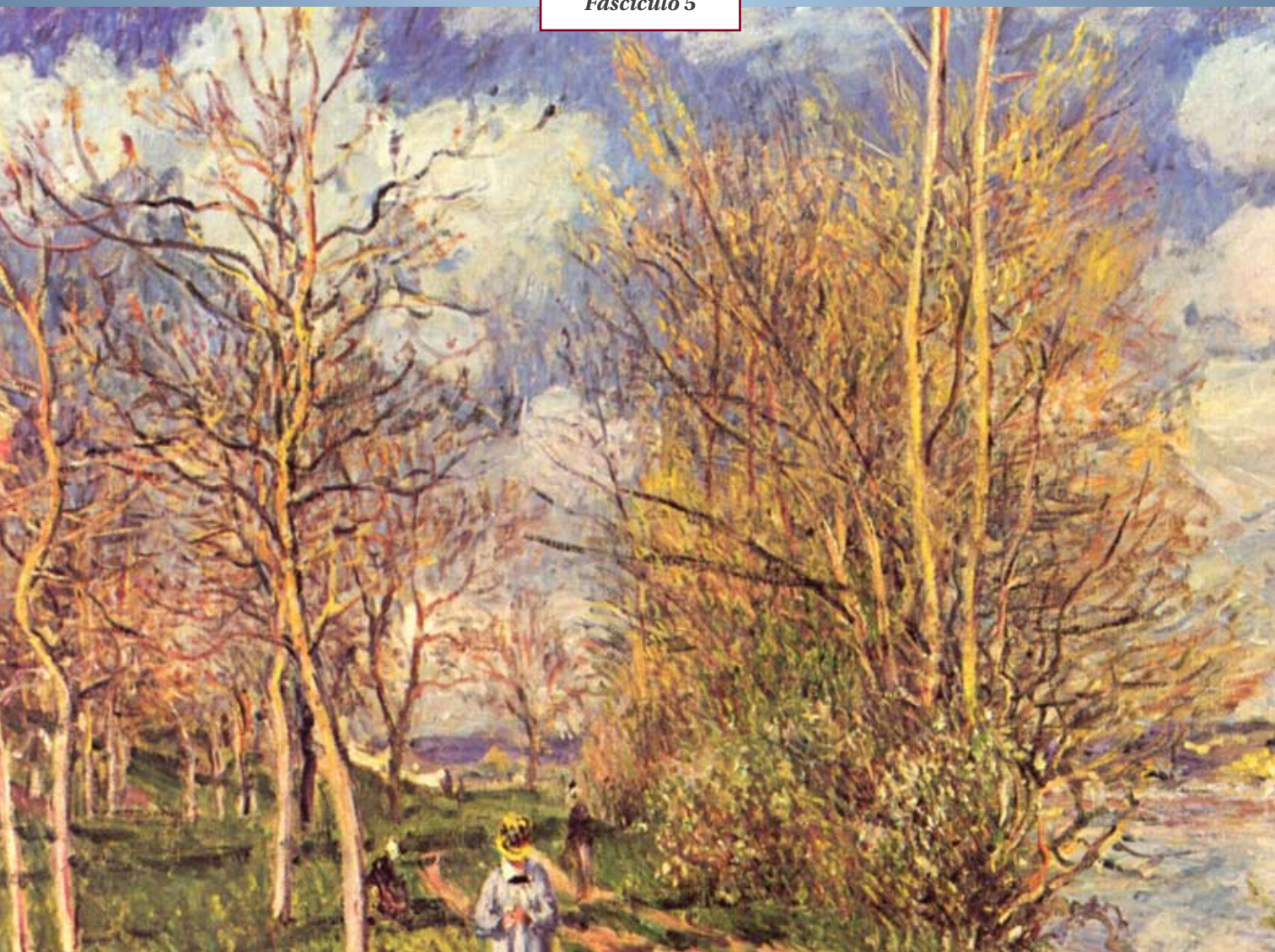




Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Fascículo 5



Fascículo de Actualización 2012

Tencas®

ENALAPRIL 5 - 10 - 20 mg

**Antihipertensivo líder
en el mundo y en la Argentina**



Presentaciones
Envases con 20, 30 y 50 comprimidos



Desde hace más de **135** años
CASASCO
www.casasco.com.ar

Autoridades. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva 2011 - 2013

Presidente Dr. Daniel Piskorz

Presidente Anterior Dr. Hernán Gómez Llambí

Vicepresidente 1° Dr. Felipe Inserra

Vicepresidente 2° Dra. Cristina Arranz

Secretario Dr. Fernando Filippini

Prosecretario Dra. Ana María Balaszczuk

Tesorero Dr. Roberto Coloccini

Pro Tesorero Dra. Judith Zilberman

Vocales

Dr. Gustavo Blanco **Mar del Plata**

Dra. Irene Ennis **La Plata**

Dr. Néstor García **Córdoba**

Dra. Silvia García **C. A. de Buenos Aires**

Dra. Mariela Gironacci **C. A. de Buenos Aires**

Dra. Margarita Morales **C. A. de Buenos Aires**

Dr. Roberto Miatello **Mendoza**

Dra. Silvia Nanfara **Río Gallegos**

Dr. Marcelo Orías **Córdoba**

Dra. María Peral de Bruno **Tucumán**

Dr. José Aníbal Pizzorno **Corrientes**

Dr. Martín Salazar **La Plata**

Revisores de Cuentas

Dr. Mario Bendersky

Dr. Pedro Forcada

Dr. Alejo Grosse

**Secretaría Permanente: Tte. Gral. Juan D. Perón 1479, 2° piso oficina 4, C1037ACA
Buenos Aires, Argentina. Tel. Fax: 4371-3019 / 4600-4651 E-mail: saha@saha.org.ar**

Presidentes y períodos

Dr. Carlos María Taquini **1992-1994** Dr. Emilio Kuschnir **1995-1996** Dr. Norberto A. Terragno **1997-1999** Dr. Aníbal Damonte de Elía **1999-2001** Dr. Alberto J. Gallo **2001-2003** Dr. Luis Juncos **2003-2005** Dr. Gabriel Waisman **2005-2007** Dr. Horacio Carbajal **2007-2009** Dr. Hernán Gómez Llambí **2009-2011**

Hipertensión Arterial en el Adulto Mayor

autores

Dr. Sergio Hauad
Dr. Fernando Filippini

contacto

sergiodh@arnet.com.ar
fer_filippini_1949@hotmail.com

La Hipertensión Arterial, (HA) una de las patologías más prevalentes en el adulto mayor ⁽¹⁾ y debe ser considerada como una entidad clínica de características especiales ⁽²⁾. Debe enfatizarse hoy el crecimiento en edad de la población en todos los países del mundo (10 % de nuestra población se encuentra en el rango del adulto mayor; con más de 65 años), así como las crecientes complicaciones generadas por la hipertensión en este grupo etario.

Las curvas tensionales tienen particularidades que deben conocerse. La presión sistólica (PAS) mantiene un constante y lento ascenso, en contraste con la presión diastólica (PAD), que alrededor de los 50 años comienza a dibujar una meseta. Inclusive después de los 65 puede descender levemente ⁽³⁾ como se observa en los siguientes gráficos.

(Figuras 1 A y B)

Estas curvas naturales, tienen su explicación fisiológica y fisiopatológica basadas en los siguientes motivos:

a. Cambios en la estructura arterial y la función que acompañan al envejecimiento.

Vasos de gran tamaño, como la aorta se vuelven menos distensibles ⁽⁴⁾, y aunque el mecanismo preciso se desconoce en su totalidad, principalmente implica cambios estructurales dentro de los mismos, tales como fractura por fatiga de la elastina, su reemplazo progresivo por colágeno ⁽⁵⁾ y depósito de calcio ⁽⁶⁾. El resultado final es el aumento del grosor íntima-media.

b. Mediadores vasoactivos

Todo este proceso que determina rigidez arterial, a su vez está

influido por mediadores vasoactivos como la noradrenalina y endotelina 1 ⁽⁷⁾. Comparando un grupo de pacientes de edad avanzada (68 años de edad) con pacientes jóvenes (38 años de edad), se evidenció que la rigidez arterial se vinculaba directamente con la disfunción endotelial, la disminución de óxido nítrico y su disponibilidad, así como con el desarrollo de hipertensión sistólica aislada ⁽⁸⁾.

c. Cambios funcionales

Además de los cambios estructurales y neurohormonales hay cambios funcionales. El aumento de la rigidez aumenta la velocidad de la onda de pulso, así como de la onda refleja, lo que genera cambios en la pared de los vasos y en el ventrículo izquierdo. Como resultado de estos cambios y de otros menos conocidos

sobre los autores

Dr. Sergio Hauad

• Director del Departamento de HTA del Instituto de Cardiología de Tucumán. • Director del Módulo HTA de la Carrera de Especialista en Cardiología Fac. de Medicina UNT. • Ex Presidente Sociedad de Cardiología de Tucumán. • Ex Presidente de la Federación Argentina de Cardiología. • Miembro fundador Sociedad de HTA de Tucumán. • Fellow American College of Cardiology. • Magister en Aterosclerosis de la UAI.

Dr. Fernando Filippini

• Profesor Adjunto de Clínica Médica y Terapéutica de la Universidad Nacional de Rosario. • Profesor Titular de Fisiopatología. Carrera de Nutrición. Universidad Abierta Interamericana- Rosario. • Secretario de Comisión Directiva de SAHA • Director del Área Educación Médica Continua SAHA • Ex Presidente de las Sociedades de Medicina Intrerna y de Hipertensión Arterial de Rosario

del envejecimiento arterial, hay un aumento gradual de la PAS durante el transcurso de la edad adulta^(9;10).

La disminución de la PAD en los adultos mayores se relaciona con la poca capacidad de la aorta (por la mayor rigidez) y otras arterias para expandirse en la sístole y lo contrario durante la diástole. Así, el envejecimiento, incluso en personas normotensas, se caracteriza por un aumento de la presión de pulso, creando una mayor presión pulsátil en el sistema arterial⁽¹¹⁻¹²⁾.

En contraste con los pacientes más jóvenes con hipertensión, en los que la PA elevada se determina principalmente por el aumento de la resistencia arterial periférica, la elevación aislada o predominante de presión arterial sistólica (PAS) visto en los ancianos está mediado por una mayor rigidez arterial (el ejemplo más conocido es el aumento de la Impedancia aórtica) y la disminución de la complacencia del ventrículo izquierdo (VI).

Este proceso de envejecimiento, con cambios en la estructura y la función arterial y cardíaca, que incluyen un aumento de espesor de la pared del VI, la función ventricular izquierda sistólica conservada, y la reducción del llenado diastólico temprano, con aumento del llenado final (tal cómo vemos en la ecografía de los hipertensos) contribuyen al agrandamiento de la aurícula izquierda, lo cual, con el transcurso de los años, aumenta la posibilidad de fibrilación auricular, muy frecuente en los adultos mayores.

La rigidez aórtica, más los cambios estructurales descriptos, también afectan el flujo coronario del adulto mayor. Sin embargo, el flujo se mantiene en un amplio rango de presiones de perfusión por la autorregulación (por ejemplo, como la perfusión disminuye la presión, mantiene el flujo por vasodilatación)⁽¹³⁾. En presencia de HVI y otras condiciones asociadas con aumento de la demanda miocárdica de oxígeno (por ejemplo, el aumento de la PAS, taquicardia etc.), aumenta el flujo coronario para satisfacer la demanda.

Cuando se produce la sístole ventricular izquierda en una aorta rígida, la demanda de oxígeno del miocardio aumenta, mien-

tras disminuye la PAD, pero aumenta el flujo coronario para mantener la función contráctil⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Sin embargo, el aumento de la rigidez aórtica disminuye flujo de reserva coronario, y durante el aumento de la contractilidad, el flujo endocárdico se deteriora, lo que resulta en la isquemia subendocárdica⁽¹⁶⁾.

Aunque los aumentos en la rigidez arterial y la PAS relacionados con la edad se consideran a menudo un cambio inevitable por el envejecimiento en las sociedades industrializadas, se está acumulando evidencia de que estos cambios “normativos” de la vejez son marcadamente atenuados en poblaciones que no están expuestas a un estilo de vida con alto consumo de sodio, dietas altas en calorías, bajos niveles de actividad física, y aumento de las tasas de obesidad. Las poblaciones con habitual baja ingesta de sodio demuestran menos rigidez arterial con la edad⁽¹⁷⁾.

Asimismo, se ha observado una mejoría en la distensibilidad arterial después de mantener una dieta pobre en sodio⁽¹⁸⁾. Además, la distensibilidad arterial⁽¹⁹⁾ y la capacidad vasodilatadora mediada por flujo se incrementan⁽²⁰⁾ en atletas de resistencia, en comparación con sedentarios de edad similar.

Las personas que presentan un perfil lipídico menos aterogénico, suelen tener también más delgada la pared de la arteria carótida, y cifras inferiores de presión arterial.

FIGURA 1A EVOLUCIÓN DE LA PRESIÓN SISTÓLICA

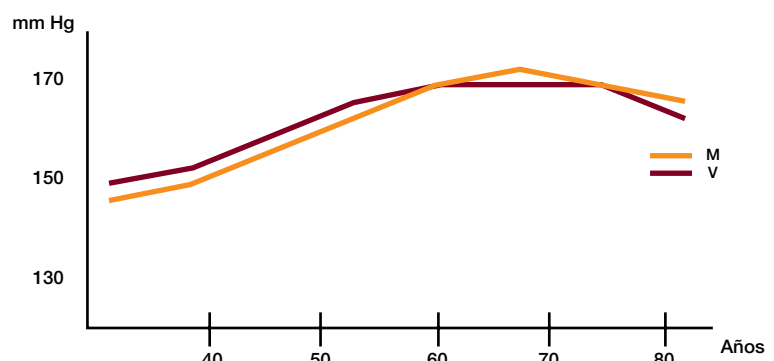
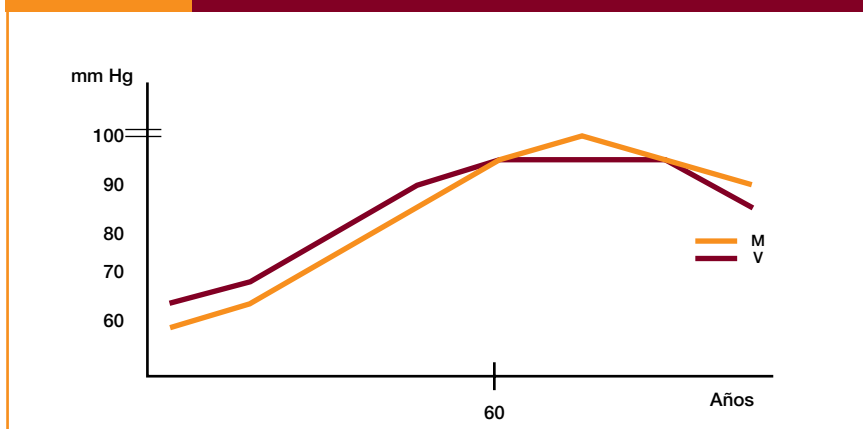


FIGURA 1B EVOLUCIÓN DE LA PRESIÓN DIASTÓLICA

Es por lo tanto probable que la adopción de un estilo de vida saludable en países desarrollados pueda atenuar el aumento de la prevalencia de la presión arterial vinculada con el envejecimiento.

d. Otros cambios vinculados con el envejecimiento

●● Sistema nervioso autónomo.

La disfunción del sistema nervioso autónomo es muy importante, dado que puede ocasionar cuadros graves de hipotensión ortostática, especialmente si el paciente tiene insuficiencia venosa periférica. No debe olvidarse que también puede producirse ortostatismo en hipertensos mayores que ante cambios posturales modifican hasta 20 mmHg o más su presión arterial y por lo general tienen HVI, y lesiones silentes cerebrales detectables en una resonancia magnética nuclear.

●● Función del Riñón

Entre los 30 y 85 años de edad, la masa renal, en particular la corteza, disminuye de 20% a 25% ⁽²¹⁾. El proceso de envejecimiento en el riñón se caracteriza por el desarrollo progresivo de glomerulosclerosis y fibrosis intersticial, que se asocia con un disminución del filtrado glomerular y la reducción de otros mecanismos de regulación ^(22,23).

●● Edad

Es evidente que la edad, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular, es una poderosa predictora de eventos. La definición más práctica de la hipertensión en los ancianos debería describir un nivel de presión arterial por encima de los cuales, la intervención médica, los cambios de estilo de vida y/o los fármacos deberán proporcionar beneficios clínicos verificables. Varios ensayos clínicos de tratamiento de la hipertensión en los ancianos han reportado resultados beneficiosos. Sin embargo, estos estudios no han proporcionado una orientación clara para la selección de un determinado valor que se podría utilizar como punto de corte para diagnosticar la hipertensión arterial.

En un trabajo de Mancia y colaboradores ⁽²⁴⁾ se concluye que aquellos pacientes con cifras de 140/90 mm Hg en el 75% de sus

visitas de seguimiento tuvieron el menor riesgo de resultados adversos. Como una generalización simple, se podría afirmar que en la mayoría de los estudios se ha considerado el tratamiento a partir de una PAS igual o mayor a 160 mm Hg, incluyendo el estudio HYVET ⁽⁴⁾, y en todos los casos se han obtenido beneficios con el descenso tensional en todas las edades. ⁽²⁵⁻²⁶⁾ Sin embargo, aún no existe evidencia suficiente para definir en los ancianos un valor que supere los 140 mm Hg como umbral diagnóstico y terapéutico.

También hay datos limitados en cuanto a si los pacientes con PAS inicial entre 150 y 159 mm Hg se benefician definitivamente con el tratamiento ⁽²⁷⁾. En 2009, se publicó

el estudio Cardio-Sis (Estudio Italiano Sugli Cardiovascolari del Controllo della Pressione Arteriosa Sistolica) en 1.111 pacientes hipertensos no diabéticos con edad media de 67 años y PAS basal de 150 mm Hg. El mismo comparó una meta de PAS de 130 mmHg versus 140 mm Hg, estudiando una reducción en el resultado primario y la tasa de HVI en el ECG a los 2 años de seguimiento medio de pacientes. Aunque la interacción de la edad del grupo de tratamiento no fue significativa, la mayor reducción en el objetivo primario fue visto en el subgrupo de 70 años de edad. Otro estudio, el BP ACCORD, aunque limitado a personas de alto riesgo, con diabetes mellitus tipo 2, no encontró beneficio adicional de una estrategia de intensa reducción de la PAS a valores de 120 mm Hg. Se observó un aumento de los efectos indeseables o colaterales de los fármacos antihipertensivos en la cohorte de 65 años de edad.

En pocos meses más se tendrán los resultados del estudio SPRINT (Intervención en Presión Sistólica), del cual se espera que proporcione más información sobre el objetivo óptimo del tratamiento de la presión arterial en adultos mayores.

Entre las personas mayores de 80 años de edad, los datos de HYVET sugieren, como criterio diagnóstico para la hipertensión y comienzo de tratamiento, una PAS de 150 mmHg.

Puede decirse que si la PAS desciende a niveles más bajos, sería razonable mantener ese nivel de control y tratamiento, siempre y cuando el mismo sea bien tolerado. En complicaciones reportadas (curvas en J) es una PAD baja la principal responsable de las mismas ⁽²⁹⁾.

Parece haber 2 situaciones que deben ser consideradas en particular:

1) aquellos pacientes de edad avanzada en los que una PAS de 150 mm Hg es alcanzada fácilmente con uno o dos fármacos y con escasos efectos colaterales, no hay evidencia suficiente para apoyar una intensificación del tratamiento para conseguir un valor más bajo.

2) la intensificación del tratamiento tampoco sería aplicable a pacientes con PAS mayores de 150 mm Hg en los siguientes tres circunstancias: a) cuando a pesar de un régimen de 4 drogas, bien seleccionadas y dosificadas adecuadamente, este ob-

jetivo no se ha logrado; b) si la terapia prescrita causa efectos secundarios inaceptables, en particular los cambios posturales que podría dar lugar a las consecuencias potencialmente desastrosas de lesiones físicas; c) cuando en el intento de alcanzar el objetivo de PAS, la PAD se esté reduciendo a un nivel potencialmente peligroso, menor de 65 mm Hg.

Por último, no hay evidencias definitivas si se obtienen beneficios en descender marcada o notablemente la PAS en pacientes mayores de alto riesgo, como diabetes, enfermedad coronaria o enfermedad renal crónica. La elección de medicamentos para el tratamiento suele estar dirigida por las características propias de estas enfermedades.

Los diuréticos, antagonistas del calcio (AC), y los ARAII han sido eficaces en la reducción de eventos en los ancianos. No existen estudios de comparación de que indique la superioridad de alguno de ellos en monoterapia. Como ya se acepta, la mayoría de los pacientes requerirán terapia de combinación de drogas.

Los regímenes basados en diuréticos fueron eficaces en estudios anteriores, aunque hay estudios en ancianos que indican que los AC son preferibles en tratamientos combinados para reducir eventos cardiovasculares fatales y no fatales ⁽³⁰⁾.

●● SISTEMA Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).

El papel del sistema RAAS siempre está en revisión e investigación, en especial en las personas con exceso de peso, ya que el tejido adiposo puede contribuir a la activación del mismo ⁽³¹⁾. Se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de angiotensina, la actividad de la renina plasmática; actividad enzimática, y el índice de masa corporal IMC ⁽³²⁾.

El tejido adiposo produce todos los componentes del SRAA a nivel local y pueden producirse acciones autocrinas, paracrinas y/o endocrinas en el desarrollo de la obesidad, y la hipertensión arterial. La angiotensina II también puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina a través de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa ⁽³³⁾. El SRAA también puede contribuir a la hipertensión sistólica en los ancianos ⁽³⁴⁾. La activación del SRAA en los tejidos participa en el proceso de inflamación vascular y la fibrosis provocada por AII. La renina y la aldosterona también pueden contribuir al mismo. Estos cambios eventualmente inducen la aterosclerosis vascular y la alteración funcional y vascular de distintos órganos ⁽³⁵⁾.

Estudios recientes han explorado los genes que codifican componentes del SRAA. La Homocigosis para el alelo D del gen de la ECA se encuentra asociado con la adiposidad, la obesidad y la presión arterial en personas de 54 años de edad en adelante ⁽³⁶⁾.

En el trabajo denominado TONO (prueba de la intervención no farmacológicas en la tercera edad), se observaba una disminución significativa de la presión arterial después de la pérdida de peso en los sujetos obesos con genotipo DD lo que sugiere que este genotipo puede estar vinculada con la obesidad, y la hipertensión en las personas mayores a través de un aumento de la actividad de AII y la producción de aldosterona ⁽³⁷⁾. Estos hallazgos refuerzan el concepto de que la obesidad en los individuos genéticamente susceptibles hará que la hipertensión sea un acompañante siempre.



La definición más práctica de la hipertensión en los ancianos debería describir un nivel de presión arterial por encima de los cuales, la intervención médica, los cambios de estilo de vida y/o los fármacos deberán proporcionar beneficios clínicos verificables.

LA PSEUDOHIPERTENSIÓN

Se denomina así a un falso aumento de la PAS que se observa en algunos pacientes añosos, debido a la existencia de arterias escleróticas que no se comprimen durante el inflado del manguito del tensiómetro.

Se produce en un importante porcentaje de ancianos ⁽³⁸⁻³⁹⁾. La prevalencia real no está clara. Esto se debe probablemente a las diferencias metodológicas entre los estudios.

La correcta identificación de pseudohipertensión es necesaria para evitar el tratamiento agresivo de una falsamente elevada presión arterial y debe ser sospechada en ancianos con hipertensión refractaria sin daños de órgano blanco y/o con síntomas de sobredosis de medicamentos ⁽⁴⁰⁾.

La pseudohipertensión puede ser descartada con la maniobra de Osler, y confirmada por medición directa intraarterial de la PA ⁽⁴¹⁾.

EFFECTO DE GUARDAPOLVO BLANCO

Un 15% a 25% ⁽⁴²⁻⁴³⁾ de las personas mayores tienden a mostrar un mayor efecto de guardapolvo blanco, es decir, elevaciones transitorias de PA, cuando están en un entorno médico, que no se comprueban en su medio habitual ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾. Este fenómeno es más prevalente que en poblaciones más jóvenes.

El término hipertensión de guardapolvo blanco está reservado para aquellos individuos que no toman medicación y tienen persistencia de registros elevados de PA en la consulta, en tanto que

los controles ambulatorios son normales (135/85 mm Hg). Esto es frecuente en los ancianos, en especial en los entre los centenarios⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾. Se recomienda monitoreo ambulatorio y controles domiciliarios por personas entrenadas con aparatos validados⁽⁴⁸⁾.

CONSIDERACIONES FUTURAS EN LA PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN

La mayoría de las consideraciones de la prevención de la hipertensión han sido dirigidas a los individuos más jóvenes, y hay poca información disponible acerca de las estrategias preventivas en los ancianos.

El aumento de la PAS ocurre con el envejecimiento en la mayoría de las sociedades de todo el mundo. Si bien hay excepciones desafortunadamente, no hay una explicación clara y por lo tanto ninguna guía clínica definitiva⁽⁴⁹⁾. Es probable que los patrones de la disminución de la actividad física y el aumento de peso con la edad en las sociedades industrializadas expliquen en parte esta tendencia de aumento de la PAS con la edad. Las recomendaciones habituales para la prevención de la hipertensión están basadas en los cambios de estilo de vida: reducción de la ingesta de sodio, pérdida de peso, la moderación del consumo de alcohol, las dietas centradas en productos frescos y la actividad física⁽⁵⁰⁾.

El exceso de peso es común en las personas mayores, por lo que la pérdida ponderal representa una buena estrategia para frenar la progresión de la hipertensión. Del mismo modo, el uso de la dieta DASH, basada en una mayor ingesta de productos frescos, bajos en sodio, tiene un buen efecto antihipertensivo. Aunque las estrategias dietéticas no son fáciles de lograr o mantener en personas más jóvenes, es posible que los individuos mayores tengan mejor adherencia a las medidas no farmacológicas. Esto podría deberse a que los ancianos son más concientes del riesgo cardiovascular que tienen en función de su edad.

Las consideraciones de estrategias dobles, con restricción de sodio y bloqueo del SRAA, podrían modificar las características y la evolución de la hipertensión en los ancianos. Un ensayo, en una cohorte de pre hipertensos de mediana edad, demostró que la intervención durante 2 años con un ARAII redujo significativamente la progresión a hipertensión manifiesta⁽⁵¹⁾. No se sabe si esta estrategia sería eficaz en un grupo de adultos mayores. En teoría, además de lo expuesto, los AC y los ; un ARAII podrían proporcionar la inhibición adicional de proliferación vascular⁽⁵²⁾.

PREGUNTAS SIN RESPUESTA

Quedan muchas cuestiones importantes sin resolver

- Definir el concepto y la edad en la que consideramos anciano a un individuo.
- Establecer los valores de corte de PA para el diagnóstico de la hipertensión así como definir los objetivos para el tratamiento.
- Identificar aquellos pacientes en quienes la terapia farmacológica que se indique será más eficaz para reducción de eventos CV.
- Decidir si existe un subgrupo de pacientes ancianos con hipertensión en los que el tratamiento no será beneficioso.

La definición de anciano es una tarea difícil. Debido a la gran he-

Las consideraciones de estrategias dobles, con restricción de sodio y bloqueo del SRAA, podrían modificar las características y la evolución de la hipertensión en los ancianos. Un ensayo, en una cohorte de pre hipertensos de mediana edad, demostró que la intervención durante 2 años con un ARAII redujo significativamente la progresión a hipertensión manifiesta

terogeneidad entre individuos en el proceso de envejecimiento, no es posible fácilmente asignar un valor global cronológico que establezca el estado de edad avanzada.

Algunos octogenarios puede ser totalmente activos en el entorno laboral o en otro lugar, pero otros no son tan afortunados. Teniendo en cuenta esta heterogeneidad marcada de la salud y la función fisiológica en los adultos mayores, es más importante centrarse en definir el alcance de estas condiciones asociadas con la edad que en el uso de la edad cronológica de definir y tratar al paciente de edad avanzada con hipertensión. Futuras investigaciones seguirán estudiando las causas y mecanismos de desarrollo de ésta enfermedad relacionada con la edad y el estilo de vida.

Bibliografia

- 1-Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly AHA/ACC 2011 Vol. 57, No. 20, 2011 ;JACC 2011
- 2-He W, Sengupta M, Velkoff VA, DeBarros KA. 65_ in the United States: 2005. U.S. Census Bureau. Washington DC: U.S. Government Printing Office; 2005. Current Population Reports P23-209.
- 3-National Center for Health Statistics. Health, United States, 2008: with chartbook. Report No.: 2009-1232. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; March 2009
- 4-O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1-13.
- 5-Nichols WW, O'Rourke MF McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. London, UK: Arnold; 2005
- 6-Dao HH, Essalihi R, Bouwet C, et al. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosi: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res.* 2005;66:307-17.
- 7-McEniery CM, Qasem A, Schmitt M, et al. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1975-81.
- 8-Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2007;50:228-33
- 9-Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96:308-15.
- 10-Pearson JD, Morrell CH, Brant LJ, et al. Age-associated changes in blood pressure in a longitudinal study of healthy men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52:M177-83
- 11-Domanski MJ, Davis BR, Pfeiffer MA, et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension.* 1999;34:375-80.
- 12-Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, et al. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med.* 2000;160:2765-72.
- 13-Hoffman JL. A critical view of coronary reserve. *Circulation.* 1987; 75:16-11.
- 14-Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, et al. Decreased aortic compliance aggravates subendocardial ischaemia in dogs with stenosed coronary artery. *Cardiovasc Res.* 1992;26:1212-8.
- 15-Saeki A, Recchia F, Kass DA. Systolic flow augmentation in hearts ejecting into a model of stiff aging vasculature: influence on myocardial perfusion-demand balance. *Circ Res.* 1995;76:132-41
- 16-Ohtsuka S, Kakihana M, Watanabe H, et al. Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24: 1406-14.
- 17-Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation.* 1985;71:202-10
- 18-Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis.* 1986;6:166-9.
- 19-Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation.* 1993;88: 1456-62.
- 20-Ryuik TM, Blackman MR, Yataco AR, et al. Enhanced endothelial vasoreactivity in endurance-trained older men. *J Appl Physiol.* 1999;87:2136-42
- 21-Beck LH. The aging kidney: defending a delicate balance of fluid and electrolytes. *Geriatrics.* 2000;55:26-2.
- 22-Beck LH. The aging kidney: defending a delicate balance of fluid and electrolytes. *Geriatrics.* 2000;55:26-2.
- 23-Fliser D, Ritz E. Relationship between hypertension and renal function and its therapeutic implications in the elderly. *Gerontology.* 1998;44:123-31.
- 24-Mancia G, Messerli F, Bakris G, et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension.* 2007;50:299-305.
- 25-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
- 26-Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009; 27:2121-58
- 27-Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665
- 28-Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2009;374:525-33.
- 29-Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 2006;144: 884-93.
- 30-Mion D Jr., Ortega KC, Gomes MA, et al. Amlodipine 2.5 mg once daily in older hypertensives: a Brazilian multi-centre study. *Blood Press Monit.* 2004;9:83-9.
- 31-Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K, et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension.* 2002;40:609-11
- 32-Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med.* 2001;79: 21-9.
- 33-Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev.* 2003;4:43-55.
- 34-Duprez DA. Systolic hypertension in the elderly: addressing an unmet need. *Am J Med.* 2008;121:179-84.
- 35-Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens.* 2006;24:983-91.
- 36-Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med.* 2003;138:17-23.
- 37-Kostis JB, Wilson AC, Hooper WC, et al. Association of angiotensin-converting enzyme DD genotype with blood pressure sensitivity to weight loss. *Am Heart J.* 2002;144:625-9.
- 38-Jaffe R, Halon DA, Weisz G, et al. Pseudohypertension [correction of Pseudohypotension] in a patient with malignant hypertension. *Isr Med Assoc J.* 2000;2:484-5.
- 39-Wright JC, Looney SW. Prevalence of positive Osler's manoeuvre in 3387 persons screened for the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hum Hypertens.* 1997;11:285-9.
- 40-Gregory S, Bakir S, Oparil S. Failure of antihypertensive treatment in the population. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, et al, editors. *Manual of Hypertension.* New York, NY: Churchill Livingstone; 2002:643-71.
- 41-Spence JD. Pseudo-hypertension in the elderly: still hazy, after all these years. *J Hum Hypertens.* 1997;11:621-3.
- 42-Trenkwalder P, Plaschke M, Steffes-Tremer I, et al. "White-coat" hypertension and alerting reaction in elderly and very elderly hypertensive patients. *Blood Press.* 1993;2:262-71.
- 43-Trenkwalder P. Automated blood pressure measurement (ABPM) in the elderly. *Z Kardiol.* 1996;85 suppl 3:85-91
- 44-Rasmussen SL, Torp-Pedersen C, Borch-Johnsen K, et al. Normal values for ambulatory blood pressure and differences between casual blood pressure and ambulatory blood pressure: results from a Danish population survey. *J Hypertens.* 1998;16:1415-24.
- 45-Manios ED, Koroboki EA, Tsvigoulis GK, et al. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens.* 2008;21:153-8.
- 46-Jumabay M, Ozawa Y, Kawamura H, et al. White coat hypertension in centenarians. *Am J Hypertens.* 2005;18:1040-5.
- 47-Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR, et al. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens.* 1995;8:978-86
- 48-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
- 49-Stevenson DR. Blood pressure and age in cross-cultural perspective. *Hum Biol.* 1999;71:529-51
- 50-Kaplan NM. TROPHY: a trial that may change clinical practice. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8:359-60
- 51-Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-97
- 52-Schulman IH, Zachariah M, Raji L. Calcium channel blockers, endothelial dysfunction, and combination therapy. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17:40-5.

Síndrome metabólico, insulinorresistencia y estilo de vida

autor

Dr. Martín R Salazar
Dr. Horacio A Carbajal
Dr. Walter G Espeche

contacto

salazarlandea@gmail.com
hcarbaj@gmail.com
wespeche@gmail.com

EL NACIMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

En los años 80, dos hechos de la práctica clínica merecían una explicación: 1- los diabéticos tenían un riesgo cardiovascular más alto que el explicable por escalas de puntuación como la de Framingham y, 2- muchos de los diabéticos ya tenían enfermedad cardiovascular al momento de diagnosticar la diabetes. Esta última observación sugería que algo debería ocurrir para que se lesionara el aparato cardiovascular antes de que la hiperglucemia se hiciera manifiesta. En 1988 G. Reaven sugiere que la insulinorresistencia (IR), y la consecuente hiperinsulinemia, podrían explicar ambos hechos⁽¹⁾. Surge así una entidad o condición fisiopatológica bautizada como síndrome X, síndrome de insulinorresistencia o, el más comúnmente usado, síndrome metabólico (SM).

Se demostró que la IR se asociaba a un fenotipo caracterizado por presiones arteriales más altas, una dislipemia particular con triglicéridos (TG) elevados y HDL colesterol (HDL-C) bajo y una tolerancia disminuida a los hidratos de carbono⁽²⁾. En un seguimiento de 10 años Zavaroni y cols. Demostraron, en varones no diabéticos aparentemente sanos, que quienes tenían los niveles más altos de insulina plasmática (cuartil superior) tenían un riesgo ~ 8 veces superior de transformarse en diabéticos, ~ 3 veces superior de padecer un evento cardiovascular y ~ 2 veces superior de volverse hipertensos⁽³⁾. Así, la IR/hiperinsulinemia aparecía como una explicación plausible al mayor riesgo cardiovascular del diabético y de quienes en el futuro iban a ser diabéticos. Indudablemente identificar a estos sujetos en la práctica clínica surgía como de gran importancia para la prevención de la diabetes y de la enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, ni las mediciones directas de la insulinorresistencia ni las determinaciones de insulina plasmática estaban (ni están en la actualidad) ampliamente disponibles.

En este contexto surge la idea de identificar a los pacientes más insulinorresistentes a través de criterios. En la tabla 1 se muestran

los principales criterios propuestos para el diagnóstico del SM. Los primeros, los de la OMS⁽⁴⁾ y los del Grupo Europeo para el Estudio de la Insulino Resistencia (EGIR)⁽⁵⁾, mantenían un criterio requerido que trataba de identificar a la IR, ya sea tolerancia alterada a la glucosa o hiperinsulinemia. En el 2001 surgen los criterios del Tercer Reporte del Panel de Expertos para Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Elevado del Instituto del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI-ATPIII)⁽⁶⁾, que fueron los de mayor difusión y utilización; como puede observarse en la tabla 1 difieren de los precedentes en varios aspectos:

- 1. El índice de masa corporal (IMC) es desplazado completamente por la cintura como indicador de obesidad
- 2. Los valores de presión usados como criterio son bajados a < 130/85 mmHg, es decir fuera del rango formal de hipertensión
- 3. Se duplica el peso de los lípidos dado que se asigna puntaje por separado a los TG elevados y al HDL-C bajo
- 4. Todos los criterios son colocados al mismo nivel, es decir no hay un "criterio requerido"

Esto último es tal vez el cambio de mayor significación dado que un síndrome que tenía un hilo común fisiopatológico (la IR) se transforma en cualquier combinación de tres de los cinco criterios; lo que permite 16 fenotipos diferentes (ej. obeso-no obeso, hipertriglicéridémico-no hipertriglicéridémico, disglucémico-no disglucémico, etc.). En el 2005, en parte para adecuarse a los nuevos umbrales de glucemia de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), los criterios de la ATPIII son modificados: se baja el umbral de glucemia a 100 mg/dl y, además, se incorporan los tratamiento de la hipertensión, de la diabetes y de la dislipemia como criterios equivalentes a los valores elevados de estas variables⁽⁷⁾.

Este mismo año ingresa en este juego de criterios la Federación Internacional de Diabetes (IDF). En su propuesta la obesidad cen-

sobre los autores

Dr. Martín R Salazar

*Jefe de Sala del Servicio de Clínica Médica.
Hospital Universitario Gral. San Martín, La Plata.*

Dr. Horacio A Carbajal

*Profesor de Medicina Interna. FCM, UNLP.
Jefe del Servicio de Clínica Médica.
Hospital Universitario Gral San Martín, La Plata.*

Dr. Walter G Espeche

*Médico del Servicio de Clínica Médica.
Hospital Universitario Gral. San Martín, La Plata.*

tral es un criterio requerido, por lo que la IR sería patrimonio de los obesos⁽⁸⁾. Aunque es indudable que la IR aumenta con el grado de obesidad, los datos del trabajo de Widman RP. y cols.⁽⁹⁾ en base al NHANES, cuestionan seriamente la posición de la IDF dado que, si bien el grado de las anomalías metabólicas propias de la IR aumenta con la obesidad, existen delgados “metabólicamente anormales” (20-30%) y obesos “metabólicamente sanos” (~ 30%). De todas formas esta controversia ha quedado de lado a partir de la “armonización” de las definiciones de la IDF y del NHLBI-ATPIII⁽¹⁰⁾. Hoy debemos considerar a la definición “armonizada”, aceptada por la mayoría de las sociedades, como la vigente. Según ella, un individuo tiene SM cuando cumple 3 de los siguientes criterios:

- Circunferencia de la cintura por encima de valores definidos para cada grupo étnico
- HDL-C: <40 mg/dL (1,0 mmol/L) en varones y <50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres o tratamiento con fármacos
- TG: ≥150 mg/dL (1,7 mmol/L) o tratamiento con fármacos
- Presión arterial sistólica ≥130 mmHg o presión arterial diastólica ≥85 mmHg o tratamiento antihipertensivo
- Glucosa en ayunas: ≥100 mg/dL (5,6 mmol/L) o tratamiento para la diabetes

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

EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOMETABÓLICO

La utilidad del SM en la práctica clínica ha sido y es materia de debate⁽¹¹⁻¹³⁾. Varios meta-análisis recientemente publicados se han focalizado en determinar la capacidad que tiene el SM para predecir eventos; en ellos se demuestra que la presencia de SM conlleva un riesgo ~ 5 veces superior de desarrollar diabetes⁽¹⁴⁾ y ~ 2 veces superior de padecer un evento cardiovascular⁽¹⁵⁾, riesgo que se reduce a un 50% de exceso cuando es ajustado por los factores de riesgo tradicionales (presión arterial, colesterol y tabaquismo)⁽¹⁶⁾. Comparado con el puntaje de Framingham el SM tiene menos valor para la predicción de eventos cardiovasculares pero más para predecir

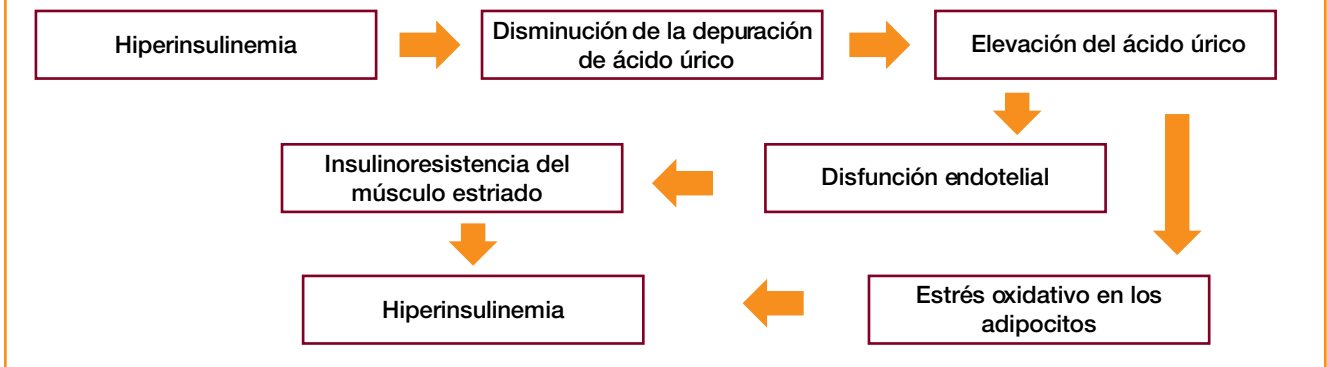
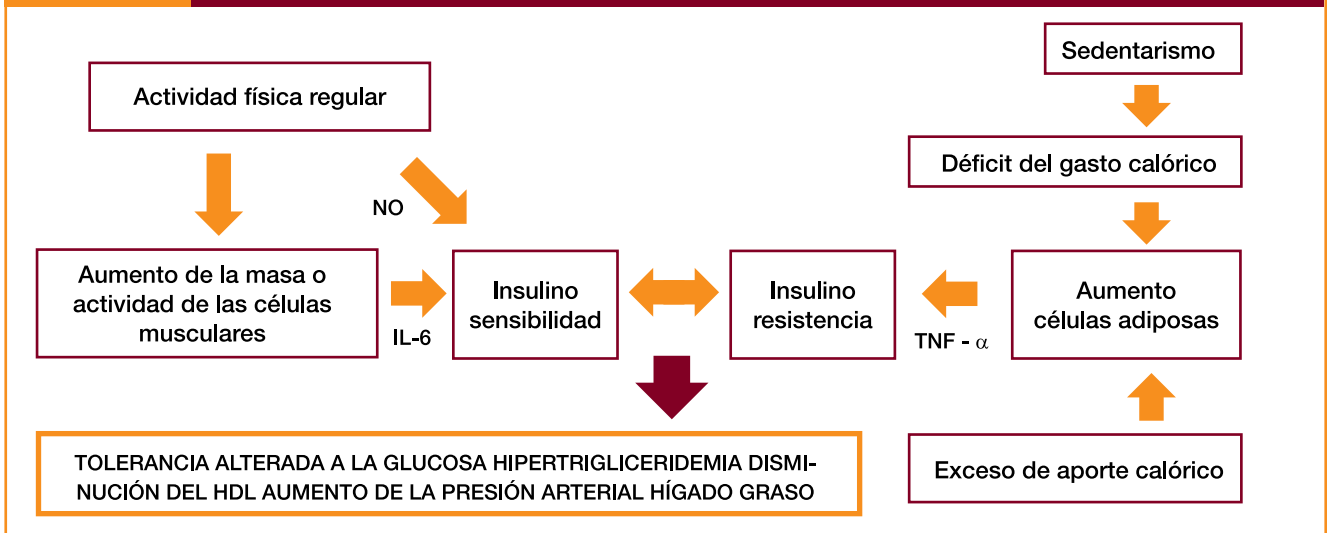
el desarrollo de diabetes⁽¹⁷⁾. Con cualquier definición (OMS, EGIR, NLBI-ATPIII, IDF) el SM tiene un valor similar para predecir el desarrollo de enfermedad cardiovascular⁽¹⁸⁾ y de diabetes (14); sin embargo la concordancia entre las definiciones es baja (kappa ~ 0,5) lo que indica que, si bien representan niveles similares de riesgo, los individuos identificados no son necesariamente los mismos. Recientemente fueron descriptos niveles similares de concordancia entre los criterios diagnósticos del SM y la impresión clínica⁽¹⁹⁾.

Así el SM es un buen predictor de diabetes y un moderado predictor de futuros eventos cardiovasculares. Pero, volvamos al inicio de la historia ¿el SM identifica IR? Tanto los criterios del ATPIII^(20,21) como la nueva definición “armonizada”⁽²²⁾ muestran una aceptable especificidad (> 80%) pero una baja sensibilidad (~ 50%) para identificar a los individuos insulinoresistentes. En vista de que la medida terapéutica más importante para la IR es modificar el estilo de vida (fomentar la actividad física y mantener el peso ideal, acciones de bajo coste y ampliamente aplicables), sería deseable contar con herramientas diagnósticas de más sensibilidad. Por otro lado, la baja sensibilidad genera necesariamente la cuestión de cómo son los insulinoresistentes que no cumplen los criterios del SM; recientemente se ha comunicado que son jóvenes con un perfil de riesgo desfavorable⁽²²⁾, por lo que su identificación es de indudable interés clínico.

OTROS POSIBLES MARCADORES DE INSULINORESISTENCIA

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

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) fue considerado inicialmente patrimonio de obesos diabéticos pero un grupo de hepatólogos italianos, movilizados por el hallazgo de NAFLD en no obesos no diabéticos, demostró que la IR es la anomalía fisiopatológica fundamental y que el grado de IR en el NAFLD es similar al encontrado en la diabetes tipo 2⁽²³⁾. Además, se ha sugerido que pequeñas elevaciones en la alaninoaminotransferasa podrían ser un marcador temprano de IR⁽²⁴⁾ y recientemente, en base a datos del Estudio del Corazón de Bogalusa, se ha demostrado que las enzimas hepáticas elevadas están asociadas al de-

FIGURA 1 Relaciones entre la hiperinsulinemia y los niveles del ácido úrico**FIGURA 2****OBESIDAD, SEDENTARISMO E INSULINO RESISTENCIA**(NO: ÓXIDO NÍTRICO, TNF- α FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α , IL-6: INTERLEUKINA 6)

sarrollo de diabetes en adultos jóvenes⁽²⁵⁾. Así, si las alteraciones de la función hepática, hígado graso e IR están estrechamente asociadas, ¿por qué no ha sido incluido el NAFLD dentro de los criterios del SM? Musso G. y cols. han mostrado que la inclusión del NAFLD como un sexto criterio del SM mejora la sensibilidad de los criterios del ATPIII (69% vs. 38%) sin una pérdida significativa de la especificidad (89% vs. 87%)⁽²⁶⁾.

Otro marcador de IR, promisorio para su uso en la práctica clínica, es el ácido úrico. Las relaciones entre hiperinsulinemia, IR y ácido úrico son complejas (figura 1). Por un lado, la hiperinsulinemia disminuye la excreción renal de ácido úrico; por el otro, el ácido úrico provoca disfunción endotelial y estrés oxidativo en los adipocitos con la consiguiente IR e hiperinsulinemia compensadora⁽²⁷⁾. Más allá del mecanismo/s implicado/s, el ácido úrico elevado podría ser un marcador simple y ampliamente disponible de hiperinsulinemia e IR. Históricamente los valores considerados "normales" para el ácido úrico se basaron en su solubilidad por su relación con enfermedad renal o reumática; sin embargo estos pueden no ser los adecuados cuando se lo utiliza para evaluar el riesgo cardiovascular. En una muestra poblacional, individuos en el "rango normal" de ácido úrico tuvieron un mayor riesgo de SM a medida que el áci-

do úrico se incrementaba⁽²⁸⁾. Recientemente, en mujeres aparentemente sanas, se ha demostrado que valores mayores a 4 mg/dL se asociaban con un riesgo (ajustado por edad e indicadores de obesidad) ~ 2 veces mayor de ser insulinorresistentes⁽²⁹⁾ y, en un estudio de cohortes en enfermeras de EEUU, los mismos valores se asociaron a 30% de exceso del riesgo de desarrollar hipertensión⁽³⁰⁾.

Así, si bien podemos estar razonablemente seguros de que quien cumple los criterios del SM tiene IR, la baja sensibilidad de los criterios indica la necesidad de considerar también a otros marcadores de IR no incluidos, tales como el NAFLD, aumentos en las enzimas hepáticas, elevaciones mínimas del ácido úrico, acantosis nigricans u ovarios poliquísticos.

ESTILO DE VIDA E INSULINORRESISTENCIA

Las modificaciones saludables en el estilo de vida, en especial la reducción del peso y el aumento de la actividad física, son la estrategia central de la prevención y del tratamiento de la IR. Estas modificaciones no sólo corrigen los factores de riesgo cardiovascular sino que han demostrado también prevenir el desarrollo de diabetes (el mayor riesgo agregado)^(31,32) y, específicamente, prevenir el desarrollo del SM⁽³³⁾. Ningún fáрма-

co puede reemplazar los beneficios a los que se accede con las modificaciones saludables en el estilo de vida. En el estudio del corazón de Bogalusa, los marcadores de IR en la infancia se han asociado con el desarrollo de hipertensión durante la vida adulta ⁽³⁴⁾, lo que sugiere que las modificaciones en el estilo de vida deberían implementarse tempranamente.

La selección de los alimentos puede agregar valor terapéutico a la dieta hipocalórica convencional. Una dieta basada en frutas, vegetales, lácteos descremados, granos enteros y con bajo contenido de grasas saturadas (Dietary Approach to Stop Hypertension, dieta DASH) tuvo mayor efecto (para el mismo descenso de peso) sobre los componentes del SM que una dieta hipocalórica tradicional ⁽³⁵⁾. Además, una revisión reciente sugiere que una dieta “estilo mediterráneo” puede ser la más adecuada para los pacientes con SM ⁽³⁶⁾. Durante la era paleolítica la disponibilidad de alimentos de nuestros ancestros cazadores era intermitente y su obtención altamente dependiente de la actividad física; tres revoluciones, la neolítica, la industrial y la de las telecomunicaciones le dieron a la raza humana disponibilidad constante de alimentos y la hicieron cada vez más sedentaria. La evidencia científica de la relación entre sedentarismo y enfermedad cardiovascular comienza en la década de los 50 en Inglaterra, cuando los anatomopatólogos observaron que los conductores de los ómnibus tenían más enfermedad coronaria que sus colegas guardas, más activos ⁽³⁷⁾. Durante décadas el mecanismo de esta relación se centró en la obesidad. Se ha demostrado que el aumento en una variedad de citocinas (como el factor de necrosis tumoral, TNF- α) provenientes de los adipocitos viscerales genera inflamación, daño vascular y, específicamente, IR. De esta manera el sedentarismo produce IR a través de un balance calórico positivo y la consecuente obesidad.

Sin embargo, la falta de actividad física puede actuar por mecanismos independientes de la obesidad ⁽³⁸⁾. Dos señales generadas en la actividad física pueden mejorar la IR. La primera es producida por el efecto de las fuerzas hemodinámicas (“shear stress”) resultantes del aumento del gasto cardíaco sobre el endotelio vascular; estas aumentan la disponibilidad de óxido nítrico (NO) a través de la sintetasa de NO ⁽³⁹⁾. La segunda es la señal del músculo contrá-

til; es posible que las fibras musculares en contracción generen la producción y liberación de distintos productos (miocinas) que contrarrestarían los efectos deletéreos del aumento de la masa de adipocitos ⁽⁴⁰⁾. Entre ellos tiene particular interés la producción de interleukina 6 (IL-6) que tiene efectos antagónicos al TNF- α disminuyendo la inflamación y aumentando la sensibilidad a la insulina. En ratones con IR y diabetes se ha demostrado en el músculo estriado la deficiencia genética del inhibidor tisular de la metaloproteínasa 3 (Timp 3) que trae como consecuencia un exceso de TNF- α , lo que sustenta el rol de este tejido en la génesis de la IR.

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

CONCLUSIONES

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

Por la falta en la práctica clínica diaria de medidas directas de la IR, la identificación de los pacientes debe hacerse por marcadores subrogados. Si la detección de los pacientes insulino-resistentes se restringe al uso de los criterios del SM la mitad no serán identificados, por lo que deberían considerarse otras condiciones clínicas asociadas a la IR. Los cambios en el estilo de vida son la terapéutica central para la prevención y el tratamiento de la IR, en especial el aumento de la actividad física, independientemente de la presencia de sobrepeso u obesidad.

TABLA 1		DISTINTOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO					
	CRITERIO REQUERIDO	OBESIDAD	GLUCOSA	TG (mg/dL)	HDL (MG/DL)	PA (mmHg)	TRATAMIENTO
WHO 1998	DM o IG	IMC ≥ 30		TG ≥ 150 o HDL Varón ≤ 35 Mujer ≤ 39		$\geq 140/90$	no
EGIR 1999	IR o hiperinsulinemia	IMC ≥ 30 o PC Varón ≥ 102 Mujer ≥ 88	≥ 110	TG ≥ 180 o HDL ≤ 40		$\geq 140/90$	no
NHLBI-ATPIII 2001	no	PC Varón ≥ 102 Mujer ≥ 88	≥ 110	≥ 150	Varón < 40 Mujer < 50	$\geq 135/85$	no
NHLBI-ATPIII 2005	no	PC Varón ≥ 102 Mujer ≥ 88	≥ 100	≥ 150	Varón < 40 Mujer < 50	$\geq 135/85$	sí
IDF 2005	Obesidad central	PC Varón ≥ 94 Mujer ≥ 80	≥ 100	≥ 150	Varón < 40 Mujer < 50	$\geq 135/85$	sí
Armonizada 2009	no	PC variable	≥ 100	≥ 150	Varón < 40 Mujer < 50	$\geq 135/85$	sí

DM: diabetes mellitus, IG: intolerancia a la glucosa; IR: insulino resistencia por diversos métodos, HDL: HDL- Colesterol, PA: presión arterial, IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de la cintura

Bibliografía

- 1- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- 2- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M, et al Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989 Mar 16;320(11):702-6.
- 3- Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, Designore R, Reaven GM. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism*. 1999;48(8):989-94.
- 4- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
- 5- Balkau B and Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabet Med* 1999; 16(5): 442-3
- 6- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- 7- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
- 8- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
- 9- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. Prevalence and Correlates of 2 Phenotypes Among the US Population (NHANES 1999-2004) *Arch Intern Med* 2008; 168: 1617-1624.
- 10- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
- 11-Reaven GM The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1237-1247
- 12- Grundy SM. Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice? *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1248-1251
- 13- Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colaguri S, Tuomilehto J, Qiao O, Ramachandran A, Tajima N, Brajkovich M, Reaven G, Hama Sambo B, Mendis S, Roglic G. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*; 2010 53: 600-605.
- 14- Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1898-904
- 15- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32
- 16- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-14
- 17- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005; 165(22):2644-50
- 18- de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM, Resnick HE. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study.
- 19- Vicario A, Cerezo GH, Zilberman J, Del Sueldo M. Prevalencia del síndrome metabólico en la consulta cardiológica y utilidad de la percepción médica como herramienta diagnóstica. *Estudio CARISMA. Rev Fed Arg Cardiol* 2011; 40(2):152-157
- 20- Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, Klein RL, Garvey WT. Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004; 27: 978-983.
- 21- Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL, Turner ST. Correspondence between the adult treatment panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. *Diabetes Care* 2006; 29:668-672.
- 22- Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Dulbecco CA, Aizpurúa M, Marillet AG, Echeverría RF, Reaven GM. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk. *DiabVasc Dis Res*. 2011; 8(2):109-16.
- 23- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50(8):1844-50.
- 24- Salazar MR, Carbajal HA, Curciarello JO, Aizpurúa M, Adrover RE, Riondet B. Alanino-aminotransferasa: an early marker for insulin resistance? *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 125-130.
- 25- Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Hassig S, Rice J, Berenson GS. Elevated Liver Function Enzymes Are Related to the Development of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Younger Adults: The Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care* published ahead of print September 27, 2011, doi:10.2337/dc11-0919
- 26- Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, Cassader M. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008;31(3):562-8
- 27- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.
- 28- Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Ryu SH, Keum DG. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ* 2005;69:928-933.
- 29- Salazar MR, Espeche WG, March CE, Marillet AG, Balbín E, Dulbecco CA, Carbajal HA. Optimal Uric Acid Threshold to Identify Insulin Resistance in Healthy Women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011 Sep 20. [Epub ahead of print]
- 30- Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric Acid and Insulin Sensitivity and Risk of Incident Hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):155-162
- 31- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Llanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.
- 32- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- 33- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:611-9.
- 34- Srinivasan SR, Myers L, and Berenson GS. Changes in metabolic syndrome variables since childhood in prehypertensive and hypertensive subjects: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2006; 48:33-9.
- 35- Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2823-31.
- 36- Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 2008;87:8-11
- 37- Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;265:1111-1120
- 38- Szostak J, Laurant P. The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. *Clinical Science*. 2011; 121:91-106
- 39- Laughlin, M. H., Newcomer, S. C. and Bender, S. B. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J Appl. Physiol*. 2008; 104:588-600
- 40- Pedersen, B. K. The disease of physical inactivity: and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J. Physiol*. 2009; 587:5559-5568

PELMEC®

AMLODIPINA 5/10 mg

El calcio
antagonista
de protección
permanente

- *Rápida reducción de la Presión Arterial*
- *Mayor reducción de eventos cardiovasculares*
- *Mejor control de la Presión Arterial en el largo plazo*
- *Retrasa la progresión de la Aterosclerosis Coronaria*

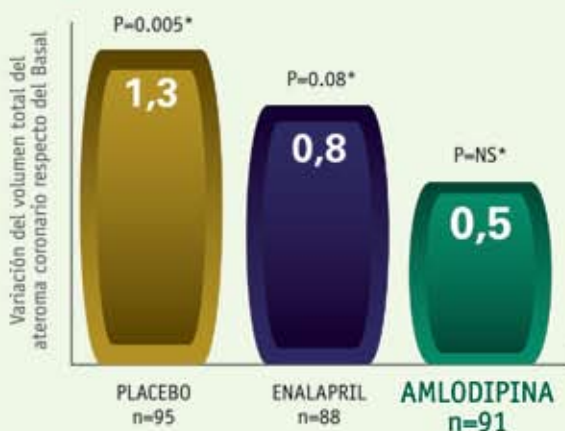
vs. VALSARTAN

Pacientes que alcanzaron la meta de T.A.



vs. ENALAPRIL

Progresión de la Aterosclerosis



* Respecto al Basal



Presentación
Envases con 30 comprimidos.

Desde hace más de
CASASCO 135 ANOS

www.casasco.com.ar



aclusin

50 / 100 mg

CILOSTAZOL

**Protege el vaso,
mejora la circulación**

- *Aumenta en forma significativa y sostenida la distancia de marcha sin dolor y la distancia máxima de marcha*
- *Seguridad y eficacia para superar la isquemia*



Presentación
Envases con 30 comprimidos.

Desde hace más de **135** años
CASASCO

www.casasco.com.ar

