levantarse sin ayuda. Puede utilizar barras de soporte

5 **Necesita ayuda:** precisa asistencia para mantener el equilibrio, quitarse o ponerse la ropa o limpiarse

0 **Dependiente:** incapaz de manejarse sin asistencia mayor

☞ **Traslado sillón-cama**

15 **Independiente:** no necesita ayuda. Si utiliza silla de ruedas, lo hace independientemente

10 **Mínima ayuda:** incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física (p. ej., la ofrecida por el cónyuge)

5 **Gran ayuda:** capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia para entrar o salir de la cama

0 **Dependiente:** necesita grúa o alzamiento completo por dos personas. Incapaz de permanecer sentado

☞ **Deambulación**

15 **Independiente:** puede usar cualquier ayuda (prótesis, bastones, muletas, etc.), excepto andador. La velocidad no es importante. Puede caminar al menos 50 m o equivalente sin ayuda o supervisión

10 **Necesita ayuda:** supervisión física o verbal, incluyendo instrumentos u otras ayudas para permanecer de pie. Deambula 50 m

5 **Independiente en silla de ruedas:** propulsa su silla de ruedas al menos 50 m. Gira esquinas solo

0 **Dependiente:** requiere ayuda mayor

☞ **Escalones**

10 **Independiente:** capaz de subir y bajar un piso de escaleras sin ayuda o supervisión, aunque utilice barandilla o instrumentos de apoyo

5 **Necesita ayuda:** supervisión física o verbal

0 **Dependiente:** necesita alzamiento (ascensor) o no puede salvar escalones

Comentarios: Evalúa actividades básicas de la vida diaria necesarias para la independencia en el autocuidado, su deterioro implica la necesidad de ayuda de otra persona. La evaluación de las actividades no es dicotómica, por lo que permite evaluar situaciones de ayuda intermedia (útil para evaluar los progresos en un programa de rehabilitación). Esta es la versión más popular y más utilizada en el ámbito de la rehabilitación y de la geriatría.

Valoración de la Cognición (I)

- ✦ Para evaluar el nivel cognitivo de los pacientes, debe recogerse la información del cuidador principal de cómo era previamente el estado cognitivo del paciente y posteriormente realizar un primer cribado con el Short Portable Mental Status Questionnaire^{2,3}.
- ✦ En los pacientes con más de cuatro fallos (deterioro cognitivo moderado), si se descarta la existencia de delirium, deberán ser evaluados con el Miniexamen cognoscitivo de Lobo, que puntúa sobre 35 puntos (menos de 24 es indicativo de deterioro cognitivo en mayores de 65 años).
- ✦ Los pacientes en que se confirma dicho deterioro cognitivo deberán ser derivados a unidades específicas de estudio de demencia.

Questionario corto del estado mental de Pfeiffer.

	Acierto	Error
1. ¿Qué día es hoy? (día, mes y año)	()	()
2. ¿Qué día de la semana es hoy?	()	()
3. ¿Cuál es el nombre de este lugar?	()	()
4. ¿Cuál es su número de teléfono?, ¿Cuál es su dirección? (si no tiene teléfono)	() ()	()
5. ¿Qué edad tiene usted?	()	()
6. ¿Cuál es la fecha de su nacimiento?	()	()
7. ¿Cómo se llama el rey de España?	()	()
8. ¿Quién mandaba en España antes que el rey?	()	()
9. Diga el nombre y los apellidos de su madre	()	()
10. Resta de 3 en 3 a partir de 20	()	()

0-2 errores: normal; 3-7 errores: deterioro mental leve-moderado; 8-10 errores: deterioro mental grave.

Con baja escolarización se permite un error más. Con estudios superiores se contabiliza con un error menos.

Comentarios: Al igual que el Mini-Mental State Examination de Folstein y el Miniexamen cognoscitivo de Lobo, evalúa función cognitiva, su alteración indica únicamente que puede existir deterioro cognitivo, el cual puede ser una manifestación de diversas enfermedades o síntomas (delirium, depresión, demencia, etc). Es un test rápido de screening, su deterioro indica que debe profundizarse en la valoración.



Valoración de la Cognición (II)

Minixamen cognoscitivo de Lobo⁴

Orientación temporal

Día	0	1
Fecha	0	1
Mes	0	1
Estación	0	1
Año	0	1

Orientación espacial

Hospital o lugar	0	1
Planta	0	1
Ciudad	0	1
Provincia	0	1
Nación	0	1

Fijación

Repita tres palabras (repetir hasta que aprenda)		
Peseta	0	1
Caballo	0	1
Manzana	0	1

Concentración y cálculo

Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿cuántas le van quedando?	0	1	2	3	4	5
Repita estos tres números: 5, 9, 2 (hasta que los aprenda).						
Ahora hacia atrás	0	1	2	3		

Memoria

¿Recuerda las tres palabras de antes?	0	1	2	3
---------------------------------------	---	---	---	---

Lenguaje

Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto?	0	1		
Repetirlo con un reloj	0	1		
Repita esta frase: «En un trigal había cinco perros»	0	1		
Una manzana y una pera son frutas, ¿verdad?				
¿Qué son el rojo y el verde?	0	1		
¿Qué son un perro y un gato?	0	1		
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa	0	1	2	3

Lea esto y haga lo que dice:

CIERRE LOS OJOS

Escriba una frase 0 1

Copie este dibujo 0 1



Total =

Años de escolarización =

Deterioro cognitivo:

< 23 puntos en población geriátrica con escolarización normal.

< 20 puntos en población geriátrica con baja escolaridad o

analfabetismo.

Valoración Social (I)

Junto con la valoración funcional y cognitiva, completa el trípede inicial una mínima valoración social para identificar al cuidador principal y preguntar por el estado civil del paciente y la existencia o no de barreras arquitectónicas. Excepto en pacientes muy concretos, no son necesarias escalas específicas de riesgo social, como la escala de Gijón.

Escala de valoración sociofamiliar de Gijón

Dimensión

Situación familiar

0. Vive con los hijos
1. Vive con la pareja de edad similar
2. Vive con otros familiares o amigos
3. Vive solo, pero tiene hijos próximos
4. Vive solo, carece de hijos o viven alejados

Vivienda

0. Adecuada (luz, agua, aseo, calefacción, teléfono, ascensor, etc.)
1. Equipamiento inadecuado (carece de uno de los anteriores)
2. Barreras arquitectónicas
3. Vivienda inadecuada (carece de dos o más de los anteriores)



Valoración Social (II)

Escala de valoración sociofamiliar de Gijón (continuación)

Relaciones y contactos sociales

0. Mantiene relaciones sociales fuera del domicilio
1. Solo se relaciona con la familia y los vecinos, sale de casa
2. Solo se relaciona con la familia, sale de casa
3. No sale de su domicilio, recibe a la familia o visitas (> 1/semana)
4. No sale de su domicilio ni recibe visitas (< 1/semana)

Apoyos de la red social

0. No necesita ningún apoyo
1. Recibe apoyo de la familia o los vecinos
2. Recibe ayuda a domicilio, formal o voluntaria
3. Pendiente de ingreso en una residencia de ancianos
4. Necesita cuidados permanentes que no son dados

Situación económica (ingresos/mes, en pesetas)

0. > 119 000
1. 80 000-119 000
2. 40 000-79 000
3. < 40 000
4. No recibe pensión ni otros ingresos

Valoración de la Depresión. Riesgo Nutricional (I)

- ✦ Esta valoración básica debe complementarse con una exploración para conocer el estado anímico. No es necesario, aplicar encuestas para depresión, como la Yesavage, y basta con la valoración clínica. Asimismo, es posible preguntar sobre la autopercepción de salud en una pregunta simple, sin necesidad de escalas complejas.
- ✦ Es importante mantener la atención sobre el estado nutricional de los pacientes y utilizar otras formas alternativas de valoración del riesgo más allá del peso y la talla. El riesgo nutricional se puede valorar mediante la versión abreviada del Mini-Nutritional Assessment, que tiene un rango de puntuación de 0-14; valores por debajo de 11 identifican pacientes con mayor riesgo de malnutrición.
- ✦ El diagnóstico se debe confirmar evaluando los criterios DSM-IV de los diferentes trastornos depresivos.

Escala de depresión geriátrica. Geriatric Depression Scale de Yesavage^{5,6} (versión abreviada de 15 preguntas)

	Sí	No
1. ¿Está usted básicamente satisfecho con su vida?	0	1
2. ¿Ha abandonado muchas de sus actividades e intereses?	1	0
3. ¿Siente que su vida está vacía?	1	0
4. ¿Se aburre a menudo?	1	0
5. ¿Está usted animado casi todo el tiempo?	0	1



Valoración de la Depresión. Riesgo Nutricional (II)

Escala de depresión geriátrica. Geriatric Depression Scale de Yesavage^{5,6} (continuación)

	Sí	No
6. ¿Tiene miedo de que le vaya a pasar algo malo?	1	0
7. ¿Está usted contento durante el día?	0	1
8. ¿Se siente desamparado o abandonado?	1	0
9. ¿Prefiere quedarse en casa o en la habitación en vez de salir y hacer cosas nuevas?	1	0
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
11. ¿Cree que es estupendo estar vivo?	0	1
12. ¿Se siente usted inútil tal como está ahora?	1	0
13. ¿Se siente lleno de energía?	0	1
14. ¿Cree que su situación es desesperada?	1	0
15. ¿Cree que la mayoría de gente está mejor que usted?	1	0

Instrucciones

- Interrogar al paciente acerca de las siguientes cuestiones y escoger la respuesta más adecuada sobre cómo se ha sentido en las últimas 2 semanas.
- Marcar con un círculo la respuesta escogida y al final sumar la puntuación.
- Si el Mini-Mental de Folstein es ≤ 14 puntos, la aplicación de la escala puede no ser valorable⁷.

Puntuación: ≥ 5 indica probable depresión.

Puntuación total

Valoración de la Fragilidad (I)

- ✦ Es importante identificar al anciano frágil como una persona de **mayor riesgo de resultados adversos de salud, deterioro funcional y mortalidad**.
- ✦ Una definición integradora de fragilidad es la siguiente: «La disminución progresiva de la capacidad de reserva y adaptación de la homeostasis del organismo (homeostenosis) que se produce con el envejecimiento está influida por factores genéticos (individuales) y es acelerada por enfermedades crónicas y agudas, hábitos tóxicos, desuso y condicionantes sociales y asistenciales».



Valoración de la Fragilidad (II)

Modelos para cuantificar la fragilidad:

⚡ **Modelo de múltiples dominios: FRAILITY INDEX.**

- Presencia de diversas afecciones que originan vulnerabilidad:
 - Enfermedades.
 - Síndromes geriátricos.
 - Discapacidades.
 - Factores psicosociales.

⚡ **Fenotipo físico de fragilidad**

- Valora:
 - Pérdida de peso-masa muscular.
 - Debilidad.
 - Cansancio-agotamiento físico.
 - Enlentecimiento psicomotriz.
 - Hipoactividad.
- Será una persona **frágil** la que puntúe en 3, 4 o 5 aspectos.
-

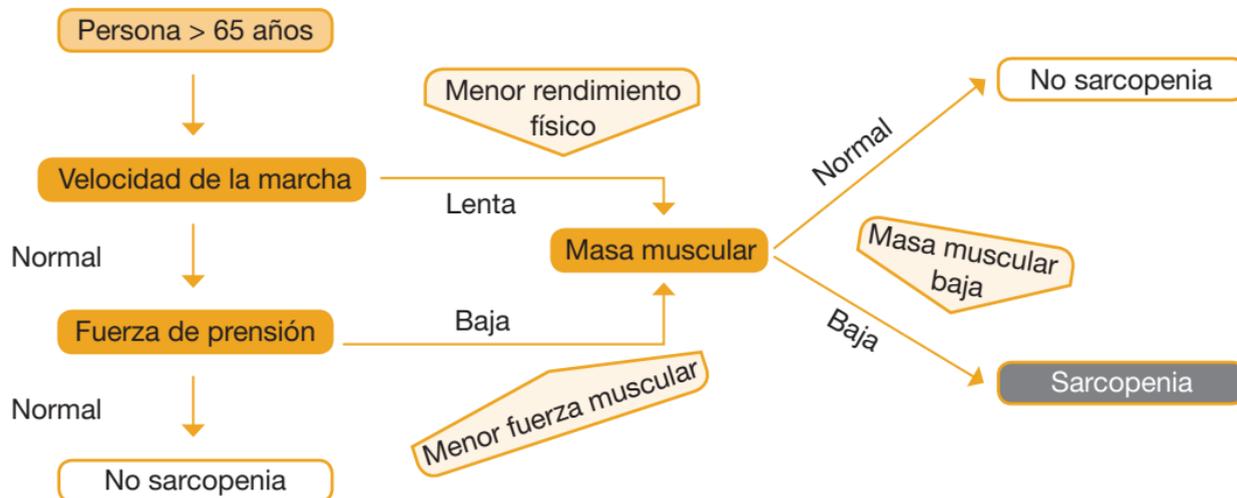
Valoración de Síndromes Geriátricos (I)

- ✦ Los profesionales que atienden a pacientes de edad avanzada deben conocer bien los diversos síndromes geriátricos (delirium, disfagia, caídas, inmovilidad, incontinencia, insomnio, etc.) para su prevención (básico) y tratamiento si aparecen.
- ✦ La **sarcopenia** es un síndrome geriátrico destacado que se define como la pérdida de masa muscular, la pérdida de fuerza y los cambios cualitativos del tejido muscular.
- ✦ En el año 2010, el Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada publicó un documento en el que se exponían unos criterios diagnósticos para la búsqueda de esta enfermedad.



Valoración de Síndromes Geriátricos (II)

Criterios diagnósticos para la búsqueda de sarcopenia⁸



Valoración de Comorbilidades (I)

- ✦ En el paciente anciano es frecuente la coexistencia de diversas patologías diferentes a la que ha motivado el ingreso. Por ello, la **cuantificación de la comorbilidad** con un **índice** como el de **Charlson** resulta útil para dar una idea de la **complejidad de los pacientes**.
- ✦ Es importante añadir información sobre la vista, el oído, la boca, la piel y la **detección** sistemática de la posible **existencia de hipotensión ortostática**.
- ✦ En los pacientes en que sea factible, se debe **valorar** si existen **alteraciones de la marcha**.

Índice de comorbilidad de Charlson⁹ (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas o en el electrocardiograma	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>bypass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en la exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide.	1

ACV: accidente vascular cerebral.



Valoración de Comorbilidades (II)

Índice de comorbilidad de Charlson⁹ (versión original) (continuación)

Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye a pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye a los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías. No se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/grave: incluye a pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye a pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/grave: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (puntuación total)

ACV: accidente vascular cerebral.

Valoración de la Polifarmacia

- ⚡ La prescripción inapropiada de medicamentos en las personas de edad avanzada es un importante problema sanitario. Se puede clasificar en:
 - **Infraprescripción** u omisión de medicamentos potencialmente apropiados.
 - **Supraprescripción**, prescripción de más medicamentos de los que clínicamente serían necesarios.
 - **Utilización o prescripción** incorrecta de un medicamento.
- ⚡ Existen diferentes criterios para identificar la utilización apropiada de medicamentos en personas > 65 años. Algunos están basados en el juicio clínico (criterios implícitos) y otros, en estándares predeterminados (criterios explícitos).
- ⚡ Los principales criterios explícitos, se centran en la detección de la prescripción de medicamentos potencialmente inadecuados a partir de listados de medicamentos inadecuados, siempre o delante de algunas condiciones o enfermedades. Estos criterios han sido elaborados por grupos de expertos a partir de las evidencias disponibles, y los más ampliamente difundidos son los criterios de Beers y los criterios STOPP (*screening tool of older person's prescriptions*).
- ⚡ Más recientes son los criterios de utilización inapropiada de medicamentos en personas mayores centrados en la detección de la omisión de medicamentos potencialmente adecuados o infraprescripción, los criterios START (*screening tool tom alert doctors to right treatment*).



Valoración de la Esperanza de Vida

- ✦ Es importante incorporar, a la valoración de las personas mayores, el concepto de esperanza de vida en el momento de definir los objetivos terapéuticos.
- ✦ La esperanza de vida al nacer es una estimación del promedio de años que viviría un grupo de personas nacidas el mismo año si los movimientos en la tasa de mortalidad de la región evaluada se mantuvieran constantes.
- ✦ Los datos de 2013 muestran un crecimiento sostenido de la esperanza de vida al nacer en España, con un aumento de 8,2 años respecto a 1975.
Esperanza de vida de 2013 en España:
 - Para los hombres, 78,9 años.
 - Para las mujeres, 84,9 años.

Bibliografía

1. Baztán JJ, Pérez del Molino J, Alarcón T, San Cristóbal E, Izquierdo G, Manzabeitia J. Índice de Barthel: Instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993;28:32-40.
2. Pfeiffer E. A Short Portable Mental Status Questionnaire for the assessment of organic brain deficit in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:433-41.
3. González-Montalvo J, Alarcón-Alarcón MT, Salgado-Alba A. Valoración del estado mental en el anciano. En: Salgado A, Alarcón MT. Valoración del paciente anciano. Barcelona: Masson; 1996. p. 73-106.
4. Lobo A, Esquerra J, Gómez-Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. El miniexamen cognoscitivo: un «test» sencillo, práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1979;7:189-201.
5. Martín D, Miralles R, Llorach I, García-Palero P, Esperanza A, Guillén J, Cervera AM. Trastornos depresivos en una unidad de convalecencia: experiencia y validación de una versión española de 15 preguntas de la escala de depresión geriátrica de Yesavage. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2000;35:7-14.
6. Shelk JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, ed. *Clinical gerontology. A guide to assessment and intervention*. New York: Haworth Press; 1995.
7. McGivney SA, Mulvihill M, Taylor B. Validating the GDS depression screen in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(5):490-2.
8. Cruz-Jentoft Aj, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie J, Cederholm T, Landi F, et. al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sacorpenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412-23.
9. Charlson M, Pompei P, Ajas KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373-83.



Hipertensión Arterial en el Paciente Anciano

Puntos Clave

1. La elevación de la PAS es un hecho especialmente relevante en la **población anciana**, en la que se estima que **más del 68 % de la población es hipertensa** a expensas de una HTA sistólica aislada.
2. El tratamiento de la HTA en la población anciana es absolutamente beneficioso.
3. El objetivo debe ser reducir la PAS a niveles entre 150 y 140 mmHg, siempre que los pacientes estén en buenas condiciones físicas y mentales.
4. Es necesario **tener presente** en su manejo clínico una serie de características propias de este grupo de pacientes, como son una **farmacocinética alterada, la comorbilidad o la polifarmacia**.
5. La evidencia disponible en individuos de edad **>80 años indica que el tratamiento antihipertensivo es beneficioso en este grupo de población, con una reducción de la morbimortalidad**. Es recomendable individualizar el tratamiento y se debería valorar su calidad de vida previa, su esperanza de vida y su situación de riesgo cardiovascular.

Prevalencia de la HTA en Ancianos en España¹

Edad	Sexo	Prevalencia	Conoce HTA	Trata y conoce	Controla y trata
70-79 años	Total	71,7 %	65,9 %	85,3 %	30,2 %
	Hombres	69,6 %	61,3 %	81,3 %	30,0 %
	Mujeres	73,5 %	69,2 %	88,1 %	30,3 %
≥ 80 años	Total	70,8 %	59,8 %	88,3 %	25,7 %
	Hombres	68,1 %	51,8 %	88,6 %	20,0 %
	Mujeres	72,2 %	63,9 %	87,7 %	27,9 %

27

HTA: hipertensión arterial.



Cambios Fisiológicos del Proceso de Envejecimiento que pueden afectar a la Regulación de la Presión Arterial

- ✦ ↓ Vasodilatación mediada por receptores β -adrenérgicos.
 - ✦ ↓ Respuesta vasoconstrictora α -1-adrenérgica frente a estímulos del sistema nervioso simpático.
 - ✦ ↓ Actividad parasimpática.
 - ✦ ↓ Sensibilidad de los barorreceptores.
 - ✦ ↑ Rigidez arterial.
 - ✦ ↓ Llenado diastólico del ventrículo izquierdo.
 - ✦ Modificación de la respuesta vascular dependiente del endotelio. Deterioro del sistema del óxido nítrico:
 - Favorece la vasoconstricción y el ↑ resistencia vascular.
 - ↑ Sustancias (IL, endotelina, *insulin-like* GF-1) que favorecen la secreción de colágeno en la pared vascular.
 - ✦ ↓ Actividad de la renina plasmática.
 - ✦ ↓ Producción de prostaglandinas renales y mayor sensibilidad a variaciones de Na (↓ perfusión renal, ↓ retención de líquidos/Na).
-

Problemas Frecuentes en la Población Anciana

- ✦ El **envejecimiento vascular**, especialmente, confiere una serie de **características más frecuentes en la población anciana**, como pueden ser:
- **Mayor variabilidad de las cifras de PA** que en el adulto joven.
 - **Mayor** frecuencia de efecto **bata blanca**.
 - Un **10-15 %** presenta **hipotensión ortostática**.
 - **Mayor frecuencia de pseudohipertensión**. Cuando las arterias periféricas se hacen rígidas, se calcifican frecuentemente con el envejecimiento, y el brazal de medida de la PA debe ser inflado a una presión mayor para poder comprimirlas. La palpación de la arteria braquial o radial puede hacerse distalmente a donde se encuentra completamente inflado el brazal (maniobra de Osler positiva).
 - En pacientes con **factores de riesgo cardiovascular y alto grado de arteriosclerosis**, con inicio o empeoramiento de una HTA, **descartar HTA secundaria** frecuentemente a estenosis de la arteria renal.



¿La HTA Sistólica y la Presión de Pulso determinan mayor Morbimortalidad Cardiovascular en el Anciano?

- ✦ La **relación con la morbilidad cardiovascular es más estrecha para la PAS** que para la PAD.
- ✦ En ancianos debemos tener en cuenta, además, la **presión de pulso en la valoración del riesgo cardiovascular**.
- ✦ Con el **aumento de rigidez arterial**, la capacidad de almacenamiento se reduce, por lo que el volumen que pasa directamente a la circulación periférica es mayor, dando lugar a un incremento en la amplitud de la onda de pulso y a una PAS más elevada.
- ✦ La PAD mínima viene determinada por la duración del intervalo diastólico (que a su vez depende de la frecuencia cardíaca) y por la rapidez con que desciende la presión, que depende de las resistencias periféricas y las propiedades viscoelásticas de las grandes arterias, por lo que **conforme más elevada sea la rigidez de las grandes arterias, menor será la PAD**.
- ✦ Este patrón de elevación de la PA, en el que la rigidez supera a las resistencias periféricas, dará lugar a la elevación de la PAS, manteniendo normal o incluso disminuyendo la PAD, es decir, **elevación de la presión de pulso y HTA sistólica aislada**.

HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Ensayos sobre el Tratamiento de la HTA y Enfermedad Cardiovascular en el Anciano^{2,3}

	EWPHE (1) (n = 840)	MRC- Elderly (1) (n = 4396)	SHEP (1) (n = 4736)	STOP-H (1) (n = 1627)	Syst- China (1) (n = 4736)	Syst-Eur (1) (n = 4736)	HYVET (2) (n = 3845)
Reducción AVC (%)	-36%	-25	-33	-47	-38	-42	-30
Cambios en cardiopatía isquémica (%)	-20	-19	-27	-13	+6	-26	-28
Reducción AVC (%)	-22	ND	-55	-51	-58	-27	-64

31

AVC: accidente vascular cerebral; HTA: hipertensión arterial; ND: no demostrable.



Ensayos con Diuréticos³⁻⁶

	Edad/ condición	Fármaco	Resultados
HYVET	> 80 años	Indapamida con/ sin perindopril	Reducción de ictus fatal y no fatal Reducción de muerte cardiovascular y global Reducción de la IC
SHEP	> 60 años HTA sistólica aislada	Clortalidona	Reducción de ictus Reducción de morbimortalidad cardiovascular
EWP in Elderly	> 60 años HTA sistólica aislada	HCTZ + triamtereno	Reducción de morbimortalidad cardiovascular
MRC WP	60-74 años	HCTZ + amilorida	Reducción de ictus Reducción de eventos cardiovasculares

HCTZ: hidroclorotiazida; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca.

Ensayos con Betabloqueantes^{7,8}

	Edad/ condición	Fármaco	Resultados
Hypertension in the elderly in primary care	60-79 años	Atenolol más bendrofluazida	Reducción de ictus fatal y no fatal
STOP-Hypertension	70-84 años	Diferentes betabloqueantes	Reducción de morbimortalidad cardiovascular



Ensayos con Antagonistas del Calcio⁹⁻¹¹

	Edad/ condición	Fármaco	Resultados
Syst-Eur	> 80 años	Nitrendipino con/sin enalapril o HCTZ	Reducción de morbilidad cardiovascular
Syst-China	> 60 años	Nitrendipino con/sin captopril o HCTZ	Reducción de ictus Reducción de morbimortalidad cardiovascular

Ensayos con IECA¹¹

	Edad/ condición	Fármaco	Resultados
Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2	70-84 años	Enalapril o lisinopril	Reducción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.



Ensayos con ARA II^{12,13}

36

	Edad/ condición	Fármaco	Resultados
SCOPE	70 a 89 años	Candesartán frente a otros anti-HTA	Reducción no significativa de eventos cardiovasculares Prevención de deterioro cognitivo en ambos brazos
ESPORT	65 a 89 años	Olmesartán frente a ramipril	Reducción prolongada de la PA bien tolerada con olmesartán

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

Objetivo de Reducción de la PA en Población Anciana (65-80 años). Revaluación de las Guías Europeas 2009¹⁴ y 2013¹⁵

- ✦ Ensayos clínicos realizados en población anciana. Los pacientes al inicio tenían una PAS \geq 160 mmHg.
- ✦ En ningún ensayo clínico en el que se demostró el beneficio del tratamiento anti-HTA se consiguió una PAS media $<$ 140 mmHg.
- ✦ En pacientes ancianos menores de 80 años y sin fragilidad, debe considerarse el tratamiento antihipertensivo ante valores de PAS \geq 140 mmHg, teniendo como objetivo terapéutico una PAS $<$ 140 mmHg siempre que el tratamiento esté bien tolerado.

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica.



Tratamiento Farmacológico en el Anciano. Recomendaciones Generales (revaluación Guías ESH 2009¹⁴ y Guías ESH/ESC 2013¹⁵)

- ✦ **Dosis iniciales bajas y aumento de dosis gradual:** «*Start low..... And go slow*».
- ✦ Cualquier fármaco **antihipertensivo o asociación fija capaz de alcanzar el objetivo terapéutico** puede ser utilizado.
- ✦ **Evitar ortostatismo** (10-15 % presenta hipotensión ortostática).
- ✦ **Objetivo** del tratamiento:
 - En pacientes menores de 80 años y sin fragilidad, reducir la PAS < 140 mmHg si el tratamiento está bien tolerado.
 - En pacientes mayores de 80 años, reducir la PAS entre 150 y 140 mmHg si están en buenas condiciones físicas y mentales.
- ✦ Dada la mayor variabilidad de las cifras de PA que en el adulto joven, **valorar la utilidad de la monitorización ambulatoria de la PA de 24 horas.**

ESC: European Society of Cardiology; ESH: European Society of Hypertension; PA: presión arterial;
PAS: presión arterial sistólica.

Recomendaciones de las Guías de Manejo de la HTA de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología 2013¹⁵

Recomendaciones	Clase	Evidencia
En hipertensos ancianos con una PAS \geq 160 mmHg, existen evidencias sólidas que recomiendan reducir la PAS a niveles entre 150 y 140 mmHg	I	A
En pacientes ancianos < 80 años sin fragilidad, debe considerarse el tratamiento antihipertensivo ante valores de PAS \geq 140 mmHg teniendo como objetivo terapéutico una PAS < 140 mmHg siempre que el tratamiento esté bien tolerado	IIb	C
En pacientes ancianos mayores de 80 años con una PAS inicial \geq 160 mmHg, se recomienda reducir la PAS a niveles de entre 150 y 140 mmHg, siempre que estén en buenas condiciones físicas y mentales	I	B
En pacientes ancianos frágiles, las decisiones sobre el tratamiento antihipertensivo debe tomarlas el médico que trate al paciente según la monitorización de los efectos clínicos del tratamiento	I	C
Cuando un paciente hipertenso llega a octogenario, debe considerarse continuar con el tratamiento antihipertensivo si este es bien tolerado	IIa	C
Todos los agentes hipertensivos pueden recomendarse y utilizarse en ancianos, aunque los diuréticos y los antagonistas del calcio pueden ser preferibles en la hipertensión sistólica aislada	I	A

PAS: presión arterial sistólica.



Bibliografía

1. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002;20:2157-64.
2. Prisant LM, Moser M. Hypertension in the elderly: can we improve results of therapy? *Arch Intern Med* 2000;160:283-9.
3. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
4. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
5. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1:1349-54.
6. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
7. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-51.
8. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-85.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
10. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16:1823-9.

Bibliografía

11. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
13. Malacco E, Omboni S, Volpe M, Auteri A, Zanchetti A; ESPORT Study Group. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens* 2010;28:2342-50.
14. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121-58.
15. 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). *Journal of Hypertension* 2013;31:1281-357.



Diabetes Mellitus tipo 2 en el Paciente Anciano

Objetivos Terapéuticos (I)

En el tratamiento de la DM2, el **objetivo prioritario es obtener un control metabólico** óptimo no solo en cuanto a los **valores de glucosa**, sino también de las **cifras de presión arterial** y de los **valores de los lípidos**, que probablemente conseguirán resultados más exitosos a más corto plazo que el control de la hiperglucemia.

En las personas mayores hay una marcada **heterogeneidad clínica y los objetivos deben ser individualizados**, incorporando a las decisiones la opinión del paciente. Habrá que adaptar los objetivos terapéuticos a diversos aspectos diferenciales.

Peculiaridades de los pacientes ancianos con DM

- ✦ Frecuente **pluripatología asociada**.
- ✦ Alta **prevalencia de polifarmacia** con el consiguiente riesgo aumentado de presentar **interacciones farmacológicas**.
- ✦ Posibilidad de existir **síndromes geriátricos**.
- ✦ Frecuentes situaciones de **dependencia física y cognitiva previa**. Problemas visuales.
- ✦ **Diferentes esperanzas de vida** según edad o sexo.
- ✦ Posible **insuficiencia social**. Frecuentemente no hay cuidador.
- ✦ Alto **riesgo de hipoglucemia**. **Es básico evitarla**.
- ✦ **Problemas nutricionales** y cambios de su composición corporal.

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Objetivos Terapéuticos (II)

Objetivos terapéuticos en el paciente anciano con DM2

- ⚡ Evitar los síntomas de la hiperglucemia.
- ⚡ Evitar las hipoglucemias. **Objetivo muy importante.**
- ⚡ Evitar la morbimortalidad prevenible.
- ⚡ Mejorar la calidad de vida.
- ⚡ Evitar la aparición o el agravamiento de los síndromes geriátricos.

Según todo ello, en el momento de decidir los **objetivos terapéuticos deben contemplarse dos escenarios** distintos de acuerdo con el Documento de Consenso Español¹.

45



DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada.



Tratamiento No Farmacológico

Dieta

- Es **importante** seguir una dieta equilibrada en que, cualitativamente, las proteínas cubran un 15-20 % del valor calórico total; en ausencia de enfermedad hepática o renal; siendo las grasas como mucho el 30 %; evitando las grasas saturadas y las grasas transaturadas, favoreciendo la ingesta de grasas monoinsaturadas y de ácidos grasos omega-3 y los carbohidratos un 50-55 %, y propiciando el consumo de carbohidratos complejos y evitando los simples.
- Muchos de los ancianos diabéticos etiquetados como obesos por su IMC a menudo padecen **obesidad sarcopénica**, es decir, su peso es elevado, pero su masa muscular está por debajo del valor adecuado. Si no se identifica esta condición, se puede caer en el error de prescribir dietas hipocalóricas que a menudo conllevan una ingesta proteica baja, lo que puede provocar o agravar la sarcopenia y sus consecuencias negativas.

Ejercicio físico

- El ejercicio físico también debe ser un pilar fundamental del tratamiento del anciano con DM2, ya que sirve, además de para el control glucémico, para evitar la aparición de sarcopenia, de caídas y de deterioro funcional.

Educación diabetológica

- Son **necesarios** programas de educación diabetológica específicos para ancianos con DM2, en que se insista en los aspectos básicos en este grupo de edad, como ampliar la información de los aspectos nutricionales y del reconocimiento de síntomas de hipoglucemia.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal.

Tratamiento Farmacológico Disponible (I)

Empezar con dosis bajas e incrementos paulatinos.

Metformina

La metformina **sigue** siendo la base del tratamiento de la DM2 también en el paciente anciano.

- Es imprescindible comenzar el tratamiento con una titulación progresiva de 425 mg/día hasta 1700 mg/día; con dosis superiores, suelen aumentar los efectos secundarios y prácticamente no se mejora la eficacia¹.
- Su uso en ancianos puede asociarse a algunos inconvenientes, como intolerancia digestiva o hiporexia (que en el 5 % de los casos obligan a su suspensión) y déficit de vitamina B₁₂.

Sulfonilureas

- Se tiene una amplia experiencia en su uso, pero su mayor e importante inconveniente son las hipoglucemias, especialmente con las de vida media larga. También inducen ganancia de peso y su uso está limitado en la insuficiencia renal. Presentan múltiples interacciones medicamentosas con fármacos de uso habitual en ancianos.

Glinidas

- Su perfil farmacocinético más recortado reduce el riesgo de hipoglucemias, especialmente en ancianos que tengan patrones erráticos de comidas.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.



Tratamiento Farmacológico Disponible (II)

❖ Tiazolidinadionas (pioglitazona)

- Aunque no produce hipoglucemias, presenta diversos efectos secundarios que limitan seriamente su empleo, y más en ancianos, como ganancia de peso, retención hidrosalina, anemia dilucional, incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca o mayor riesgo de fracturas¹.

❖ Inhibidores de la alfa glucosidasa (L- acarbosa, miglitol)

- Son fármacos eficaces para el control de la glucemia posprandial, sobre todo en pacientes con dietas ricas en carbohidratos. Aunque no inducen hipoglucemia y podrían ser potencialmente útiles en algunos pacientes ancianos con DM2, su uso se ve limitado por su baja eficacia y la elevada frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales.

❖ Análogos del GLP-1 (exenatida, liraglutida)

- Existe muy poca experiencia de uso en sujetos > 75 años. En espera de nuevas evidencias, deben usarse con precaución en ancianos, personalizando su indicación en los que la obesidad sea un problema prioritario. Así, pueden tener un beneficio añadido en las personas hipoventiladoras o con gonartrosis limitante. Los análogos del GLP-1 no inducen hipoglucemias, pero se asocian a frecuentes molestias gastrointestinales.

Tratamiento Farmacológico Disponible (III)

⚡ IDPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina)

- Son fármacos orales muy bien tolerados que han demostrado su eficacia y seguridad a corto plazo y ya a mediano plazo en el mundo real.
- No inducen hipoglucemias ni ganancia de peso, ni presentan interacciones medicamentosas significativas, lo que les convierte en una opción terapéutica muy atractiva para el tratamiento de la DM en el anciano. No requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.
- Ya existen estudios en personas mayores. La vildagliptina tiene un estudio en personas mayores de 75 años en que es eficaz y bien tolerada tanto en monoterapia como asociada a metformina y linagliptina en pacientes con DM2 > 70 años¹.

⚡ Insulina

- La insulinización, especialmente en ancianos frágiles, suele iniciarse con una dosis diaria de insulina más baja que en sujetos más jóvenes con DM2.
- Los análogos de insulina basal, aunque no han demostrado superioridad en el control glucémico, provocan menos hipoglucemias, especialmente nocturnas, que la insulina humana NPH, por lo que pueden ser preferibles en ancianos.
- También los análogos de insulina rápida son preferibles a la insulina regular por su menor tasa de hipoglucemias.

IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; DM2: diabetes mellitus tipo 2.



Tratamiento Farmacológico Disponible (IV)

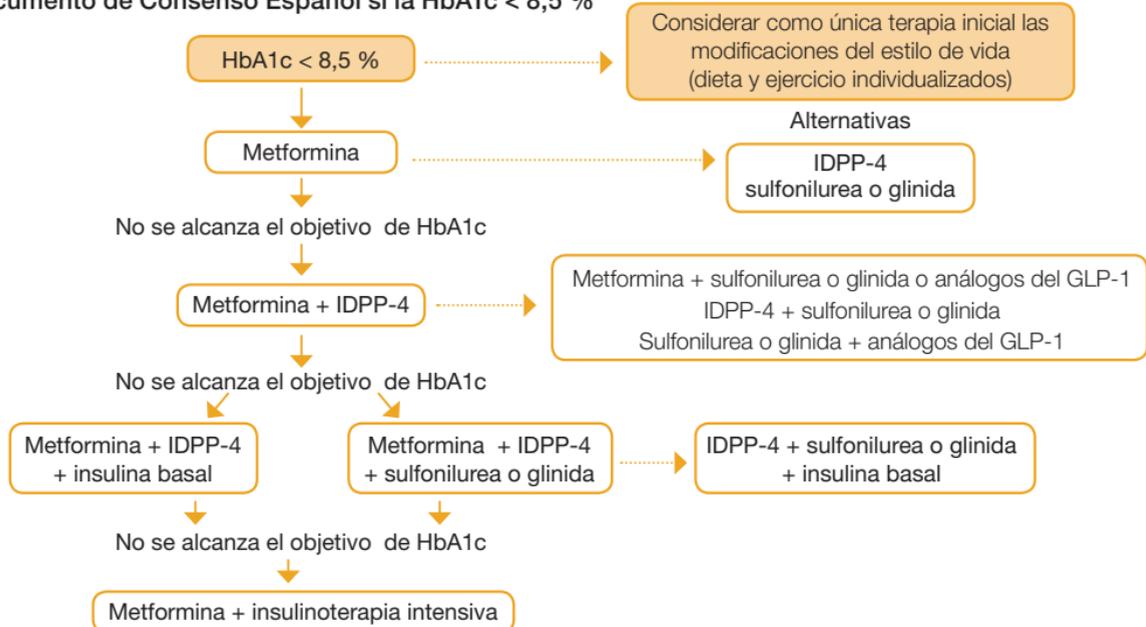
Estrategia de insulinización

- ✦ Se recomienda comenzar el tratamiento con un análogo de insulina basal con dosis baja (0,1-0,2 UI/kg/día). La insulina basal suele combinarse con uno o dos antidiabéticos orales (metformina, IDPP-4 o glinidas). Evitar asociar con sulfonilureas.
 - Deben suspenderse los fármacos secretagogos cuando se indican pautas de insulinización más complejas.
- ✦ Si el paciente no alcanza el objetivo de HbA1c, debe asociarse a la insulina basal un bolo de un análogo de insulina rápida en la comida principal (pauta basal-plus)¹.
- ✦ Si con la pauta basal-plus el paciente continúa fuera de objetivos glucémicos, puede intensificarse la pauta de insulinización añadiendo 2 o 3 dosis de análogos de insulina rápida en las tres comidas principales (pauta basal-bolos).
 - En algunos pacientes, el empleo de insulinas premezcladas (generalmente dos dosis en desayuno y cena) puede ser una alternativa menos compleja que la pauta basal-bolos, aunque menos flexible y con mayor riesgo de hipoglucemias.

HbA1c: hemoglobina glucosilada; IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Algoritmo Terapéutico de la DM2 (I)

Figura 1. Algoritmo terapéutico de la DM2 en el anciano de acuerdo con el Documento de Consenso Español si la HbA1c < 8,5 %



DM2: diabetes mellitus tipo 2; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.



Algoritmo Terapéutico de la DM2¹ (II)

- ✦ En la figura 1 se muestra la pauta que se ha de seguir cuando el diagnóstico se produce con HbA1c < 8,5 %. Así, se inicia con las modificaciones del estilo de vida. Estas pueden ser en ocasiones el único tratamiento y deberán mantenerse, adecuadas a la situación del paciente, a lo largo de toda la evolución de la DM.
- ✦ Si las modificaciones del estilo de vida son insuficientes, el tratamiento de elección es la metformina, especialmente en ancianos con IMC elevado. Si existe contraindicación o intolerancia a la metformina, o en ancianos con IMC normal o bajo, debe considerarse el tratamiento con IDPP-4, con una sulfonilurea de bajo riesgo de hipoglucemia (gliclazida, glimepirida) o una glinida. Los IDPP-4 son preferibles a los fármacos secretagogos cuando existe especial riesgo de hipoglucemia.
- ✦ Si la monoterapia con metformina no alcanza el objetivo de control glucémico, la asociación con un IDPP-4 es preferible, por su menor riesgo de hipoglucemia, a la combinación de metformina con un secretagogo. En pacientes con mala tolerancia a metformina que precisen terapia oral combinada, la opción más recomendable sería la de un IDPP-4 y una sulfonilurea. Esta asociación comporta un mayor riesgo de hipoglucemia. En pacientes que cumplan criterios de beneficio/indicación, asociar agonistas del receptor de GLP-1.

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal.

Algoritmo Terapéutico de la DM2¹ (III)

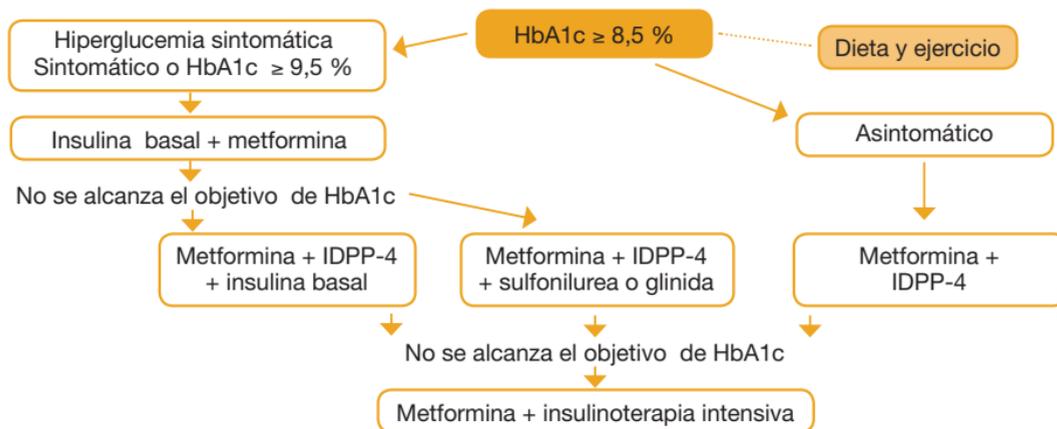
- ⚡ Cuando con dos fármacos orales no se consiguen los objetivos de control, se plantea la disyuntiva de asociar un tercer fármaco oral o una dosis de insulina basal. En la actualidad, la pauta de triple terapia más prescrita en este grupo de edad es la asociación de metformina con un IDPP-4 y un secretagogo, cuya eficacia no es bien conocida y se debe replantear periódicamente su uso.
- ⚡ En ancianos frágiles o con deterioro funcional/cognitivo es preferible, ante el riesgo de interacciones medicamentosas y de mal cumplimiento terapéutico, la asociación de insulina basal con un hipoglucemiante oral (preferiblemente metformina o IDPP-4). En los pacientes que requieren intensificar tratamiento insulínico, se debe actuar como se ha expuesto anteriormente.



Algoritmo Terapéutico de la DM2 (IV)

- ✦ En la figura 2 se aborda la HbA1c $\geq 8,5$ %.
- ✦ En pacientes asintomáticos con HbA1c del 8,5-9,5 %, puede iniciarse directamente el tratamiento con uno o la combinación de dos fármacos orales.
- ✦ En pacientes sintomáticos o con HbA1c $\geq 9,5$ %, se debería comenzar con insulina, para volver al tratamiento oral, si es factible, cuando el control mejore.

Figura 2. Algoritmo terapéutico de la DM2 en el anciano de acuerdo con el Documento de Consenso Español si la HbA1c $\geq 8,5$ %¹



DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Bibliografía

1. Gómez-Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita J, Rodríguez L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Documento de consenso. Med Clin (Barc) 2013;140:134.e1-e12.



Estratificación del Riesgo en el Paciente Anciano



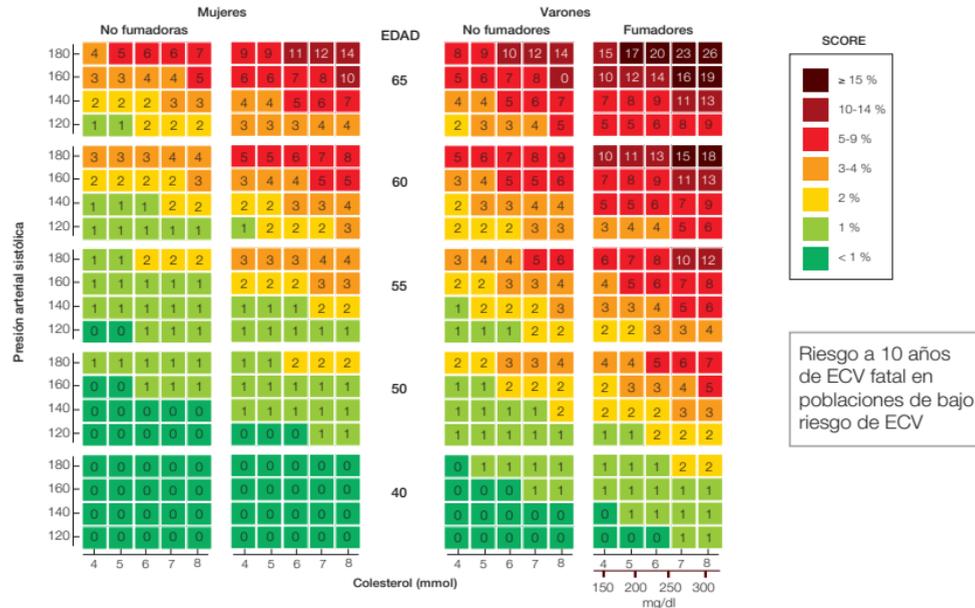
Estratificación del Riesgo en el Paciente Anciano: ¿qué exámenes complementarios son necesarios?¹ (I)

- ✎ Existen numerosos modelos predictivos de enfermedad cardiovascular. Los más utilizados son la ecuación de **Framingham y el proyecto SCORE**.
 - La ecuación de Framingham tiene la ventaja de su sencillez de manejo y de su amplia introducción en la práctica clínica. Su principal desventaja es que fue elaborada solo para predicción de eventos coronarios.
 - Por otra parte, la ecuación del proyecto SCORE tiene la ventaja de que estima la probabilidad de muerte por cualquier evento cardiovascular y es más representativa de la población española (ver tabla). Sin embargo, no tiene en cuenta la presencia de eventos no fatales, de manera que se le concede a la edad una especial relevancia.
- ✎ La aplicabilidad de estas escalas en pacientes de edad avanzada es limitada. En el proyecto SCORE, la edad máxima incluida para la predicción de riesgo es de 65 años, mientras que en la ecuación de Framingham es de alrededor de 77 años.
- ✎ En consecuencia, la estimación del RV en pacientes de edad muy avanzada, de acuerdo a estas escalas, es menor de la real.
- ✎ En general, un **paciente de más 75 años, varón, con algún FRV** asociado (tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia) **debe considerarse de riesgo alto** (> 20 % Framingham; ≥ 5 % SCORE). **En mujeres de esta edad, se puede considerar un riesgo alto cuando existen más de dos FRV.**
- ✎ Otros **factores no contemplados en las escalas**, que reflejan un riesgo incrementado son: historia familiar prematura, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad bajo (incluido en Framingham pero no en SCORE), síndrome metabólico, proteína C reactiva de alta sensibilidad elevada, micro o macroalbuminuria y enfermedad renal crónica (tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²).

FRV: factor de riesgo vascular; RV: riesgo vascular.

Estratificación del Riesgo en el Paciente Anciano: ¿qué exámenes complementarios son necesarios?¹ (II)

Tabla para el cálculo del riesgo de muerte cardiovascular en prevención primaria para poblaciones de bajo riesgo, según los resultados del proyecto SCORE



ECV: enfermedad cardiovascular.



Técnicas de Detección de Lesión Subclínica² (I)

- ✦ Una aproximación complementaria a la estimación del RV a través de las tablas basadas en la presencia de factores es **diagnosticar la lesión en una fase aún subclínica**.
- ✦ Ello permitiría, hipotéticamente, **identificar a pacientes con lesión establecida**, y por tanto de alto riesgo, que hasta ese momento podían haber estado considerados como de riesgo bajo o moderado.
- ✦ Los **procedimientos de detección de lesión subclínica** propuestos, junto con la información que proporcionan, son los siguientes:
 - Electrocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda, isquemia.
 - Ecocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda, disfunción segmentaria.
 - Ergometría: detección de isquemia.
 - TAC cardíaca: cuantificación del calcio coronario.
 - Ecografía carotídea: grosor íntimo medial o placa de ateroma.
 - Índice tobillo-brazo: detección de enfermedad arterial periférica.
 - Velocidad de la onda de pulso: marcador de rigidez arterial central.
 - TAC o resonancia magnética cerebral: lesiones isquémicas.
 - Tasa de filtrado glomerular.
 - Microalbuminuria.
 - Fondo de ojo.
- ✦ Se desconoce en este momento cuál es la mejor estrategia de uso de las diferentes técnicas. Es obvio que es inviable la utilización de todas ellas de manera sistemática.
- ✦ Por otra parte, aunque es incuestionable la capacidad predictiva de eventos vasculares de estos procedimientos, por ahora no existen suficientes estudios en los que se demuestre de manera clara un beneficio terapéutico basado en la identificación de estas lesiones.

TAC: tomografía axial computarizada; RV: riesgo vascular.

Técnicas de Detección de Lesión Subclínica² (II)

Utilidad y coste de las principales técnicas para detección de lesión subclínica

Técnica	Valor predictivo	Disponibilidad	Reproducibilidad	Coste-efectividad	Clase de recomendación
ECG	+++	++++	++++	++++	I
Ecocardiografía	++++	+++	+++	+++	Ila
eco-Doppler carotídeo	+++	+++	+++	+++	Ila
Velocidad de la onda de pulso	+++	++	+++	+++	Ila
Índice tobillo-brazo	+++	+++	+++	+++	Ila
Microalbuminuria	+++	++++	++	+++	I
Fondo de ojo	+++	++++	++	++++	Ila

Las valoraciones oscilan entre + y ++++.

ECG: electrocardiograma.



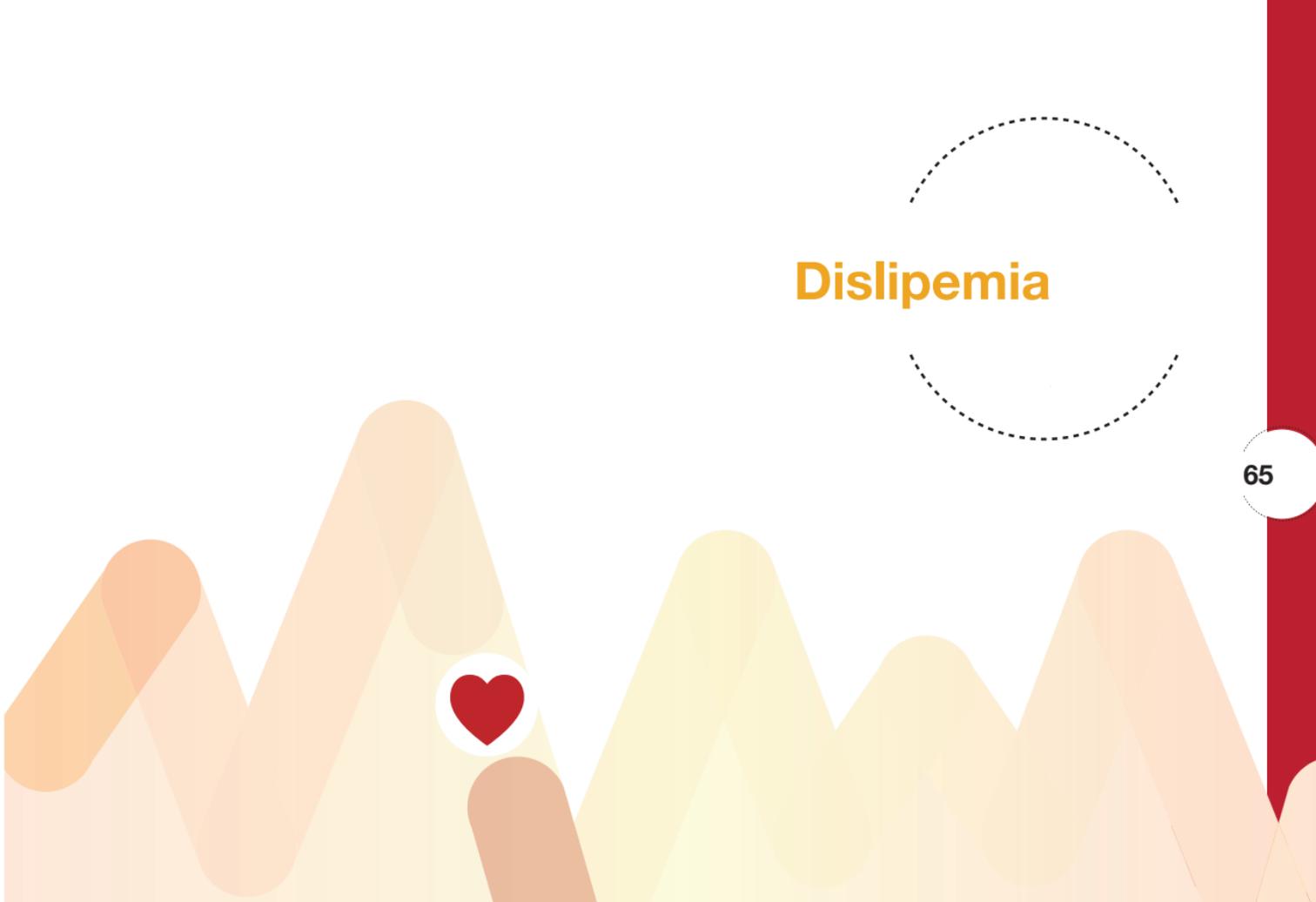
Recomendaciones Prácticas

- ✦ La estratificación del riesgo en pacientes ancianos con FRV asociados es innecesaria, ya que la mayoría son de riesgo alto.
- ✦ Debe tenerse siempre presente que las escalas de riesgo infravaloran a los pacientes de edad avanzada.
- ✦ En aquellos casos en los que el riesgo estimado sea moderado y la función renal sea normal, se indica la búsqueda de lesión de órgano diana.
- ✦ Por su utilidad, coste y disponibilidad, las técnicas más recomendables son el ecocardiograma, el eco-Doppler carotídeo y el índice tobillo-brazo.
- ✦ Por su utilidad y coste, en las guías también se recomiendan la tasa de filtrado glomerular y la microalbuminuria.

Bibliografía

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. Eur Heart J 2012;33:1635-701.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-357.





Dislipemia

Dislipemia

- ✦ El manejo de la dislipemia en los pacientes de edad avanzada se rige por recomendaciones similares a las adoptadas en la población global.
- ✦ Aunque obviamente la esperanza de vida es menor en pacientes mayores de 75 años, su riesgo vascular también aumenta por la edad. Por tanto, la edad en sí misma no debe ser un factor condicionante de la indicación o no de tratamiento.
- ✦ No obstante, es razonable plantear unos objetivos menos estrictos en determinadas circunstancias, sobre todo en pacientes mayores de 80-85 años, en los que la evidencia es escasa.

Fármacos Hipolipemiantes

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis máxima
Estatinas		
Atorvastatina	10 mg/día	80 mg/día
Fluvastatina	20 mg/día	80 mg/día
Lovastatina	10-20 mg/día	40 mg/día
Pravastatina	10-20 mg/día	40 mg/día
Rosuvastatina	5-10 mg/día ^a	40 mg/día ^a
Simvastatina	10 mg/día	40 mg/día
Pitavastatina	1 mg/día	4 mg/día
Fibratos		
Gemfibrozilo	600 mg/día	900-1200 mg/día
Fenofibrato	145 mg/día	250 mg/día
Bezafibrato	200 mg/8 horas 400 mg/día	200 mg/8 horas 400 mg/día
Otros hipolipemiantes y combinaciones		
Ezetimiba	10 mg/día	10 mg/día
Ezetimiba + simvastatina	Ver texto	Ver texto

Existen genéricos de todos los fármacos excepto de rosuvastatina, pitavastatina, ezetimiba y bezafibrato.

Atorvastatina: comp. de 10, 20, 40 y 80 mg. Fluvastatina: comp. de 20 y 40 y 80 mg. Lovastatina: comp. de 20 y 40 mg. Pravastatina: comp. de 10, 20 y 40 mg. Rosuvastatina: comp. de 5, 10 y 20 mg. Simvastatina: comp. de 10, 20 y 40 mg. Pitavastatina: comp. de 1, 2 y 4 mg. Ezetimiba: comp. de 10 mg. Gemfibrozilo: comp. de 600 y 900 mg. Fenofibrato: comp. de 145 y 160 mg; cáps. de 200 y 250 mg. Bezafibrato: comp. de 200 mg, Retard 400 mg. Ezetimiba/simvastatina: comp. de 10/10, 10/20, 10/40 y 10/80 mg.

^a En pacientes asiáticos o con factores predisponentes de miopatía, debe comenzarse con 5 mg/día y la dosis máxima es de 20 mg/día.



Consideraciones Generales del Tratamiento Hipolipemiante¹⁻³

- ✦ Deben descartarse **causas secundarias**: etilismo, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis.
- ✦ El tratamiento hipolipemiante se iniciará con un programa dietético y de estilo de vida adecuado en todos los casos.
- ✦ En pacientes ancianos, se comenzará con dosis bajas y se tendrán especialmente en cuenta las posibles interacciones medicamentosas.
- ✦ **Estatinas²:**
 - Son **de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia**.
 - **Equivalencia entre estatinas para reducir el c-LDL**: aproximadamente 5 mg de rosuvastatina equivalen a 2 mg de pitavastatina, 10 mg de atorvastatina, 20 mg de simvastatina, 40 mg de lovastatina o pravastatina y 80 mg de fluvastatina.
 - Efecto sobre los **triglicéridos**: producen una reducción del 14-33 %, siendo las más potentes pitavastatina, rosuvastatina y atorvastatina (el efecto es dependiente de la dosis).
 - Efecto sobre el **c-HDL**: lo incrementan entre un 5 y un 10 %. Las más potentes son pitavastatina, rosuvastatina y simvastatina.
- ✦ **Fibratos:**
 - Reducen los **triglicéridos** en un 35-53 % y el **c-LDL** en un 6-20 %, y aumentan el **c-HDL** en un 10-15 %.
 - **El gemfibrozilo está contraindicado en asociación con estatinas** por el riesgo de rabdomiólisis. Si fuera necesaria la combinación, es **de elección el fenofibrato**.
- ✦ **Otros hipolipemiantes:**
 - **Ezetimibe** se utiliza asociado a estatinas para aquellos casos en los que no se consigue una reducción adecuada de c-LDL con estatinas.

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

Indicaciones de Tratamiento de la Hipercolesterolemia¹⁻³

- ✦ Prácticamente todos los pacientes con **enfermedad coronaria establecida, estenosis carotídea o enfermedad arterial periférica sintomáticas** deberían recibir tratamiento con estatinas, independientemente de la cifra basal de c-LDL. La dosis será la necesaria para mantener unas cifras de c-LDL < 70-100 mg/dl.
- ✦ En el resto de pacientes, la indicación de tratamiento hipolipemiante se establecerá en función de su **riesgo cardiovascular global** (tablas de riesgo de Framingham adaptadas al ATP-III) y las cifras de c-LDL³.
- ✦ Las **estatinas** son los fármacos de elección. En caso de no poder alcanzarlos con este grupo farmacológico en monoterapia, puede ser útil la **combinación con ezetimiba**.

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.



Manejo de la Hipercolesterolemia según la Estimación del Riesgo por la Escala de Framingham y la Cifra de c-LDL¹⁻³

Categoría del riesgo	Objetivo LDL (mg/dl)	Iniciar medidas dietéticas	Iniciar tratamiento farmacológico
Riesgo alto	< 100 (opcional < 70)	≥ 100	≥ 100
Riesgo moderado-alto	< 130 (opcional < 100)	≥ 130	≥ 130
Riesgo moderado	< 130	≥ 130	≥ 160
Riesgo bajo	< 160	≥ 160	≥ 190

- **Riesgo alto:** cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad aterosclerótica carotídea (ictus o accidente isquémico transitorio de origen carotídeo o estenosis > 50 %), diabetes o más de dos factores de riesgo con riesgo de evento coronario a los 10 años superior al 20 %.
- **Riesgo moderado-alto:** riesgo a los 10 años del 10-20 %.
- **Riesgo moderado:** riesgo a los 10 años < 10 %.
- **Riesgo bajo:** uno o ningún factor de riesgo.

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

Indicaciones de Tratamiento de la Hipertrigliceridemia¹⁻³

- ⚡ Dependará de la **cifra de triglicéridos**:
- **150-199 mg/dl**: tratamiento dietético.
 - **200-499 mg/dl**: en esta situación el objetivo prioritario son las cifras de c-LDL; si estas se encuentran por encima del objetivo, debemos utilizar estatinas. Por el contrario, si los niveles de c-LDL son adecuados, debemos utilizar fibratos.
 - **> 500 mg/dl**: la prioridad es disminuir la cifra de triglicéridos, para lo cual utilizaremos fibratos.

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.



Monitorización y Precauciones del Tratamiento Hipolipemiante¹⁻³ (I)

- ✦ Controles de c-LDL o triglicéridos cada seis semanas hasta conseguir el objetivo. Una vez alcanzado, deben realizarse cada seis meses.
- ✦ Las guías aconsejan determinar basalmente, antes de administrar cualquier hipolipemiante, las concentraciones de GOT, GPT y CK. Posteriormente, las enzimas hepáticas deben monitorizarse a las ocho semanas del inicio o cambio de tratamiento. Por el contrario, no es necesario monitorizar la CK después del tratamiento. Debe suspenderse el tratamiento si se detecta una elevación de GOT/GPT superior a tres veces el límite alto de la normalidad.
- ✦ Interacciones medicamentosas con estatinas (inhibición del CYP 450, isoenzima 3A4) que pueden favorecer la aparición de rabdomiólisis. La pitavastatina, la pravastatina y la fluvastatina no se metabolizan por esta vía, por lo que carecen de interacciones relevantes. La rosuvastatina solo se metaboliza un 10 % y apenas utiliza el CYP 450, por lo que también tiene pocas interacciones farmacológicas. A efectos prácticos, las recomendaciones respecto a interacciones medicamentosas con estatinas son:
 - Contraindicación absoluta: macrólidos.
 - Contraindicaciones relativas: amiodarona, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, azoles.
 - En caso de necesitar un inhibidor de la bomba de protones, es preferible utilizar pantoprazol.
 - La administración concomitante de estatinas y fibratos debe hacerse solo en casos muy seleccionados debido al mayor riesgo de rabdomiólisis, y es preferible evitarla en pacientes ancianos. En caso de utilizarse, debe ser con fenofibrato y pravastatina o fluvastatina.

c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

Monitorización y Precauciones del Tratamiento Hipolipemiante (II)

- ⚡ Interacciones medicamentosas con fibratos:
 - Potencia el efecto de los anticoagulantes orales.
 - Miopatía, sobre todo en asociación con estatinas o ciclosporina.
- ⚡ Insuficiencia renal: estatinas de elección, atorvastatina y fluvastatina; no requieren ajuste de dosis. Evitar fibratos si MDRD < 30 ml/min/1,73 m².
- ⚡ Insuficiencia hepática grave: evitar el uso de hipolipemiantes.



Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al.; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.

Antiagregación y Anticoagulación

Antiagregación y anticoagulación^{1,2}

- ⚡ Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados, por lo general, de acuerdo a las mismas consideraciones que los de menor edad, ya que, aunque el riesgo hemorrágico aumenta, el beneficio también es mayor.
- ⚡ La aspirina reduce al menos en un 20 % la incidencia de eventos aterotrombóticos en prevención secundaria. En prevención primaria, la reducción es menor del 20 %.
- ⚡ La incidencia de sangrado mayor asociado al uso de aspirina durante 10 años oscila entre el 1 % en jóvenes y un 4 % en > 65 años. El riesgo es mayor en aquellos con antecedentes de ulcus péptico complicado o uso concomitante de corticoides.

Antiagregación (I)

Indicaciones

- ⚡ PreVENCIÓN PRIMARIA: se debe plantear su uso en aquellos con un riesgo, según Framingham, superior al 10 % (las guías europeas recomiendan su uso ante un SCORE \geq 10 %).
- ⚡ PreVENCIÓN SECUNDARIA: antecedentes de cardiopatía isquémica, ictus o arteriopatía periférica.
- ⚡ Es discutible la antiagregación sistemática en pacientes con DM2 en prevención primaria. Actualmente, se recomienda su uso en hombres mayores de 50 años o mujeres mayores de 60 años con un factor de riesgo adicional (historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo o microalbuminuria).
- ⚡ Pacientes con ictus cardioembólico o FA con contraindicación para los anticoagulantes.
- ⚡ Infarto cerebral de causa desconocida.
- ⚡ La insuficiencia cardíaca *per se* no es indicación de antiagregación.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; FA: fibrilación auricular.



Antiagregación (II)

Indicaciones de la doble antiagregación (aspirina y clopidogrel)^{1,2}

- ⚡ Portadores de dispositivos intracoronarios (*stents*) metálicos. Duración: al menos un mes; si hay buena tolerancia: 12 meses.
 - ⚡ Portadores de *stents* farmacoactivos. Duración: 12 meses.
 - ⚡ Síndrome coronario agudo. Duración 12 meses.
 - ⚡ Se desaconseja la interrupción temporal de la doble antiagregación a menos que haya una indicación clínica imperativa.
 - ⚡ La aspirina se mantendrá indefinidamente.
-

Antiagregación (III)

Observaciones^{1,2}

- ⚡ La dosis antitrombótica óptima de aspirina se sitúa en 75-150 mg/día y sus efectos secundarios gastrointestinales aumentan con dosis mayores. En pacientes con eventos agudos, la primera dosis de aspirina debe ser al menos de 150 mg (preferiblemente 300 mg). Algunos aconsejan la dosis de 300 mg en prevención secundaria de ictus isquémico.
- ⚡ El clopidogrel es la alternativa para los casos de intolerancia a la aspirina. Es algo más efectivo que la aspirina en prevención secundaria de ictus isquémico y en la arteriopatía periférica sintomática. Su principal desventaja es el coste.
- ⚡ El clopidogrel produce menos síntomas de dispepsia, pero no garantiza la ausencia de hemorragias gastrointestinales. En los pacientes con historia de hemorragia por úlcera, el tratamiento con aspirina más esomeprazol es superior al clopidogrel en la prevención de recurrencia de hemorragias.
- ⚡ Se ha descrito interacción del omeprazol (y otros inhibidores de la bomba de protones) con clopidogrel, aunque este hecho no ha sido confirmado.
- ⚡ Se recomienda la asociación de anticoagulación y antiagregación en aquellos casos en los que exista indicación de ambos tratamientos (prótesis valvular o FA y *stent* o síndrome coronario agudo). En cualquier caso, salvo en pacientes muy seleccionados, el tratamiento anticoagulante se mantendrá indefinidamente, y el antiagregante, como mucho, un año.

FA: fibrilación auricular.



Anticoagulación (I)

Indicaciones generales¹

- ✦ FA permanente, persistente o paroxística no valvular con un $CHA_2DS_2VASc > 1$ (tabla 1).
- ✦ Prótesis valvular.
- ✦ Episodio embólico previo.
- ✦ Miocardiopatía compactada con depresión de la función sistólica del ventrículo izquierdo.
- ✦ Presencia de trombo intracardiaco.
- ✦ De forma individualizada, según criterio médico, puede indicarse tratamiento anticoagulante a aquellos pacientes con gran dilatación de cavidades cardíacas y depresión muy grave de la función del ventrículo izquierdo, sobre todo si su clínica es fundamentalmente de insuficiencia cardíaca derecha.

Tabla 1. Escala CHA_2DS_2VASc y riesgo de ictus

CHA_2DS_2VASc	Puntuación	CHA_2DS_2VASc	Tasa de accidentes cardiovasculares (% año)
CHF	1	0	0
HTA	1	1	1,3
Age (edad) ≥ 75	2	2	2,2
Diabetes	1	4	4
Stroke (ictus)/AIT/TE	2	5	6,7
Enfermedad Vascular	1	6	9,8
Age (edad) 64-75	1	7	9,6
Sexo (i. e. femenino)	1	9	15,2

AIT: accidente isquémico transitorio; CHF: insuficiencia cardíaca congestiva; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; TE: tromboembolismo.

Anticoagulación (II)

Selección del anticoagulante oral. NACO frente a AVK

🌀 En la prevención de embolismos arteriales, los NACO están indicados únicamente en la FA no valvular.

🌀 Situaciones a favor de los NACO:

Paciente sin tratamiento antitrombótico previo

- Dificultad para realizar los controles de monitorización del INR.
- Riesgo importante de interacciones medicamentosas.
- Contraindicación, alergia o intolerancia a los AVK.
- Historia previa de sangrado intracraneal que no contraindique la anticoagulación.
- Pacientes de alto riesgo embólico ($CHA_2DS_2VASc > 3$ [tabla 1]).
- Alto riesgo de sangrado (índice HAS-BLED > 3 [tabla 2]).

Paciente en tratamiento previo con AVK

- Mal control del INR: tiempo en rango terapéutico^a $< 55-60\%$.
- Dificultad para realizar los controles de monitorización del INR.
- Hemorragia intracraneal durante el tratamiento con AVK.
- Episodios embólicos durante el tratamiento con AVK.
- Interacciones farmacológicas importantes.
- Solicitud del paciente y valoración por su médico de que la indicación es adecuada.

^a El tiempo en rango terapéutico se define como el porcentaje del total de los controles individuales realizados de INR que están dentro del rango terapéutico establecido.

AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: índice internacional normalizado; NACO: nuevos anticoagulantes orales.



Anticoagulación (III)

Tabla 2. Características clínicas del índice de riesgo de sangrado HAS-BLED

Factor ^a	Puntos
H - Hypertension (hipertensión)	1
A - Abnormal renal and liver function (disfunción renal y hepática) (un punto cada uno)	1 o 2
S - Stroke (ictus)	1
B - Bleeding (sangrado)	1
L - Labile INR (INR lábil)	1
E - Elderly (edad > 65 años)	1
D - Drugs or alcohol (fármacos o alcohol) (un punto cada uno)	1 o 2

Máximo 9 puntos. Riesgo bajo intermedio 0-2. Riesgo alto > 3.

^a «Hipertensión» se define como presión arterial sistólica > 160 mmHg. «Función renal alterada» se define como la presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica $\geq 2,5$ mg/dl. «Función hepática alterada» significa enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartato aminotransferasa/alaninaminotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.). «Sangrado» se refiere a historia previa de sangrado o predisposición al sangrado (p. ej., diátesis, anemia, etc.). «INR lábil» se refiere a valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., < 60 %). «Fármacos o alcohol» se refiere al uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

INR: índice internacional normalizado.

Anticoagulación (IV)

Selección del anticoagulante oral. NACO frente a AVK (*continuación*)

❖ Situaciones a favor de la recomendación de AVK^{1,2}:

Paciente sin tratamiento antitrombótico previo

- Riesgo embólico moderado ($CHA_2DS_2VASc < 3$ [tabla 1]).
- Riesgo de sangrado bajo-intermedio (índice HAS-BLED < 3 [tabla 2]).
- Enfermedad hepática activa o enzimas hepáticas superiores a dos veces el valor superior de la normalidad.
- Escaso riesgo de interacciones medicamentosas.
- Mala adherencia al tratamiento (los controles de monitorización de INR serían un estímulo añadido para el cumplimiento terapéutico).
- Pacientes con accidente cardiovascular en los 14 días previos o accidente cardiovascular grave en los 6 meses anteriores.

Paciente en tratamiento previo con AVK

- INR estable, sin complicaciones ni interacciones.

AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: índice internacional normalizado; NACO: nuevos anticoagulantes orales.



Anticoagulación (V)

Posología de los NACO *(ver la ficha técnica de cada producto)*

- ✦ Dependerá fundamentalmente de la tasa de filtrado glomerular (tabla 3). Todos los NACO están contraindicados en pacientes con tasas de filtrado glomerular $< 15 \text{ ml/min/1,75 m}^2$.
- ✦ Se recomienda la dosis de 110 mg cada 12 horas de dabigatrán en pacientes mayores de 80 años, peso inferior a 50 kg, riesgo hemorrágico alto (índice HAS-BLED > 3) o patología gastroesofágica.
- ✦ La dosis de apixabán de 2,5 mg cada 12 horas se utilizará en pacientes con al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina sérica $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$.

Anticoagulación (VI)

Tabla 3. Interacciones medicamentosas principales de los NACO

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Vía de metabolización	P-glicoproteína	CYP3A4 P-glicoproteína	CYP3A4
Fármacos contraindicados o no recomendados	<ul style="list-style-type: none"> – Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol – Antirretrovirales: ritonavir y otros IP – Inmunosupresores: ciclosporina y tacrolimus – Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina – Antibióticos: rifampicina – Antiarrítmicos: dronedarona 	<ul style="list-style-type: none"> – Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol – Antirretrovirales: ritonavir y otros IP – Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina – Antibióticos: rifampicina – Antiarrítmicos: dronedarona 	<ul style="list-style-type: none"> – Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol – Antirretrovirales: ritonavir y otros IP
Fármacos que deben usarse con precaución ^{a, b}	<ul style="list-style-type: none"> – Antiarrítmicos: amiodarona y quinidina – Calcioantagonistas: verapamilo – Antibióticos: claritromicina 	<ul style="list-style-type: none"> – Antiarrítmicos: amiodarona y quinidina – Antibióticos: claritromicina, eritromicina – Calcioantagonistas: verapamilo – Inmunosupresores: ciclosporina 	<ul style="list-style-type: none"> – Calcioantagonistas: verapamilo, diltiazem – Antibióticos: claritromicina, rifampicina – Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina – Antiarrítmicos: dronedarona

^a Plantear reducción de dosis. ^b Considerar no administrar en pacientes de edad avanzada o enfermedad renal moderada-severa.

IP: inhibidores de la proteasa; NACO: nuevos anticoagulantes orales.



Anticoagulación (VII)

Precauciones de uso ante procedimientos quirúrgicos e invasivos con riesgo de sangrado (tabla 4).

Tabla 4. Tiempo de interrupción temporal de los NACO previo a la realización de un procedimiento quirúrgico o invasivo con riesgo de sangrado

Tasa de filtrado glomerular	Bajo riesgo de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Dabigatrán		
TFG > 80 ml/min	Suspender 24 horas antes	Suspender 2 días antes
TFG 50-80 ml/min	Suspender 24-36 horas antes	Suspender 2-3 días antes
TFG 30-49 ml/min	Suspender 48-60 horas antes	Suspender 4 días antes
Rivaroxabán		
TFG > 50 ml/min	Suspender 1 día antes	Suspender 2 días antes
TFG 30-50 ml/min	Suspender 2 días antes	Suspender 3 días antes
TFG 15-29 ml/min	Suspender 3 días antes	Suspender 4 días antes
Apixabán		
TFG > 50 ml/min	Suspender 1 día antes	Suspender 2 días antes
TFG 30-50 ml/min	Suspender 2 días antes	Suspender 3 días antes
TFG 15-29 ml/min	Suspender 3 días antes	Suspender 4 días antes

NACO: nuevos anticoagulantes orales; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Bibliografía

1. Camm AJ, Lip GYL, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012;33:2719-47.
2. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):7S-47S.



EN CONTINUO COMPROMISO CON LA HTA⁽¹⁻⁴⁾



**Adaptándonos a las necesidades
del paciente hipertenso⁽¹⁻⁴⁾**

www.pfizer.es

Avda. Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

1. Ficha técnica de Openvas®. 2. Ficha técnica de Openvas® Plus. 3. Ficha técnica de Capenon® 40. 4. Ficha técnica de Capenon® 40 HCT.

