

Comisión Honoraria para la

# SALUD

## Cardiovascular

REVISTA CIENTÍFICA

### Muerte súbita

*Dr. Orestes Fiandra*

### Hábitos alimentarios y actividad física

Percepción versus Realización.

*Dra. Cecilia del Campo; Lic. Fabiana De Ferrari.*

### Farmacogenética de clopidogrel

Individualización de la terapia  
antiplaquetaria

*Dres. Patricia Esperón y Mario Stoll*

### Datos resumidos sobre Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Uruguay, año 2008.

*Dr. Sergio Curto*



[www.cardiosalud.org](http://www.cardiosalud.org)

Bvar. Artigas 2358. CP 11800 / Telefax 2480 2715 - 2481 5929 [comiscv@cardiosalud.org](mailto:comiscv@cardiosalud.org) / Montevideo, Uruguay



## Comité Editorial

**Prof. Dr. Orestes Fiandra**  
**Dra. Yolanda Farré**  
**Dr. Walter Reyes Caorsi**

## Autoridades de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular (LEY 16.626)

**Prof. Dr. Orestes Fiandra**  
Presidente  
Delegado del Poder Ejecutivo

**Prof. Dr. Ricardo Lluberas**  
Vice presidente  
Delegado de la Facultad de  
Medicina

**Dra. Yolanda Farré**  
Secretaria  
Delegada del Banco de  
Previsión Social

**Dr. Ramiro Drapper**  
Delegado del Ministerio de  
Salud Pública

**Dr. Juan J. Pereyra**  
Tesorero  
Delegado del Sindicato Médico  
del Uruguay

**Dr. Walter Reyes Caorsi**  
Delegado de la Sociedad  
Uruguaya de Cardiología

**Dr. Sergio Esteves**  
Delegado de la Federación  
Médica del Interior (FEMI)

**Cra. Laura Cappi**  
Delegada de Asociación  
Procardias

DIRECTOR EJECUTIVO  
**Dr. Mario Zelarayán**

# Índice

- pág. **4** | MUERTE SÚBITA  
*Dr. Orestes Fiandra*
- pág. **8** | HÁBITOS ALIMENTARIOS  
Y ACTIVIDAD FÍSICA  
Percepción versus Realización.  
*Dra. Cecilia del Campo; Lic. Fabiana De Ferrari.*
- pág. **14** | FARMACOGENÉTICA DE CLOPIDOGREL  
Individualización de la terapia  
antiplaquetaria  
*Dres. Patricia Esperón y Mario Stoll*
- pág. **20** | Datos resumidos sobre MORTALIDAD POR  
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES  
en Uruguay, año 2008.  
*Dr. Sergio Curto*
- pág. **25** | NORMAS DE PUBLICACIÓN  
Revista de la Comisión Honoraria  
para la Salud Cardiovascular



Comisión Honoraria para la  
Salud Cardiovascular. Ley 16626.

Bvar. Artigas 2358 - CP 11800 Telefax 2480 2715 – 2481 5929  
comiscv@cardiosalud.org / www.cardiosalud.org  
Montevideo – Uruguay - 2009

Registro MEC en trámite.

Diseño Gráfico Anabella Corsi. Impresión xxx. Secretaria de Editorial Sra. Graciela Brancato.  
Las opiniones o declaraciones expresadas en la Revista de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular reflejan los puntos de vista de los autores. No representan necesariamente la opinión del Comité Editorial a menos que esté expresamente señalado. La propiedad de los trabajos corresponde a los autores. Para su reproducción o publicación en otros medios deberá solicitarse autorización del autor/es y al Comité Editorial.

# Muerte Súbita

**Dr. Orestes Fiandra**

La muerte súbita es debida a un cese brusco de la actividad normal del corazón, sea por una desorganización de la actividad eléctrica de las fibras miocárdicas del ventrículo izquierdo conocida como fibrilación o fibriloleteó ventricular, la causa más común, o por fallo en la conducción de los estímulos eléctricos dentro del corazón: el bloqueo cardíaco. A la muerte súbita se le ha designado erróneamente paro cardiorrespiratorio, dado que el cese de la actividad del aparato respiratorio sucede, en breve lapso, al cese de la actividad cardíaca, porque la anoxia del sistema nervioso, que comanda a los músculos respiratorios, se manifiesta muy precozmente por la gran labilidad de este sistema, ante la falta de oxígeno como consecuencia del cese de la circulación.

La detención de la circulación debe corregirse rápidamente porque los diferentes órganos van cesando su función en pocos minutos, lo que lleva a la muerte definitiva de la víctima. El plazo máximo que se admite como eficaz para lograr la supervivencia es de 10 minutos. Las medidas que se han propuesto para reiniciar la circulación, han sido designadas, impropiamente, reanimación cardíaca, porque la persona no ha perdido el ánimo sino la vida. El nombre correcto es resucitación.

La incidencia de muerte súbita es de 300.000 a 400.000 casos por año en los

EEUU, lo que representa la mitad de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares<sup>(1-2)</sup>. La sobrevivencia de los pacientes tratados en la vía pública en ese país oscila entre 1% y 20%<sup>(3-4)</sup>. En nuestro país no hemos podido establecer con exactitud el número de muertes súbitas anuales, por falta de definición de los certificados de defunción, pero si consideramos la incidencia en EEUU, podemos estimar entre 3000 y 4000 casos anuales, que afectan desde el lactante al anciano. Muchas de estas personas podrían ser resucitadas y restituidas a una vida normal si se contara con los equipos y la organización adecuada, lo que aún, a nivel internacional, no se ha logrado.

La CHSCV siempre ha tenido la preocupación de encarar una lucha frontal y efectiva para resucitar, con buenos resultados, a las víctimas de muerte súbita. Para ello hemos trazado un plan que consiste en encarar un ambicioso programa de educación pública para enseñar a la población a efectuar masaje cardíaco externo como medida inmediata.

A esta medida inicial la completaremos con una segunda etapa consistente en un grupo de ambulancias capaces de acudir al lugar del suceso en el plazo más breve posible<sup>(5)</sup> con el equipamiento necesario para suprimir la causa responsable del cuadro, consistente en un desfibrilador eléctrico para el caso de que el paciente presente fibrilación o aleteo ventricular, de un marcapaso externo para el caso que presente bloqueo aurículo ventricular de 3er grado con cese de función ventricular y eventual equipo para iniciar la hipotermia si fuera necesario. Esta misma ambulancia trasladará a la víctima a un centro asistencial adecuado.

**El primer acto a realizar ante una persona que sufre una pérdida brusca de conocimiento es diagnosticar la muerte súbita, e iniciar las maniobras de masaje cardíaco externo. El mismo, efectuado de forma correcta, logra restaurar una circulación adecuada para mantener la perfusión de los órganos vitales.<sup>(6)</sup>**

Las medidas a adoptar aconsejadas internacionalmente ante una muerte súbita han variado en los últimos tiempos. Se ha descartado la respiración boca a boca por innecesaria y hasta perjudicial,<sup>(6)</sup> pese a que, por tanto tiempo, fue preconizada como imprescindible en las maniobras de resucitación. La compresión externa del tórax (el masaje cardíaco externo) no sólo logra restablecer la circulación sino que

además establece un flujo de entrada y salida de aire por la vía aérea provocando un “jadeo” durante el masaje cardíaco, lo que es favorable porque constituye un verdadero acto respiratorio<sup>(7)</sup>. La ventilación forzada no es aconsejable porque aumenta la presión intratorácica, lo que dificulta el llenado pasivo del corazón disminuyendo el gasto cardíaco durante el masaje<sup>(8-9)</sup>. Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es el número de compresiones por minuto que se deben efectuar durante el masaje cardíaco. En las normas internacionales se aconseja 100 compresiones por minuto. En el Instituto Nacional de Cirugía Cardíaca (INCC) hemos encontrado que frecuencias menores (70 a 75 por minuto) han demostrado, sin embargo, ser óptimas en pacientes que sufren una fibrilación ventricular durante un cateterismo cardíaco y se les realiza masaje cardíaco externo previo a ser desfibrilados. Esta determinación la hemos podido establecer porque durante el cateterismo la presión intraarterial de los pacientes se mantiene monitorizada en forma continua. Ésta alcanza sus valores más altos comprimiendo el tórax a la frecuencia mencionada.

Aspiramos a que, mientras el paciente esté sometido a masaje cardíaco externo realizado por el testigo competente más próximo al suceso, sea posible llamar por cualquier teléfono celular a un número telefónico determinado, de atención continua durante 24 horas. Este llamado permitirá localizar el punto del territorio nacional donde se está tratando al paciente que sufrió la muerte súbita, ya que los teléfonos celulares actúan como GPS. Recibido el llamado, el centro de control identificará, también por GPS la posición de las ambulancias aptas para continuar la resucitación y ordenará el traslado in-

mediato de la que esté disponible más cercana al lugar donde se esté efectuando la resucitación básica. Cuando la ambulancia llegue al lugar indicado podrá continuar con las maniobras de resucitación avanzada que incluyen el uso de desfibrilador o marcapaso externo, drogas de acción cardiovascular, eventual asistencia respiratoria e hipotermia si fuera necesaria en el caso de comprobar el más mínimo compromiso encefálico. Una vez retornado al ritmo normal no deberá suspenderse el masaje externo hasta tener la seguridad de que la circulación se ha restablecido. Esta precaución deberá adoptarse puesto que existen casos en los que se restituye el ECG, pero no la contracción cardíaca efectiva<sup>(10-11-12)</sup>. Es necesario recordar que hay procedimientos riesgosos durante el masaje cardíaco que deben evitarse, como la administración de oxígeno a altas concentraciones<sup>(13-14)</sup>. El mecanismo del daño cerebral causado por la hipoxia es controvertido aceptándose como más probable la presencia de alteraciones del metabolismo cerebral al nivel mitocondrial<sup>(14)</sup>.

Una vez que el paciente se ha estabilizado y trasladado a un centro asistencial, la CHSCV procurará mantener contacto con los colegas que lo asistirán para colaborar con el tratamiento y a su vez tener un control posterior de los resultados alejados<sup>(17)</sup> y de las eventuales modalidades terapéuticas que fueron necesarias en cada caso como monitorización y tratamiento de trastornos del ritmo, medidas de soporte hemodinámico, terapéuticas de reperfusión farmacológica o instrumental por medio de angioplastia coronaria según sea el caso y eventual hipotermia<sup>(18-19-20-21-22)</sup> en los casos con compromiso encefálico. El Liaison Committee on Resuscitation confirmó

esta posición <sup>(23)</sup>. Pese a que la hipotermia fue ensayada durante las guerras Napoleónicas <sup>(24)</sup> por el Barón Dominique –Jean Larrey (1766-1842) destacado cirujano del ejército Francés que equipó una ambulancia con posibilidades de hipotermia para tratar los soldados que sufrían severo trauma encefálico, aún hoy no está suficientemente usada <sup>(25)</sup>. La temperatura que en general se aconseja oscila entre 32° a 34° C. Existe la posibilidad de efectuar estudios hemodinámicos y colocación de stent con esta temperatura <sup>(26)</sup>. Se han preconizado varios procedimientos para la hipotermia y para la medición de la temperatura corporal durante la hipotermia <sup>(27)</sup>.

Para pacientes que se consideran propensos a presentar muerte súbita,

la que puede presentarse durante el sueño, se podrá disponer de equipos similares a los Holter, con capacidad de detectar la muerte súbita o graves trastornos del ritmo cardíaco. Estos equipos, conectados al paciente durante la noche, producirán, al detectar los trastornos mencionados, una señal sonora intensa, de modo que las personas cercanas comiencen la resucitación básica para la que fueron previamente instruidas y se conecten con la central telefónica de ayuda. Para la selección de estos pacientes contaremos con la investigación genética, a la que recurriremos en las personas con antecedentes de muerte súbita en sus familiares, o que sean portadores de síndrome de Brugada, QT largo, QT corto u otras arritmias riesgosas <sup>(15-16)</sup>. En este aspecto estamos tratando de aumentar la

capacidad diagnóstica de nuestro Laboratorio de Genética, lo que insumirá un costo importante.

**Para este ambicioso plan es necesario, en primer lugar, disponer de los recursos adecuados para adquirir los equipos a utilizar en la enseñanza de la resucitación por masaje cardíaco externo a toda la población del país.**

En una visita efectuada a la CHSCV, el entonces Presidente de la República Dr. Tabaré Vázquez, quedó muy bien impresionado por la actividad de nuestra Comisión. Posteriormente entre-

---

## REFERENCIAS

- 1) Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A: Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk and intervention assessment. *Ann. Intern. Med.* 1993;119:1187-97
- 2) Engelstein ED, Zipes DP: Sudden cardiac deaths. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, editors *The heart, Arteries and Veins*. New York, NY: McGraw-Hill, 1998:1081-112
- 3) Gray AJ, Redmond AD, Martin MA: Use of the automatic external defibrillator –pacemaker by ambulance personnel: the Stockport experience. *BMJ* 1987;294:1133-35.
- 4) Carveth SW, Olson D, Bechtel J: Proceedings emergency medical care system: *Arch. Surg* 1947;108:528-530.
- 5) Cummings RO, Ornato JP, Thies y col. Improving survival from sudden cardiac arrest: the “chain of survival” concept. *Circulation* 1991;83:1832-47.
- 6) Berg RA, Kern KB, Sander AB, Otto CW, Hilwig CW, Ewy GA: Bystander cardiopulmonary resuscitation. Is ventilation necessary? *Circulation* 1993;88:1907-15
- 7) Ewy GA: Cardiology patient page. New concepts of cardiac resuscitation for the lay public: continuous-chest-compression CPR. *Circulation* 2007;116:e566-8
- 8) Aufderheide TP, Laurie KG: Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit. Care Med.* 2004;32:S345-51.
- 9) Aufderheide TP, Sigursson G, Pirallo R. y col. Hyperventilation induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation *Circulation* 2004;109:1960-5.
- 10) Ewy GA: cardio cerebral resuscitation: the new cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2005;111:2134-42
- 11) Kellum MJ, Kennedy KW, Ewy GA: Cardio cerebral resuscitation improves survival of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Am. J. Med.* 2006;119:335-40.
- 12) Kern K, Valenzuela T, Clarck L.y col. An alternative approach to advancing resuscitation science. *Resuscitation* 2005;64:261-8.
- 13) Mickel HS, Vaishnav YN, Kempinski O, von Lubitz D, Weiss JF, Feuerstein G: Breathing 100% oxygen after global brain ischemia in Mongolian Gerbils, result in increased lipid peroxidation and increase mortality *Stroke* 1987;18:426-30.
- 14) Fiskum G, Danilov CA, Mehrabian Z. Postischemic oxidative stress promotes mitochondrial metabolic failure in neurons and astrocytes . *Ann N Y Acad. Sci.* 2008;1147:129-38.
- 15) Schwartz RJ, Priori SG, Moss AJ y col: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome. Gene-specific triggers for life threatening arrhythmias *Circulation* 2001;103:89. 15

vistamos al entonces Ministro de Economía y Finanzas Cr. Danilo Astori, a quien expusimos nuestro plan de lucha contra la muerte súbita y la necesidad de adquirir los equipos necesarios para iniciar la enseñanza del masaje cardíaco a la población. Afortunadamente el Cr. Astori comprendió la importancia del problema y nos dotó del subsidio necesario para iniciar nuestra campaña.

Como se comprenderá, la labor que se ha planteado la CHSCV para luchar contra la muerte súbita es muy importante y costosa. Hace no mucho tiempo, tuvimos la oportunidad de observar por televisión un partido de fútbol en Francia en el que un jugador sufrió una muerte súbita durante el juego. Fue asistido por un equipo su-

puestamente preparado para este tipo de accidentes que no supo qué medida adoptar en ese momento. El jugador quedó tendido en el campo de juego. Nadie atinó a realizar la maniobra inicial que debe comenzarse inmediatamente: el masaje cardíaco externo. La víctima falleció. Poco tiempo después se produjeron casos similares en España y Colombia con iguales consecuencias. Si el programa de lucha contra la muerte súbita es exitosa, el Uruguay será el primer país en conseguir poner en marcha un plan eficaz, de alcance nacional, para combatirla. No nos preocupa enfrentar esta responsabilidad: ya fuimos los primeros en implantar un marcapaso que funcionó en un ser humano en el mundo, aún antes que países de mayor desarrollo. Hemos logrado, asimismo, la aprobación de

la ley que creó el Fondo Nacional de Recursos. Hoy vimos que el Presidente de los EEUU anunció con satisfacción que, gracias a una ley recientemente aprobada en ese país, se podrá proporcionar tratamiento de hemodiálisis renal a todos los habitantes que lo requieran. Es posible en el Uruguay desde hace treinta años acceder a ésta y otras costosas disciplinas gracias a el Fondo Nacional de Recursos, que concebí en 1966 pero que recién después de 14 años de lucha conseguí que fuera aprobado gracias a la colaboración del Dr. Antonio Cañiellas durante su función de Ministro de Salud Pública. Hoy la meta es combatir la muerte súbita. El desafío está planteado.

- 
- 16) Nof E, Burasshnikov A, Antzelevitch C: Celular basis of atrial fibrillation in an experimental model of short QT: Implications for a pharmacological approach to therapy. *Heart Rhythm* 2010;7:251-57.
  - 17) Sunde K, Pytte M, Jacobsen y col.: Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39.
  - 18) Hypothermia after cardiac arrest study group. Mild hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:549-56.
  - 19) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, y col. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:557-63.
  - 20) Kim F, Olsufka M, Carlbom D y col. Pilot study of rapid infusión of 2L 40°C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalised, comatose survivor of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005;112:715-9.
  - 21) Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hakala A, Silfvass T: Prehospital introduction of therapeutic hypothermia during CPR: A pilot study. *Resuscitation* 2008;76:360-3.
  - 22) McMullan PW, White CJ: Doing what's right for the resuscitated. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2010;76:161-63
  - 23) Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg Ra, Bottiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley p, Morrison LJ, Nardkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodríguez Nuñez A, Selike FW, Spaulding C, Sunde K, Vanden Hoek T: Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council of Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, Inter-American Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008;118:2452-83.
  - 24) Remba SJ, Varon J, Rivera A y col.: Dominique-Jean Larrey: The effects of therapeutic hypothermia and the first ambulance. *Resuscitation* 2010;81:268-271.
  - 25) Abella BS, Rhee JW, Huang K-N, Vanden Hoek TL, Becker LB: Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation* 2005;64:181-186.
  - 26) Batista LM, Lima FO, Januzzi Jr y col. Feasibility and safety of combined percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:398-403.

# Hábitos Alimentarios y Actividad Física

## Percepción versus Realización.

Dra. Cecilia del Campo;  
Lic. Fabiana De Ferrari.

En estudiantes de carreras de Ciencias del  
Movimiento del Instituto Universitario Asociación  
Cristiana de Jóvenes. Montevideo; Colonia 1870.  
Setiembre 2010.

### Resumen

La creciente y preocupante epidemia de Enfermedades Crónicas Degenerativas (ECD) ha impuesto estrategias de Salud Pública principalmente orientadas a la prevención basada en promoción de un estilo de vida saludable.

La industrialización propone hábitos sedentarios y alimentación inadecuada que se arraigan en la vida de los individuos por lo que muchas campañas pretenden un cambio mental. "...una de las claves del cambio mental es modificar las <<representaciones mentales>> de la persona, es decir, la manera concreta en que percibe, codifica, retiene y recupera información" <sup>(1)</sup>.

Estudiar la población por segmentos específicos permitiría guiar las estrategias de promoción de salud con eficiencia, identificando la necesidad de demostrar riesgos y beneficios, favorecer un clima motivacional, mostrar las diferencias entre la percepción y realización o inducir cambios en las creencias.

#### Palabras claves:

Enfermedades Crónicas Degenerativas; Percepción; Estilo de Vida; Promoción de Salud.

### Introducción

#### Problema de todos

Uruguay ya ha culminado su transición epidemiológica desplazando a enfermedades infecciosas como principal causa de mortalidad; siendo desde el año 1975 "las principales causas de mortalidad las enfermedades cardio-

vasculares (33,8%) y los tumores malignos (22,6%), que ocupan el primer y segundo lugar respectivamente (estadísticas del Ministerio de Salud Pública-2006)" <sup>(2)</sup>.

Las Enfermedades Crónicas Degenerativas (ECD) o también conocidas como Enfermedades Crónicas No Transmi-

sibles (ECNT) o Enfermedades por el Estilo de Vida, son factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares entre otras. Entonces se entiende la importancia de la educación y prevención del estilo de vida que incide en la aparición y tratamiento de estas patologías, para disminuir la morbilidad y mortalidad de nuestra población.

Según datos de la Encuesta de Actividad Física y el Deporte realizada durante el 2005 por el Ministerio de Turismo y Deporte (MTyD), Ministerio de Salud Pública (MSP) e Instituto Nacional de Estadística (INE) <sup>(4)</sup>, más del 60% de la población no realiza suficiente actividad física para los requerimientos de salud. Resultados de la 1ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de desarrollar ECNT <sup>(5)</sup> se observa que sólo el 1% de la población no tenía ningún riesgo de padecer estas enfermedades. Casi 2/3 partes de la población (59,7%) tiene sobrepeso y/o obesidad. En relación a los requerimientos alimentarios establecidos para la población uruguaya, los mismos no se alcanzan en frutas y verduras (93% no consumen 5 porciones diarias recomendadas), el consumo de grasas excede el 30% de la cantidad total de calorías de la dieta, entre otros factores.

La alimentación y niveles de actividad física adecuados influyen no es sólo a nivel de la regulación metabólica de los procesos de anabolismos y catabolismos

controlados por la regulación hormonal, sino que también en la expresión génica. Por ello es que la conducta del individuo tiene alta influencia en su salud a nivel celular y molecular. En todos estos procesos existen mu-

**“... más del 60% de la población no realiza suficiente actividad física para los requerimientos de salud.”**

chos aspectos en los que se puede influir pero que al final es el estilo de vida que determina en mayor medida la aparición de ECD. Este concepto es de suma relevancia ya que en gran medida está constituido por factores modificables cuya variación se encuentran al alcance de todos. Igualmente, lo sencillo a veces parece ser lo más difícil de realizar y por eso las estrategias de intervención deberían -en primera instancia- identificar en qué punto del proceso entre la conducta y la salud o enfermedad hay que actuar.

### Ciencias del movimiento en la Cadena de salud

Las Ciencias del Movimiento ya sea desde el ejercicio, la actividad física o

el deporte, colocan al movimiento como su objeto de estudio. Es indiscutible la participación del ejercicio o actividad física en los programas de salud de la mayoría de la población <sup>(6)</sup>. Los licenciados o profesores de educación física, entrenadores personales, entrenadores deportivos y técnicos en fitness son parte de la cadena de salud diseñando programas de ejercicios para la población o controlando y acompañando, junto a los médicos y otros técnicos de la salud, programas de ejercicios de individuos con alguna patología.

La alta incidencia de la población uruguaya en factores de riesgo cardiovascular sumado a la actividad física como valiosa herramienta en la prevención y tratamiento, permite inferir que este segmento específico de la población estudiantil será promotor de conceptos, relatos, teorías y aptitudes <sup>(1)</sup> que construyen la idea de hábitos de vida que favorecerán o no cambios mentales para sus alumnos, clientes o pacientes.

Comenzar a indagar entonces los hábitos de vida de los estudiantes de las 3 carreras relacionadas con las Ciencias del Movimiento del Instituto Universitario Asociación Cristiana de Jóvenes (IUACJ) y comparar con la percepción de la realización de los mismos es un punto de partida que deberá complementarse con futuros estudios o trabajos de investigación e intervención.

## OBJETIVO

Lo que se buscó con este trabajo fue analizar algunos **hábitos alimentarios y de actividad física** y su relación con la **percepción** de los mismos en estudiantes de las tres carreras del IUACJ relacionadas con las Ciencias del Movimiento, Montevideo, durante el mes de Setiembre de 2010.

## METODOLOGÍA

Se diseñó un estudio cuantitativo, descriptivo de corte transversal.

Con una población actual de 606 alumnos se elaboran con Google Doc's y envían cuestionarios vía mail a todos ellos. Se obtuvo una muestra de los primeros 204 alumnos que completaron la planilla enviada. La muestra fue representativa de la cantidad de estudiantes de cada una de las tres carreras del instituto: Licenciatura en Educación Física, Recreación y Deporte; Curso Técnico en Fitness y Curso Técnico Deportivo. Dicho cuestionario fue anónimo y voluntario. Luego se analizan los datos con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

Se estableció un nivel de significación del 5% (valor  $p < 0,05$ ).

Las variables en el cuestionario incluían **datos personales, peso y talla** a partir de los cuales se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC), **consumo de frutas y verduras, lácteos** (las porciones se calcularon según las Guías Alimentarias Basadas en Alimentos del Uruguay <sup>(7)</sup>; **nivel de actividad física y deporte** ajustados al mismo criterio de la encuesta de Actividad Física y Deporte (a su vez toma como referencias los establecidos por la OMS), **percepción de imagen corporal** según categorías correspondientes al IMC (bajo peso, peso normal, sobrepeso, obesidad), **percepción: de actividad física, de alimentación equilibrada y variada, alimentación adecuada en cantidad de calorías, importancia de la imagen corporal para la profesión.**

Uno de los índices más utilizados para medir el estado nutricional es el IMC (peso/ talla<sup>2</sup>), dado la facilidad para ser obtenido especialmente en grandes poblaciones (método de *screening*). El cálculo del IMC fue a partir del auto-reporte. “Esta última técnica ha sido validada ampliamente y puede utilizarse sabiendo de antemano que subestima el peso y sobreestima la talla” <sup>(8)</sup>. Algunos investigadores han mostrado la precisión de peso y talla auto-reportados en poblaciones específicas <sup>(9)</sup>. Sin embargo el IMC no siempre se relaciona con la composición corporal pudiendo obtener IMC de sobrepeso cuando el individuo puede tener gran proporción de su masa magra en relación a la masa grasa, especialmente en deportistas de elite y en algunas disciplinas particulares.

Los puntos de corte del IMC son los propuestos por la OMS:

BMI	Nutritional status
Below 18.5	Underweight
18.5–24.9	Normal weight
25.0–29.9	Pre-obesity
30.0–34.9	Obesity class I
35.0–39.9	Obesity class II
Above 40	Obesity class III

Tabla 1: Estado Nutricional <sup>(10)</sup>

Según este criterio se definen los siguientes rangos: menor a 18,5 kg/m<sup>2</sup> es bajo peso, 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup> es normal, mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> es sobrepeso y mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> es obesidad.

La medición de porciones de alimentos así como de actividad física y deporte se ajustó a las encuestas nacionales para poder comparar los datos de nuestra población de estudio con los de la población uruguaya general.

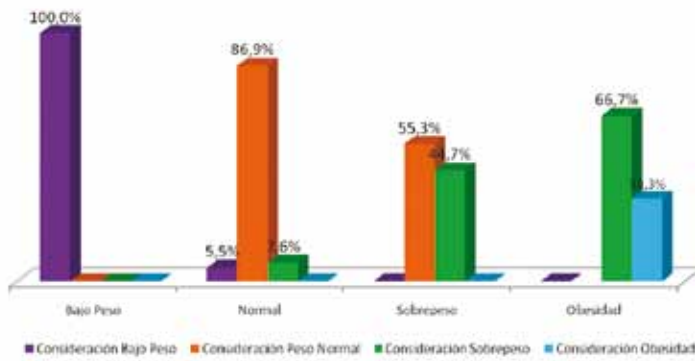


Fig. 1: IMC y Percepción del estado nutricional.

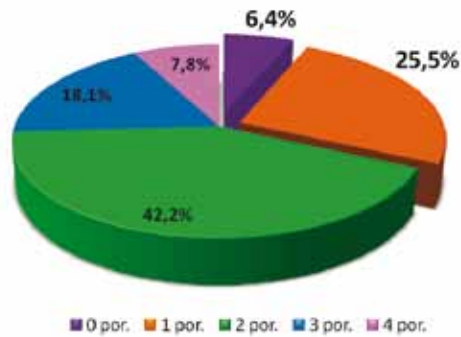


Fig. 2: Consumo de lácteos.

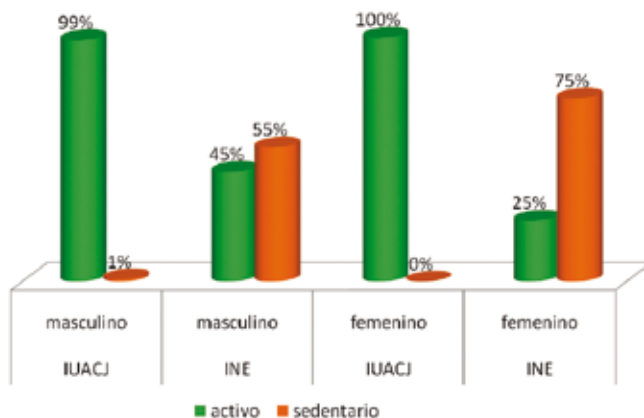


Fig. 3: Actividad Física según sexo en grupo etario de 18 a 29 años. Comparando IUACJ (población estudiantes) e INE (población general).

## RESULTADOS

### Estado Nutricional:

El IMC esperado para la población en estudio, se encuentra entre 22,5 y 23,8 Kg/m<sup>2</sup> (nivel de confianza del 95%). En la muestra se observa que un 77,5 % tienen peso normal y 22 % sobrepeso u obesidad. De todos los que presentan sobrepeso, el 55% se consideran que tienen peso normal.

### Hábitos Alimentarios:

#### Consumo de Frutas y Verduras:

El 95% de los individuos estudiados no consume las 5 porciones diarias recomendadas.

#### Consumo de Lácteos:

La tercera parte de la muestra no llega a consumir las 2 porciones de lácteos recomendada por día para este grupo etario.

El 40% de los individuos percibe que se alimenta correctamente en cantidad y calidad de la dieta, existiendo entre ambas variables una asociación de dependencia ( $X^2 = 26,9$ ,  $p = 0,000$ ).

De los individuos que perciben que su alimentación es adecuada en relación a la cantidad de calorías, casi un 20% presenta sobrepeso.

### Actividad Física e Imagen Corporal:

Más del 90% son activos y a su vez se consideran como personas activas.

El 93% de los individuos estudiados consideran que es importante la imagen corporal para su profesión.

# Discusión

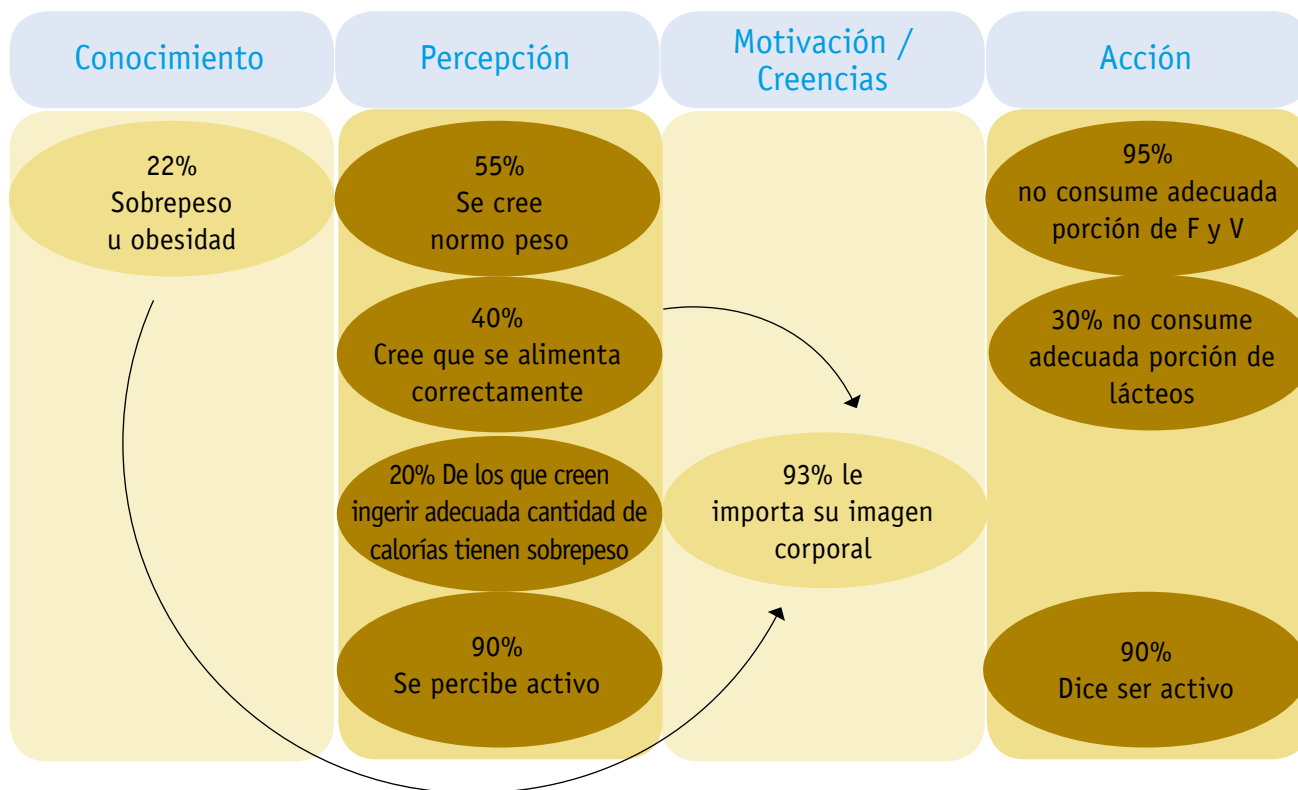


Fig 4: Percepción vs. realización.

Es destacable la presencia de sobrepeso en esta población de estudio y cómo la percepción del estado nutricional no concuerda. Este hecho sugiere que no se pondría en marcha ninguna acción para mejorar su estado nutricional ya que la mitad de los que presentan sobrepeso consideran tener peso normal.

La gran mayoría no se alimenta adecuadamente según las pautas recomendadas resultado que se corresponde con similares porcentajes a la población general. Un 40% cree que su alimentación es correcta en cantidad y calidad, también cabe suponer que no habría por qué cambiar la dieta la se percibe como correcta.

Si bien más del 90% comparte la importancia de la imagen corporal para su profesión, el sobrepeso e inadecuada alimentación parecería no condice con esta preocupación; frente a ello se supone: a) la incorrecta percepción, b) a pesar de una correcta percepción del estado nutricional y del pretendido a alcanzar, no habrían suficientes factores motivadores o creencias para lograr el resultado del último mencionado.

La población en estudio dice realizar actividad física casi en su totalidad según las preguntas formuladas, hecho que se diferencia notablemente con la población general. Debemos tener en cuenta que los estudiantes trabajan

con deportistas o alumnos desde etapas muy tempranas de su formación académica y las horas de trabajo muchas veces conllevan la realización de actividad física o ejercicio derivándose de ello que los sujetos sean y a su vez se perciban como activos. Igualmente sorprende el elevado sobrepeso con el nivel de actividad que dicen tener.

## Conclusiones

- En cuanto al análisis de hábitos de vida de los estudiantes de las tres carreras del IUACJ de Ciencias del Movimiento, se observó que existe un elevado porcentaje de individuos que subestiman el sobrepeso. Asimismo, la mayoría de los individuos no cubren las recomendaciones alimentarias diarias.
- Esta población en estudio se comporta con patrones de actividad física diferentes al de la población general, por ser la mayoría activos y presentar una percepción acorde a su realización.
- La percepción de la importancia de la imagen corporal no condice con el estado nutricional y características de la alimentación declaradas.

## Recomendaciones

- Proseguir en la misma línea de indagación ampliando la utilización de herramientas metodológicas.
- Dirigir estrategias de intervención dirigidas a diferentes aspectos de la promoción de salud (beneficios vs riesgos, motivaciones, creencias, percepción, etc.). En la población estudiada se sugiere informar respecto a las recomendaciones con sus beneficios y riesgos así como alertar sobre la percepción inadecuada del estado nutricional y orientar su alimentación.
- Diagnosticar correctamente el problema para dirigir intervenciones, como expresa el dicho popular (anónimo): “Un problema bien enunciado es un problema medio resuelto”<sup>(11)</sup>.

## Referencias

1. GARDNER, Howard. *Mentes Flexibles, El arte y la ciencia de cambiar nuestra opinión y la de los demás*. 2004. Barcelona, Ed: Paidós.
- 2.
3. PAGANO, T., FERNÁNDEZ, E. (compiladoras). *Lípidos: Aspectos tecnológicos y abordaje nutricional en La salud y en La enfermedad*. ENYD, Facultad de Medicina, UDELAR. , 2010. Montevideo.
4. MINISTERIO DE TURISMO Y DEPORTE; MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. *Encuesta Nacional sobre Hábitos Deportivos y Actividad Física*. Uruguay, 2005.
5. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. *1ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de ENCT*, 2006, Uruguay.
6. SERRA, R., BAGUR, C. (coordinadores), *Prescripción de ejercicio físico para la salud*. 2004, Barcelona, Ed: Paidotribo.
7. MINISTERIO de SALUD PÚBLICA. *Manual para la promoción de prácticas saludables de Alimentación en la Población Uruguaya (GABA)*. 2005, Uruguay.
8. MADRIGAL, H. et al, *Percepción de la imagen corporal como aproximación cualitativa del estado de nutrición*. *Salud Pública de México*, 1999, vol. 41, n° 6.
9. OSUNA RAMIREZ, I. et al. *Índice de masa corporal y percepción de la imagen corporal en una población adulta mexicana: la precisión del autorreporte*. *Salud Pública de México*, 2006, vol. 48, n. 2.
10. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, extraído 11 setiembre 2010.
11. ANTONIO MILANO. *Análise problemas y tome decisiones*. 1992, p.8, Argentina: Vergara/Granica.
12. LAMEIRAS FERNÁNDEZ, M., et al. *Hábitos Alimentarios e imagen corporal en estudiantes universitarios sin trastornos alimentarios*. *Revista Internacional de psicología Clínica y de la Salud*. 2003, Vol. 3, n° 1. pp 23-33.

# Farmacogenética de clopidogrel

## Individualización de la terapia antiplaquetaria

**Dres. Patricia Esperón  
y Mario Stoll**

### Planteo del problema

La terapia antiplaquetaria con clopidogrel ha llegado a formar parte de los protocolos de intervención intracoronaria y es ampliamente utilizada entre las terapias antitrombóticas.

Sin embargo sabemos que existe una heterogeneidad en la respuesta entre pacientes, de manera que no todos se benefician de la respuesta a clopidogrel. La farmacogenética de este compuesto ha revelado claves para la comprensión de la respuesta individual. Sobre estas bases se ha planteado el genotipado para la individualización de la terapia antiplaquetaria y la prevención de eventos cardíacos en pacientes que recibirán este fármaco.

En términos generales, se encontró que el 25% de los pacientes que reciben dosis estándar de clopidogrel experimentan una respuesta antiplaquetaria de niveles subterapéuticos.

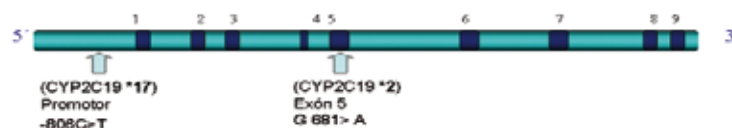
La trombosis post stent es una complicación seria de las intervenciones percutáneas modernas, pudiendo progresar a infarto de miocardio o hasta provocar la muerte del paciente.

La recidiva de trombosis a pesar de la instalación de stents liberadores de fármacos, ha obligado a mantener la terapia con clopidogrel por períodos de hasta 12 meses, si el paciente no presenta riesgo significativo de sangrado.

Los avances de la farmacogenética mostraron, en general, que aproximadamente el 25% de todos los medicamentos recetados, son administrados a individuos con polimorfismos genéticos que afectan su absorción, metabolismo, o excreción <sup>(1)</sup> y por lo tanto la seguridad y la eficacia de fármacos. En la práctica clínica recién comienza la aplicación de estos conocimientos para mejorar los resultados para el paciente en una estrategia que ha involucrado el término “individualización”, refiriéndose a la adaptación de fármacos y dosis a la farmacogenética personal.

La historia del clopidogrel y su “resistencia” ha generado una fértil controversia ya que este es el segundo medicamento más altamente prescrito en uno de los procedimientos médicos más comúnmente realizado como muestran las cifras de EE.UU. (1,2 millones de pacientes/año) <sup>(2)</sup>.

## DIAGRAMA DEL GEN CYP2C19



Se indican los exones, y los polimorfismos mencionados en el texto.

Figura 1: Diagrama del gene de CYP2C19

La caída de la patente del clopidogrel y los costos iniciales de los otros fármacos que pueden suplantarlos, llevan a la necesidad de evaluar atentamente los nuevos datos de la genómica asociada, considerando que estará entre nosotros un buen tiempo.

Un enfoque individualizado que considere el genotipo del paciente, podría ser un importante instrumento de prevención de eventos en los pacientes en tratamiento coronario.

### Variantes CYP2C19 y niveles alterados de metabolito activo del clopidogrel.

El clopidogrel, es un pro fármaco perteneciente al grupo de las tienopiridinas, que se transforma a nivel hepático en un metabolito activo a través de la vía enzimática del citocromo P450, especialmente mediante el CYP2C19. Varios estudios han demostrado que los portadores de la variante alélica CYP2C19\*2, exhiben una capacidad significativamente menor para metabolizar clopidogrel a su forma tiol activa, e inhibir así la agregación plaquetaria, comparados con los individuos “tipo silvestre” (no portadores de la variante), quedando por tanto expuestos a un riesgo ma-

yor de padecer eventos cardiovasculares adversos cuando son expuestos a las mismas dosis.

Estas variantes, que han sido validadas a través de estudios genómicos muy rigurosos están vinculadas a un aumento significativo en el riesgo de hemorragia, trombosis de stent, infarto de miocardio y la muerte y se han constituido en la explicación dominante de la marcada heterogeneidad de la respuesta frente al clopidogrel.

El metabolito activo se une en forma covalente a los receptores de las plaquetas P2Y<sub>12</sub> para inhibir irreversiblemente la agregación plaquetaria dependiente de ADP<sup>(3)</sup>.

Varias líneas de evidencia muestran que la variabilidad de la respuesta al clopidogrel se debe principalmente a la variabilidad en la generación de su metabolito activo<sup>(4)</sup>. Ya en el año 2006, fue documentada la existencia de una reducción mayor del 25% en la capacidad de respuesta plaquetaria con clopidogrel en voluntarios sanos portadores de un alelo de menor actividad de CYP2C19<sup>(5)</sup>.

Aunque existen varios polimorfismos de nucleótido simple (SNP) del gen<sup>(5)</sup>,

los más ampliamente analizados son: el CYP2C19\*2, un cambio G>A en el exón 5 que produce un sitio de empalme aberrante que conduce a la ausencia total de actividad, y el CYP2C19\*17 (-806C), una variante en la región reguladora que se ha asociado con incremento en la expresión y la actividad enzimática<sup>(6,7)</sup>. Existen además diversos estudios relativos a genes candidatos, con la participación de miles de pacientes los que ya han validado y ampliado estos resultados iniciales para pacientes tratados con clopidogrel en los síndromes coronarios agudos y enfermedad coronaria<sup>(8-10)</sup>.

A fin de conciliar y consolidar todos los datos existentes sobre los modificadores genéticos de la respuesta de clopidogrel, Shuldiner et al.<sup>(6)</sup> llevaron a cabo un estudio de asociación amplio del genoma (en inglés Genome Wide Association) en el que pudieron medir primero la agregación plaquetaria en una cohorte sana al inicio del estudio y dentro de 1 hora después de la última dosis de clopidogrel al séptimo día. A continuación, evaluaron más de 400.000 SNP para realizar la asociación con la actividad plaquetaria.

En epidemiología genética, un estudio de asociación de genoma completo (GWAS del inglés Genome Wide Association Study), es un examen de la totalidad de los genes (el genoma) ordenado por cromosoma. Para lograrlo, se extrae el ADN de las células de dos grupos de participantes (casos y controles) y se colocan en microarreglos de ADN que exploran variantes (polimorfismos) conocidas para cada región cromosómica. Es una estrategia libre de hipótesis iniciales que simplemente establece diferencias genéticas entre poblaciones seleccionadas. Los microarreglos pueden ser analizados con técnicas bioinformáticas. Las variaciones son entonces asociadas con diferentes características, analizando generalmente polimorfismos de base única (o SNPs del inglés Simple Nucleotide Polymorphisms). Las variaciones genéticas asociadas con determinada patología se toman como indicadores de la región del genoma donde es más probable que se encuentre el problema causante de la enfermedad. Hasta el momento, se han examinado unos 600 GWAS para unas 150 enfermedades y rasgos, y se han encontrado 800 SNPs asociados.

Como era de esperar los SNPs más significativos se agruparon en torno al cromosoma 10q24, en franco desequilibrio de ligamiento con CYP2C19\*2, el alelo más común de pérdida de función del gen CYP2C19. Es importante destacar que estos SNPs no se asociaron a agregación plaquetaria al inicio, lo que confirma al CYP2C19 como el principal mediador de la respuesta genética frente al clopidogrel.

En la siguiente etapa, examinaron el efecto de la variante CYP2C19 en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP). Al año de seguimiento, los portadores

CYP2C19\*2 tenían un aumento espectacular del 340% en trombosis post stent y eventos cardiovasculares mayores, lo que refleja un aumento de tres veces el riesgo para los principales eventos adversos observados en estudios previos.

En voluntarios sanos, una reducción relativa del 32,4% ( $p < 0,001$ ) en la exposición plasmática al metabolito activo del clopidogrel y una reducción relativa de aproximadamente un 25% en la agregación plaquetaria media ( $p < 0,001$ ) fue observada en los portadores de al menos un alelo CYP2C19 de función reducida en comparación con los no portadores.

Entre los pacientes con síndrome coronario agudo con stents y tratados con clopidogrel en el estudio TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38), los portadores del alelo CYP2C19\*2 tenían una mayor tasa de recurrencia de episodios isquémicos (HR: 1,53;  $p < 0,01$ ), incluyendo trombosis de stent (HR: 3,09,  $p < 0,02$ ), en comparación con los no portadores<sup>(10)</sup>.

Del mismo modo, Sibbing et al.<sup>(11)</sup> demostraron que los portadores CYP2C19\*2 tenían una incidencia acumulada significativamente mayor de trombosis de stent a 30 días en comparación con los homocigotos CYP2C19\*1 (o “tipo silvestre”) (HR: 3,81,  $p < 0,007$ ).

En un meta-análisis con 9.684 pacientes involucrados en varios ensayos clínicos, Mega et al. demostraron que los portadores del alelo CYP2C19\*2 tienen un mayor riesgo de ocurrencia de eventos clínicos adversos importantes en comparación con los no portadores (HR: 1,61,  $p < 0,001$ ). Del mismo modo, el riesgo fue mayor en los heterocigotos

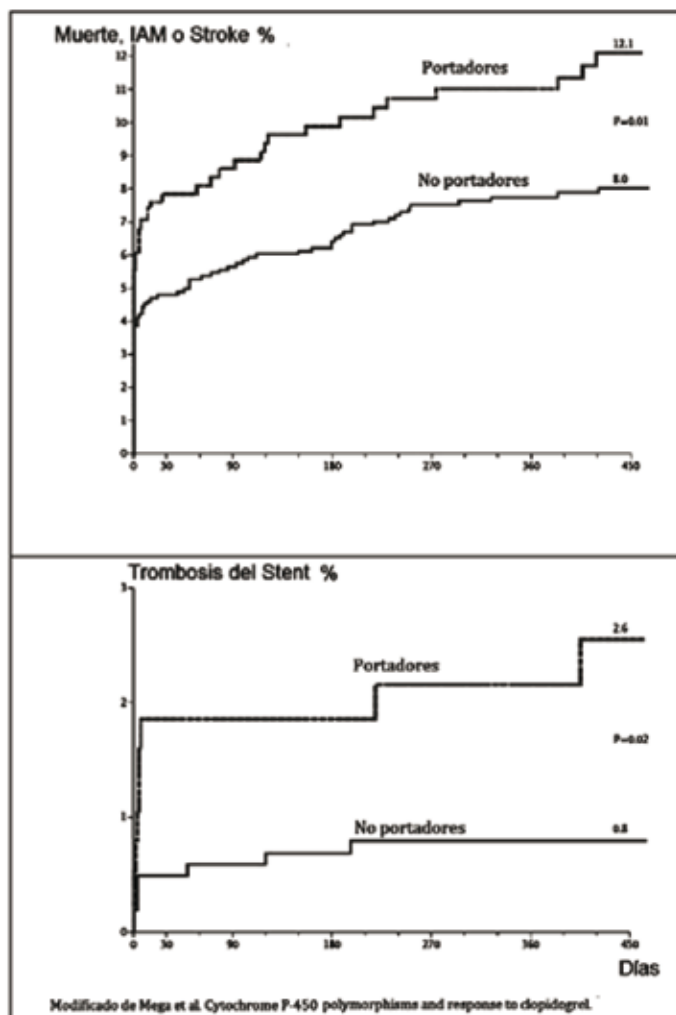


Fig 2. Expectativa de supervivencia considerando la presencia o no del CYP2C19\*2

en comparación con el tipo salvaje (HR: 1,50,  $p < 0,016$ ) y los homocigotos en comparación con silvestre (HR: 1,81,  $p < 0,004$ ) (10).

### Opciones para la individualización de la terapia doble antiplaquetaria

Existen actualmente varias alternativas viables al clopidogrel, incluido el aumento de la dosis inicial y de mantenimiento, o incluso el uso de otros fármacos como el prasugrel, o el ticagrelor.

Esto abre a los clínicos la posibilidad de guiar efectivamente la terapia en pacientes con variantes genéticas de riesgo por genotipado simple.

Se ha podido demostrar que se logra una reducción de 8 veces en la trombosis por stent mediante la administración de dosis adicionales de clopidogrel en pacientes con pobre respuesta inicial (12). En algunos casos se requirieron hasta 2.400 mg para obtener un efecto antiagregante plaquetario adecuado y se ha visto que duplicar la dosis de mantenimiento de clopidogrel en

el período inmediatamente posterior a la colocación de stent aporta beneficios clínicos significativos (13).

Otras alternativas terapéuticas, como ser el prasugrel, una tienopiridina recientemente aprobada por la Food and Drug (FDA) y que posee una mayor rapidez y mayor inhibición de las plaquetas, ha surgido ahora como una opción viable a la terapia con clopidogrel estándar. En pacientes con síndrome coronario agudo produce una reducción del 20% de los eventos y en más del 50% en la tasa de trombosis de stent comparado con los individuos seleccionados al azar tratados con clopidogrel. Sin embargo, se observó un aumento significativo del riesgo de hemorragia grave (14). En consecuencia, elegir una estrategia selectiva utilizando prasugrel únicamente en pacientes portadores de alelos de función reducida podría resultar más eficaz y limitaría la proporción de pacientes expuestos a riesgo de hemorragia mayor.

Otra alternativa al clopidogrel a utilizar en el futuro próximo puede ser el ticagrelor. Es no tienopiridinico, activo oralmente, con efecto antiagregante reversible sin requerir activación hepática y confiere además un más rápido efecto antiagregante plaquetario en comparación con el clopidogrel (15). Por el momento, ticagrelor presenta una superioridad significativamente mayor frente al clopidogrel en la prevención de los episodios isquémicos y la mortalidad (16). Sin embargo, se argumenta que la reducción del 1,9% en el riesgo absoluto en episodios isquémicos vista con la terapia con ticagrelor probablemente sea en su mayor parte dada en el grupo de pacientes que poseían alelos de resistencia al clopidogrel. Por lo tanto, podrá ser una buena opción el uso de ticagrelor en aquellos pa-

cientes que presentan alelos genéticos que los hacen respondedores pobres o en los que ha fracasado al tratamiento con clopidogrel.

## Perspectivas futuras

Si bien no hay que dejar de considerar que influyen en la respuesta otros factores genéticos como ambientales, tales como los polimorfismos en la absorción del fármaco (ABCB1), otras variantes en el metabolismo de fármacos (2B6) o en el receptor P2Y12, el tabaquismo y la obesidad como mediadores significativos de la respuesta del clopidogrel, existe una enorme cantidad de pruebas que implican a las variantes del gen CYP2C19 como la causa principal de eventos cardiovasculares adversos durante el tratamiento con clopidogrel<sup>(17)</sup>.

Así se ha visto que los portadores de alelos de pérdida de función tienen un aumento de 3 veces en el riesgo de trombosis post stent, infarto de miocardio y muerte cardiovascular, mientras que los portadores del alelo de ganancia función tienen un aumento aproximado del 2 veces en el riesgo de trombosis en infarto de miocardio con sangrado mayor y menor<sup>(9, 17)</sup>.

Los estudios epidemiológicos muestran que más de un tercio de los europeos y más del 40% de los pacientes de origen africano y asiático presentan estas variantes comunes de ganancia y de la pérdida de función<sup>(18,19)</sup>.

Los críticos a la realización del genotipado de CYP2C19 sugieren que la medida de la función plaquetaria (PFT) después de la ICP es una alternativa más apropiada para medir los mediadores de la respuesta de las

plaquetas ya sean genéticos como ambientales<sup>(20)</sup>. Sin embargo, los datos del estudio de Breet y col. indican lo contrario<sup>(21)</sup>.

Por otra parte, la medida de PFT presenta varios inconvenientes como ser: a) los resultados son inconsistentes y variables al evaluar en diferentes momentos al mismo paciente; b) la falta de una definición normalizada de la respuesta plaquetaria subóptima, y c) la falta de acuerdo sobre el mejor método para medir la función plaquetaria<sup>(22)</sup>.

Por el contrario, la genotipificación de CYP2C19 se podría realizar con rapidez antes de la ICP, con lo se estaría identificando a un subgrupo de pacientes con alto riesgo de sangrado o eventos trombóticos que luego pueden ser controlados con PFT para una respuesta adecuada al clopidogrel o potencialmente cambiar a un agente alternativo como prasugrel o ticagrelor.

En setiembre de 2010, Alexopoulos, presentó los datos de un ensayo prospectivo realizado en pacientes post-ICP con los que muestra que la determinación del genotipo CYP2C19\*2 en aquellos pacientes que son resistentes al clopidogrel puede ayudar en la elección entre la duplicación de la dosis de mantenimiento de clopidogrel o el tratamiento con prasugrel<sup>(23)</sup>.

Con las tasas de trombosis post stent en los portadores de CYP2C19\*2 de hasta un 11%, una mortalidad asociada con estos eventos cerca del 50% y un aumento de casi dos veces en el riesgo de sangrado en portadores de CYP2C19\*17, se debería poner en práctica todas las intervenciones posibles para evitar estos resultados que pueden ser catastróficos cuando se in-

terviene para salvar la vida de los pacientes<sup>(15)</sup>.

En consonancia, en marzo de 2010, la FDA agregó al inserto que acompaña al clopidogrel una alerta (“Black box”) destacando el aumento en el riesgo de resultados cardiovasculares adversos en personas portadoras de los genotipos de metabolizadores pobres, en el sentido de la aplicación de estrategias encaminadas a ajustar la dosis de clopidogrel o el uso de agentes antiplaquetarios de alternativa en estos pacientes de alto riesgo.

La realización del genotipado, utilizado con o sin PFT, representa el prototipo de la medicina individualizada futura<sup>(24)</sup>.

La medicina translacional no es sólo un tema de acercar la ciencia a la práctica de la medicina, sino que también implica conocer el momento oportuno para alertar sobre la existencia de datos que permiten dar sustento a los cambios en la rutina clínica en la atención de los pacientes<sup>(25)</sup>.

## Bibliografía

1. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, et al. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy* 2008; 28:992–8.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:480–6.
3. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92–9.
4. Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5:989–1004.
5. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108:2244–7. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:989–1004.
6. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302:849–57.
7. Gurbel PA, Tantry US, Antonino MJ, et al. The influence of cytochrome P450 2C19\*2 and \*17 genotype, diplotype and metabolizer status on platelet reactivity in patients on maintenance clopidogrel therapy. Presented at: 59th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; Atlanta, GA; March 13–16, 2010.
8. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363–75.
9. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373:309–17.
10. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*.2010; 304: 1821-1830.
11. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30:916–22.
12. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:5–10.
13. Mehta SR. CURRENT OASIS-7: benefit to doubling clopidogrel dose in ACS patients undergoing PCI. Presented at: European Society of Cardiology 2009 Congress; August 30, 2009; Barcelona, Spain.
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
15. Kowalczyk M, Banach M, Mikhailidis DP, Hannam S, Rysz J. Ticagrelor—a new platelet aggregation inhibitor in patients with acute coronary syndromes. An improvement of other inhibitors? *Med Sci Monit* 2009;15:MS24–30.
16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045–57.
17. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–62
18. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512–8.
19. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849–57.
20. Bonello L, Armero S, Ait Mokhtar O, et al. Clopidogrel Loading Dose Adjustment According to Platelet Reactivity Monitoring in Patients Carrying the 2C19\*2 Loss of Function Polymorphism. *J Am Coll Cardiol*. 2010 ;56(20):1630-6.
21. Breet NJ VWJ, Bouman H. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754–62.
22. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, Zenni MZ, Guzman LA, Bass TA. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:1–14.
23. Alexopoulos D. "PRO-GR: A Prospective, Randomized, Crossover Study of Maintenance High-Dose Clopidogrel vs. Prasugrel in Clopidogrel Resistant Patients With and Without the CYP2C19\*2 Loss-of-Function Allele: (datos presentados durante el congreso del TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) . [http://www.clinicaltrialresults.org/Slides/PRO-GR\\_Slides.ppt](http://www.clinicaltrialresults.org/Slides/PRO-GR_Slides.ppt).
24. Lesko LJ. Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:807–16.
25. S.B. Damani and E. J. Topol. The Case for Routine Genotyping in Dual-Antiplatelet Therapy *J. Am. Coll. Cardiol*. Vol. 56, No. 2 2010

# Datos resumidos sobre Mortalidad por Enfermedades Cardiovasculares en Uruguay, año 2008.

Dr. Sergio Curto <sup>(1)</sup>

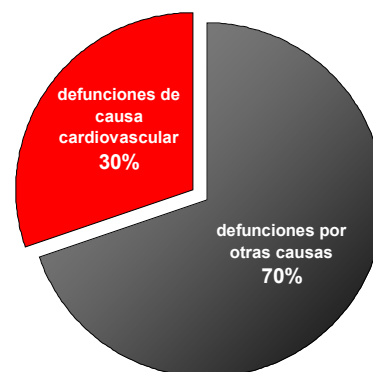
## Introducción

Las enfermedades del aparato circulatorio, son las de mayor proporción y efecto social en los países con un determinado nivel de desarrollo, en los cuales ya no existe el impacto de la mayor incidencia o prevalencia de las patologías relacionadas con las condiciones sociales de la pobreza y sus consecuencias

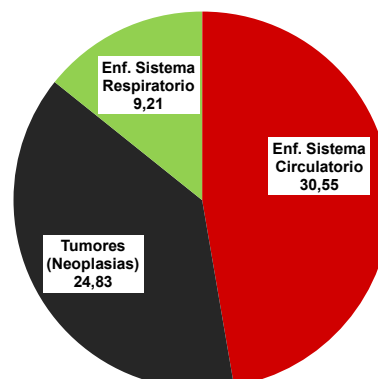
En Uruguay, y en aquellos que completaron las transiciones demográfica y epidemiológica, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar dentro de las enfermedades crónicas con el más alto número anual de muertes.

En Uruguay la mortalidad por enfermedades cardiovasculares es el 30 % <sup>(1)</sup> del total de defunciones, lo cual las define como primera causa de muerte considerando todas las causas de defunción. Estas patologías tienen una mayor mortalidad que cáncer, enfermedades respiratorias y accidentes.

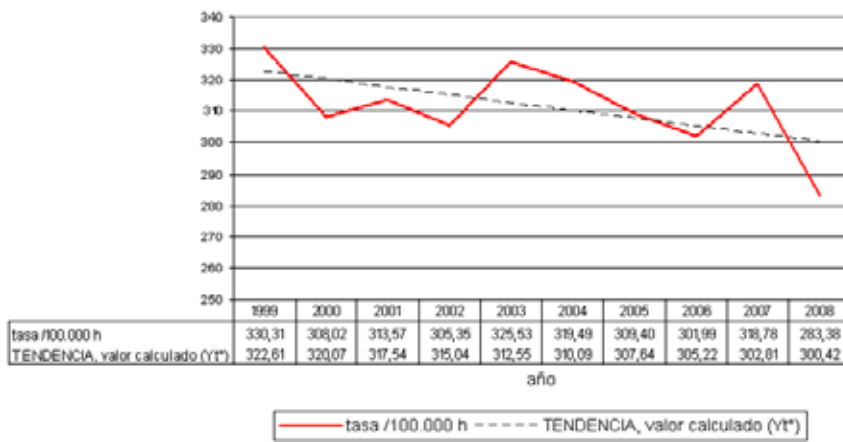
Uruguay (2008): Proporción de muertes por causa cardiovascular en el total de defunciones



Porcentaje de las principales causas de mortalidad. Uruguay 2008.  
Fuente: Ministerio de Salud Pública, Dir. Gral. de la Salud, Unidad de Información Nacional de Salud.



Tendencia de mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio (CIE-10: 100 - 199) Uruguay. 1999 - 2008



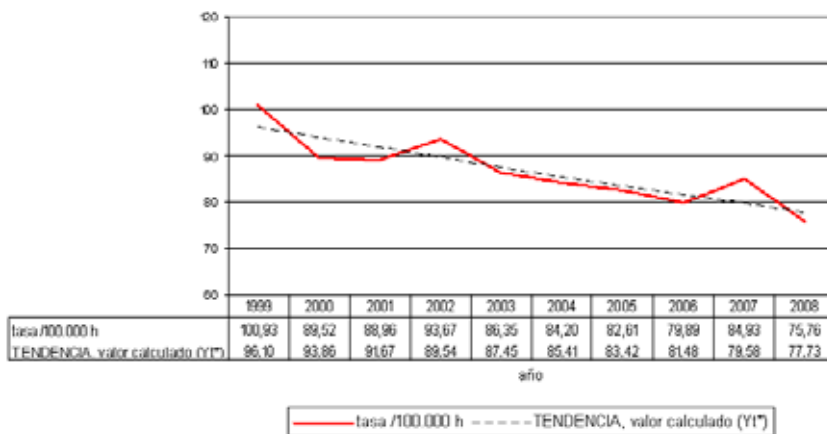
Sin embargo, la enfermedades cardiovasculares vienen presentando, más allá de las variaciones anuales, en los últimos 16 años analizados una constante tendencia descendente.

Las enfermedades del grupo de cardiopatía isquémica (CIE10, I20-I25), al principio de los años analizados eran la mayor causa de muerte cardiovascular, pero en los últimos 10 años muestra una tendencia descendente pasando a ser en 2008 la segunda causa de mortalidad de las enfermedades cardiovasculares.

Material y método:

El presente estudio es el análisis anual de la mortalidad de causa cardiovascular, una actividad permanente del Área de Epidemiología y Estadística de la Institución con el objetivo de un continuo diagnóstico de situación que permita programar y evaluar acciones preventivas y promoción de salud cardiovascular. Los datos de mortalidad son registrados a partir de los certificados de defunción, procesados y analizados con la metodología que se publica en el capítulo 6, de las ediciones de los informes anuales<sup>(3)</sup>.

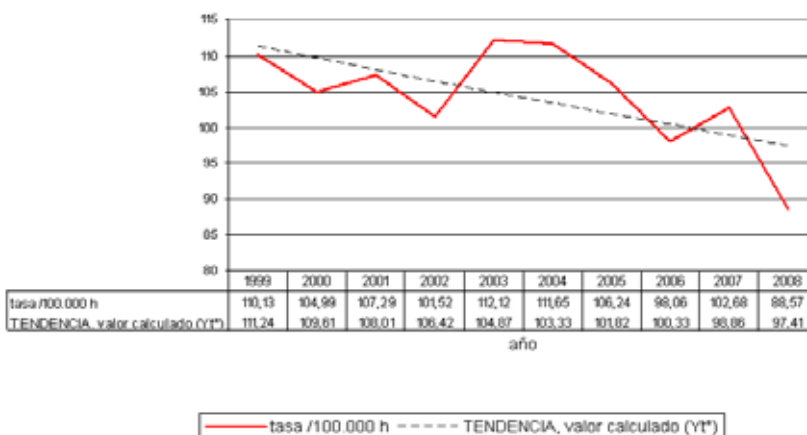
Tendencia de mortalidad por enfermedad Isquémica del Corazón (CIE-10: 120 - 125) Uruguay. 1999 - 2008



Evolución de la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en Uruguay

Desde hace varios años el primer lugar de la mortalidad cardiovascular lo ocupa el grupo de las enfermedades cerebrovasculares (CIE10, I60-I69), no obstante estas afecciones también han mostrado una tendencia a la baja, pero con descenso menor que la cardiopatía isquémica.

Tendencia de mortalidad por enfermedad Cerebrovascular (CIE-10: 160 - 169) Uruguay. 1999 - 2008



A pesar de los mencionados descensos generales de tendencia corresponde señalar que la mortalidad por Hipertensión Arterial, aún cuando el número de defunciones de esta causa es mucho menor, presenta un crecimiento notorio en los últimos períodos estudiados.

## Mortalidad Cardiovascular según edad y sexo

El estudio de las defunciones cardiovasculares del año 2008 muestra que las tasas ajustadas de mortalidad son mayores en el sexo masculino que las del sexo femenino.

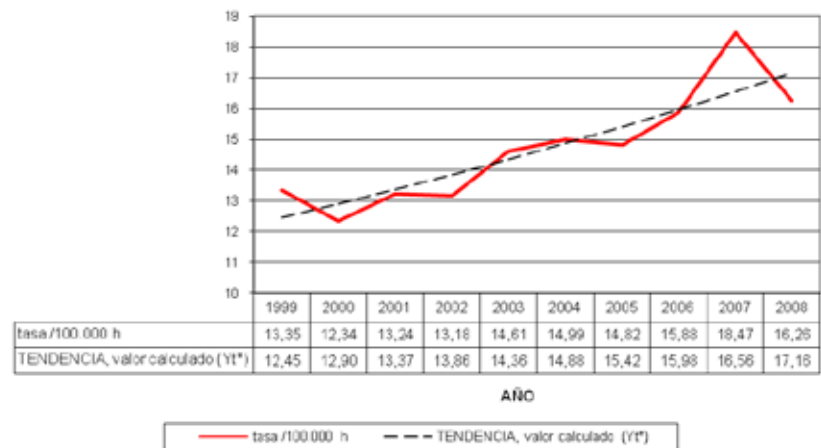
Como ya se ha visto en los estudios anteriores una de las características de esta patología crónica es el predominio de la Tasa de Mortalidad de las edades mayores.

La gráfica de mortalidad por estas afecciones presenta una línea creciente que comienza en las edades medias con un importante crecimiento geométrico.

Considerando la mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón se puede ver como las defunciones masculinas son más precoces que las del sexo femenino, con una diferencia de 10 años en algunos tramos etarios.

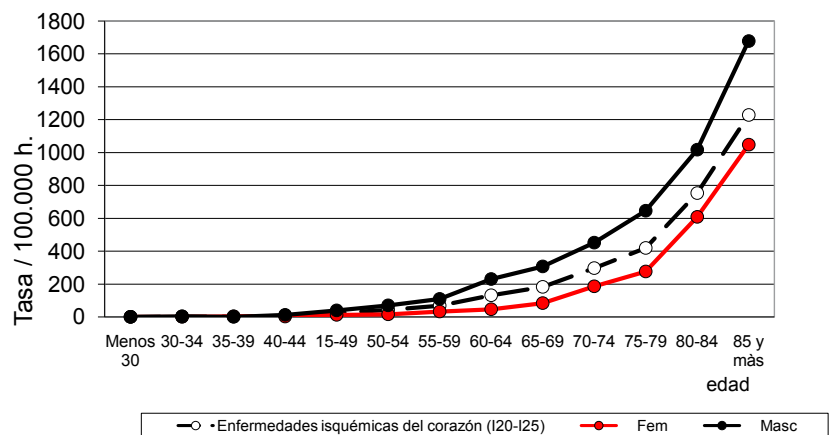
La mortalidad por enfermedades cerebrovasculares tiene un predominio del sexo masculino mucho menor y estratificado entre los 55 y 79 años, igualándose la tasa de mortalidad en las edades mayores.

Tasa de mortalidad por Hipertensión Arterial (CIE-10: 110 - 115) Uruguay. 1999 - 2008



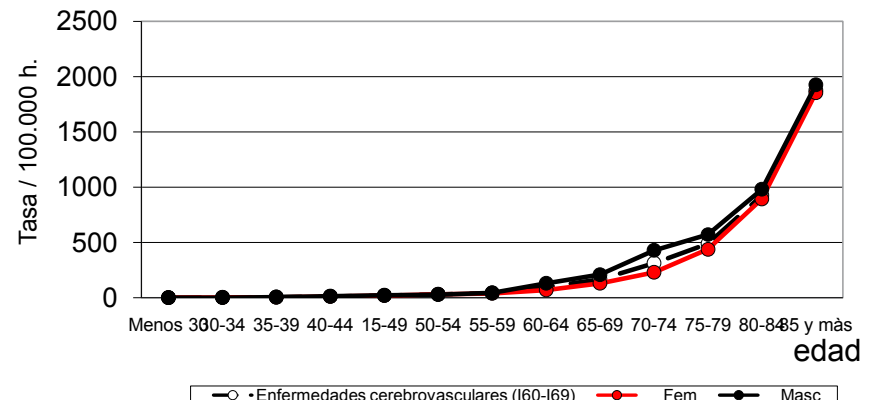
Uruguay. (2008).

Mortalidad por enfermedad isquémica del corazón según edad y sexo

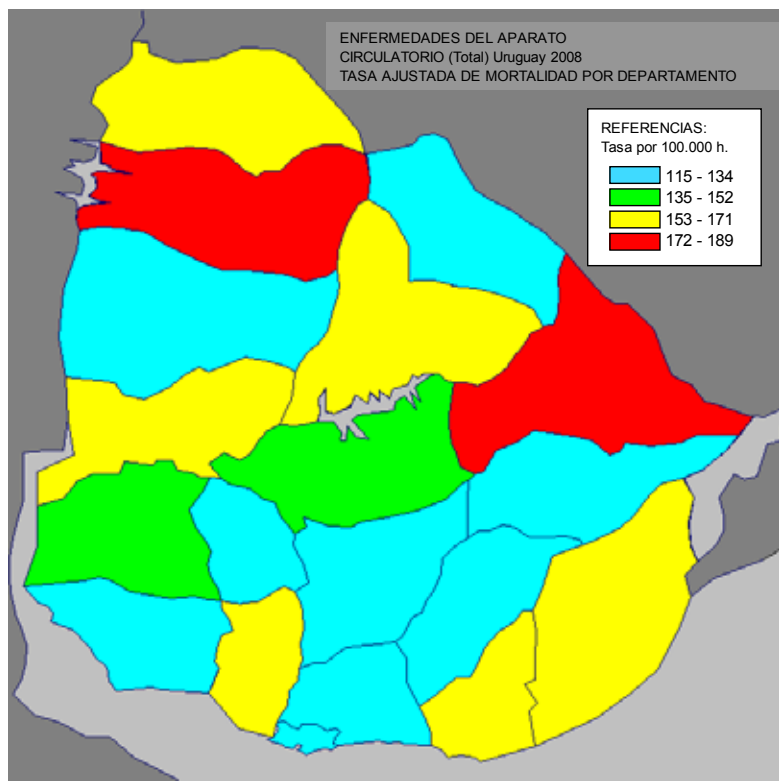


Uruguay. (2008).

Mortalidad por enfermedad cerebrovascular según edad y sexo



## Enfermedades del Aparato Circulatorio (Total) Uruguay 2008 Tasa ajustada de mortalidad por departamento.



## Análisis geográfico de la mortalidad cardiovascular

La tasa ajustada de mortalidad cardiovascular, que permite una mejor comparación, por departamento en el período analizado se ordenó en 4 categorías: alta, media alta, media baja y baja.

La mortalidad mayor corresponde a los departamentos de Cerro Largo y Salto, el nivel medio alto es en los departamentos Tacuarembó, Rocha, Maldonado, San José, Artigas y Río Negro.

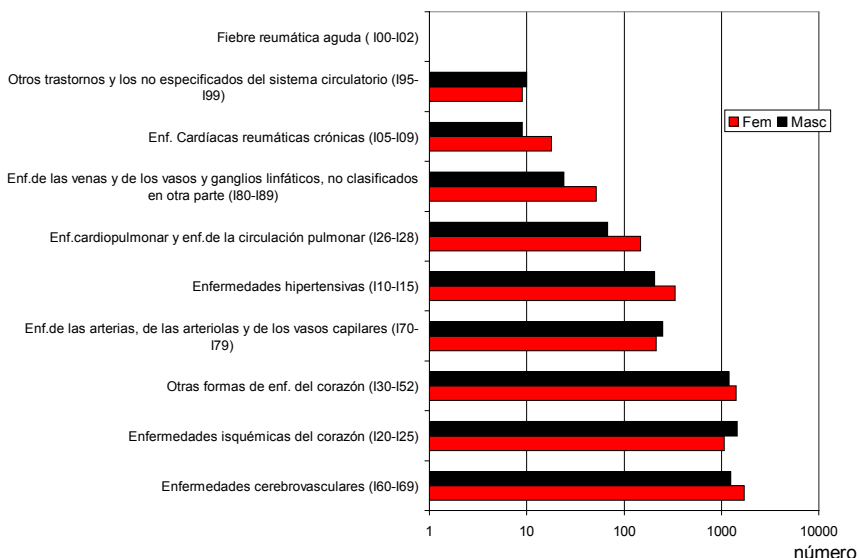
De todas maneras corresponde señalar que el departamento de Rocha es el que presenta la mayor tasa bruta (no ajustada) de mortalidad (353 por 100.000 h.) y la tasa menor es en Rivera (211 por 100.000 h.)

## Causas de mortalidad cardiovascular

Análisis de la mortalidad del aparato circulatorio en 2008 por las causas definidas en la 10ª Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS.

En el periodo estudiado del año 2008 las principales causas de muerte por el aparato circulatorio son las enfermedades cerebrovasculares (I60-I69) con 2.953 defunciones (Tasa 88,57 por 100.000 h), y en segundo lugar las enfermedades isquémicas del corazón (I20-I25) con 2.526 defunciones (Tasa 75,76 por 100.000 h), mientras que cada una de las otras patologías cardiovasculares muestran menores cifras de muerte.

## Uruguay (2008). Mortalidad por enfermedades cardiovasculares según causa (CIE-10) y sexo



Uruguay 2008). Mortalidad por enfermedades cardiovasculares según causa (CIE-10) y sexo

CIE- 10	número de defunciones		
	Total	Fem	Masc
<b>Enfermedades cerebrovasculares (I60-I69)</b>	<b>2953</b>	<b>1712</b>	<b>1241</b>
<b>Enfermedades isquémicas del corazón (I20-I25)</b>	<b>2526</b>	<b>1066</b>	<b>1460</b>
<b>Otras formas de enf. del corazón (I30-I52)</b>	<b>2625</b>	<b>1423</b>	<b>1202</b>
<b>Enf.de las arterias, de las arteriolas y de los vasos capilares (I70-I79)</b>	<b>464</b>	<b>215</b>	<b>249</b>
<b>Enfermedades hipertensivas (I10-I15)</b>	<b>542</b>	<b>335</b>	<b>207</b>
<b>Enf. cardiopulmonar y enf.de la circulación pulmonar (I26-I28)</b>	<b>216</b>	<b>148</b>	<b>68</b>
<b>Enf.de las venas y de los vasos y ganglios linfáticos, no clasificados en otra parte (I80-I89)</b>	<b>76</b>	<b>52</b>	<b>24</b>
<b>Enf. Cardíacas reumáticas crónicas (I05-I09)</b>	<b>27</b>	<b>18</b>	<b>9</b>
<b>Otros trastornos y los no especificados del sistema circulatorio (I95-I99)</b>	<b>19</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Fiebre reumática aguda ( I00-I02)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

El análisis de las causas de muerte según sexo muestran como la principal diferencia un número mayor de defunciones por causa cerebrovascular en sexo femenino (1.712) (Tasa 99,32 por 100.000 h) y en el sexo masculino el mayor número de defunciones cardiovasculares es por enfermedad isquémica de corazón(1.460) (Tasa 90,66 por 100.000 h ).

**Palabras Claves:** mortalidad, cardíaca, cardiovascular, isquémica, cerebrovascular, hipertensión arterial, epidemiología, estadística.

## Referencias

- 1 Médico Epidemiólogo, Coordinador del Área de Epidemiología y Estadística de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Bvar. Artigas 2358 - Teléfono: 480 27 15 - Fax: 481 59 29 - Montevideo, Uruguay
- 2 El porcentaje de mortalidad cardiovascular en relación con el total de defunciones ocurridas en el año 2008 es de 30,34 %. Este cálculo fue realizado a partir del dato de mortalidad general 2008 publicado por el INE en "Defunciones según lugar de residencia del fallecido. Período 1961 - al último dato disponible"
- 3 "Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay 2008". Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Área de Epidemiología y Estadística. Uruguay, 2010

# Revista de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular

## Normas de publicación

Es la publicación oficial de la CHSCV. Publica artículos referentes a temas vinculados a la promoción de salud, prevención de las enfermedades cardiovasculares, investigación y tratamiento de dichas enfermedades.

- 1 Todos los artículos serán entregados en la Secretaria de la CHSCV antes del 30 de Octubre de cada año.
- 2 Al entregar el material, todos los autores deben presentar una carta adjunta de conformidad con el contenido de lo redactado y de conocimiento y aceptación de las normas de publicación. Incluir información sobre publicación o envío duplicado del trabajo o cualquier parte de él a otras revistas o medios de divulgación y declarando, además, que el trabajo no ha sido sometido, antes o simultáneamente a consideración de otras publicaciones; declaración de que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores; la carta de presentación deberá ser firmada por todos los autores. La Secretaria de la CHSCV registrará los datos del autor principal con el propósito de facilitar la comunicación.
- 3 El orden de la publicación de trabajos queda a criterio de la CHSCV.
- 4 Los trabajos se presentarán en hojas tamaño A4 (210 x 297 mm), impresas en un solo lado, tamaño de letra N° 12, a doble espacio y dejando márgenes no inferiores a 2,5 cm. Las páginas serán numeradas consecutivamente en el margen superior derecho, comenzando con 1 (uno) en la página del título.
- 5 Se entregará un original y dos copias que quedarán en propiedad de archivos de la CHSCV. Además se entregará una copia grabada en versión electrónica (disquete, CD u otro)
- 6 **Título del artículo.** Debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central del trabajo.
- 7 **Nombre del centro de trabajo y dirección del mismo.** Si el trabajo ha sido financiado debe incluirse la forma de subsidios recibidos. Cuando corresponda deberá deslindarse responsabilidades.
- 8 **Resumen.** De no más de 250 palabras, en idioma español, que describa los propósitos del estudio o investigación, el material y método básico empleado. Los resultados principales en forma cuantitativa cuando corresponda y las conclusiones más importantes. No utilizar abreviaturas no estandarizadas.
- 9 **Palabras clave.** Incluya de 3 a 10 palabras clave. Usar de preferencia los términos mencionados en el Medical Subject Headings del Index Medicus.
- 10 **Texto.** Comenzará en la tercera página. En general,

aunque no necesariamente, constará de las siguientes secciones: Introducción, revisión de literatura, material y método, resultados, discusión, conclusiones. Se evitarán abreviaturas en el título y en el resumen. Las abreviaturas o símbolos convencionales, aparecen publicadas en *Annl's Of Internal Medicine* 1979;90:98-99, en la *Rev Esp Cardiol* 1998;51:419-427; *Rev Chil Pediatr* 1999;70:145-161. Recuerde que en español las cifras decimales deben ser separadas con coma y por convención los miles y los múltiplos de mil se indican con un espacio en lugar de punto.

- 11 **Introducción.** Resuma la racionalidad del estudio u observación y exprese de forma clara el propósito del artículo. Debe hacerse una análisis bibliográfico en relación con los problemas que tengan relación directa y específica con el trabajo, dando idea de su alcance.
- 12 **Material y método.** Describir los procedimientos utilizados de forma que el lector pueda juzgar sobre la propiedad de los métodos y el grado de precisión de las observaciones. Se describirán los métodos nuevos o modificados sustancialmente, explicando las razones de su uso y evaluando sus limitaciones.
- 13 **Normas éticas.** Cuando se presenten experimentos sobre seres humanos, se ha de indicar si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del comité responsable de la experimentación humana (institucional o regional) o con la Declaración de Helsinki de 1975 en la versión revisada de 1983. No se deben utilizar nombre de pacientes, iniciales o números de hospital, especialmente en cualquier material de ilustración. Cuando se trate de experimentos

en animales indicar si se siguieron las normas de la institución o del National Research Council, o cualquier ley nacional sobre el cuidado y uso de animales de laboratorio.

- 14 **Estadística.** Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle para permitir al lector preparado, con acceso a los datos originales, que verifique los resultados que se presentan.
- 15 **Resultados.** Presentar los resultados en una secuencia lógica, de acuerdo con el desarrollo del texto, las tablas y figuras. El relato a desarrollar es de tipo descriptivo.
- 16 **Discusión.** Limitar a comentarios y discusión de los resultados obtenidos en el trabajo.
- 17 **Conclusiones.** Destacar los aspectos relevantes del trabajo y sus resultados.
- 18 **Bibliografía.** Las referencias bibliográficas serán numeradas consecutivamente por orden de aparición en el texto. Los autores serán responsables de la exactitud de sus referencias. Se citará en el orden: autor/ es del artículo. Título abreviado de la publicación. Año; volumen (número): paginación que abarca el artículo. Se utilizarán las abreviaturas del *Index Medicus Latinoamericano*. Los autores deben verificar las referencias con las publicaciones originales. Citas en medios "online" (sitios web, artículos de revistas científicas en Internet) y otro medios electrónicos: libros o artículos en CD-ROMs, diskettes, cintas magnetofónicas y software.

**Acta 06/08 – 23 de Abril de 2008**



Visite nuestro sitio web

[www.cardiosalud.org](http://www.cardiosalud.org)

Programas y Proyectos

Congresos, Eventos y Talleres

Promoción y Educación para la Salud

Epidemiología y Estadística

Genética Cardiovascular

Programa de Capacitación

Material informativo-educativo

Publicaciones

Links

