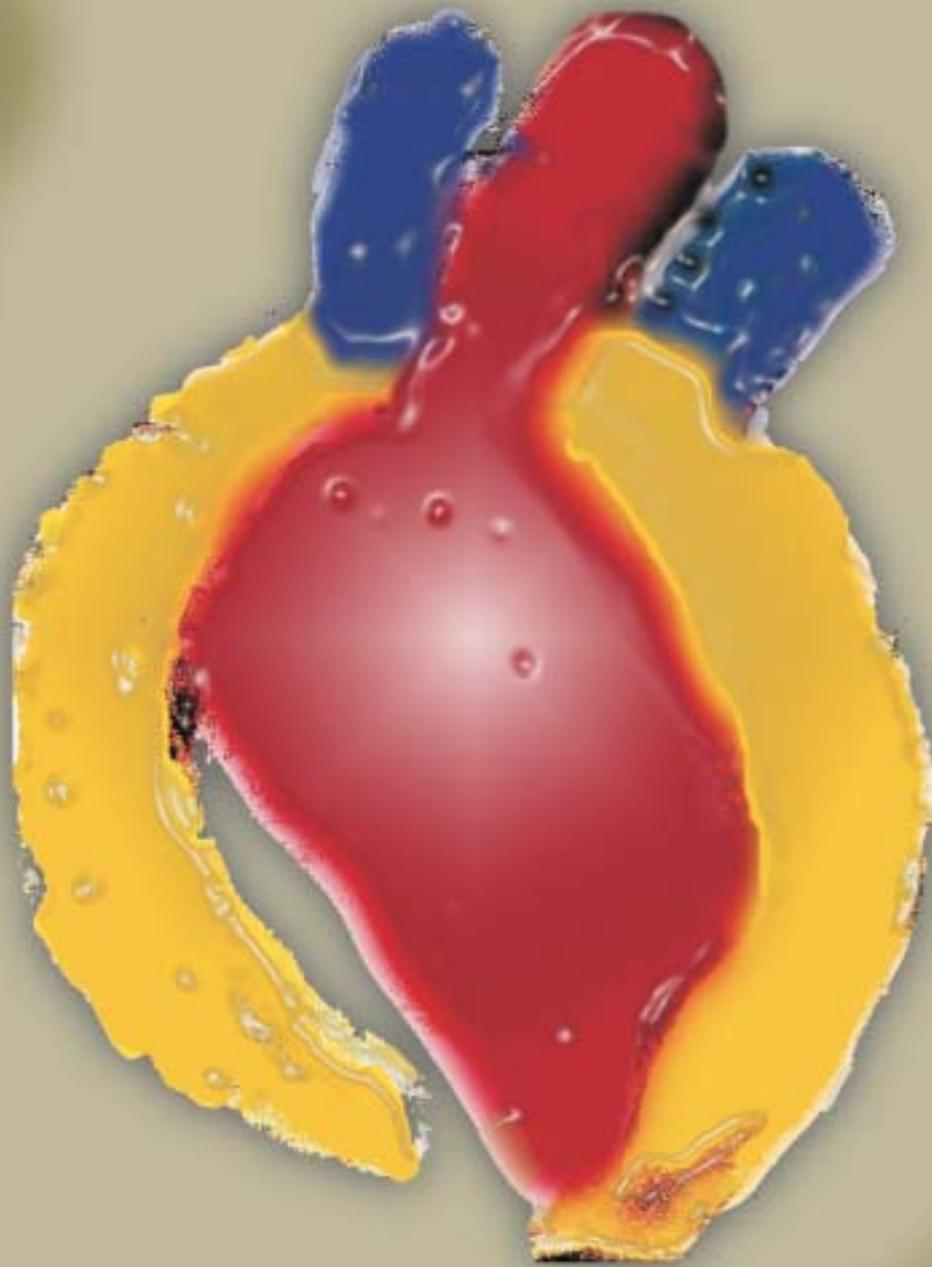
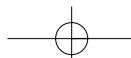
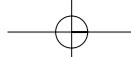


BOLETÍN de la SOCIEDAD EXTREMEÑA de CARDIOLOGÍA

NOVIEMBRE DE 2002 • Nº 2







Comité Editorial

D. Gonzalo Marcos Gómez
Presidente de la S.Ex.C

D. Rafael Fdez. de Soria Pantoja
Vicepresidente

D. José Ramón López Mínguez.
Secretario.

D. Jesús Montero Plaza.
Tesorero.

Dña. Maria Eugenia Fuentes Cañamero.
Vocal.

D. José Javier Gómez Barrado.
Vocal.

Comité Científico

Dña María Eugenia Fuentes Cañamero

Editor

D. Rafael Fernández de Soria Pantoja

Dirección

Colegio Oficial de Médicos de Badajoz
Avda de Colón 21 - 2.
06005.Badajoz
Teléfono : 924 23 25 00
Fax: 924 24 05 92

Edita

Sociedad Extremeña de Cardiología.

Secretaría Técnica

Laboratorio LACER

Depósito legal

BA-635-2001
I.S.S.N.: 1579-2056

Imprime

Indugrafic, S. L.

El Boletín de la Sociedad Extremeña de Cardiología es el medio de difusión oficial de la Sociedad Extremeña de Cardiología tanto de su actividad científica más importante, como de su actividad social, de reglamentación y de normativas útiles para sus asociados.

Sumario

Prólogo del Presidente de la SExC.	4
Noticias y actividades de la SExC.	5
Guía para la organización del gabinete de ecocardiografía en una unidad de Cardiología(II)	6
Puesta al día.Hiper glucemia y enfermedad cardiovascular en el siglo XXI	8
Artículo de colaboración: Intolerancia hidrocabonada y enfermedad cardiovascular	9
Algoritmo de actuación en la Insuficiencia cardíaca aguda	22
Caso Iconográfico.Miocardiopatía Hipertrófica Obstructiva	25
Bibliografía comentada	26
Cartas al Editor	29
Boletín de suscripción de la SExC.	30
Normas de publicación	30

PRÓLOGO

Queridos amigos:

Estamos acostumbrados a percibir a los delegados de la industria farmacéutica como "colaboradores interesados". Pero a veces la calidad de las personas traspasa este concepto y nos obliga a descubrir a gente con la que merece la pena tener una relación personal por encima de la fría relación profesional. Así es el caso de mi amigo José Luis Sánchez, delegado de laboratorios Lácer en Cáceres y estrecho colaborador de la Sociedad Extremeña de Cardiología.

Es muy triste tener que escribir una nota necrológica sobre uno de tus amigos. Las palabras y los sentimientos se mezclan en la cabeza y en la garganta y no encuentras como expresarte sin resultar demasiado "blando" o demasiado subjetivo. Pero no me queda más remedio.

Si hay que describir o definir con un solo adjetivo a una persona, lo cual es difícil en cualquier caso, José Luis era sobre todo "BUENO". Era una buena persona. Lo era por que era honesto consigo mismo y con los demás, no engañaba ni se engañaba, era trabajador y honrado. Y sobre todo porque amó y cuidó a la gente que lo acompañó en su vida, incluso en su enfermedad, y hasta su muerte.

Yo he tenido la suerte de ver todo esto en José Luis, su relación consigo mismo, con su familia y con sus amigos. Cuando una persona transmite estas virtudes, siempre debes traspasar la fría relación profesional y pasar a contar a esta persona entre tus amigos.

Desafortunadamente una tarde de Agosto él traspasó otro umbral y nos abandonó dejando un enorme vacío que será difícil de llenar sobre todo para Isabel y sus hijos.

Durante la evolución de toda su enfermedad nos dio una lección de valentía y saber estar. Todos hubiéramos entendido que no lo hubiese hecho y que hubiera perdido la integridad, la compostura o cualquier otra cosa, pero no lo hizo. Continuó honesto, trabajador, preocupado por los demás y amando y cuidando de los suyos hasta que decidió acabar con la lucha y se enfrentó valientemente con su momento final.

José Luis, dicen que ya no existen el Cielo ni el Infierno pero yo no lo creo. Gracias por haberme tenido cerca de tí hasta ese momento, todos hemos tenido mucho que aprender.

Hasta siempre amigo. ■

Dr. Gonzalo Marcos Gómez.
Presidente de la SExC.

NOTICIAS Y ACTIVIDADES

Informe de secretaría

Queridos amigos nuestra sociedad ha realizado una serie de actividades desde el último número de nuestro boletín que publicamos en Mayo de este año 2002. Entre las mismas ha habido una de ellas que, por su aceptación y la asistencia de público, ha resaltado sobre las demás. Ésta ha sido el curso de formación continuada sobre "**Actualización en Infarto Agudo de Miocardio**" que se celebró el 27 y 28 de Septiembre en el hotel Confortel de Badajoz y coincidiendo con la XXI reunión plenaria de la SExC. Como sabéis, el curso está acreditado por la Sociedad Española de Cardiología, el Sistema Nacional de Salud y la American Heart Association.

Los ponentes por parte de la S.E.C. y la A.H.A. fueron de gran calidad con el Dr. José L. López-Sendón (director del curso), el Dr. Esteban López de Sá y el Dr. Robert Jesse. Por parte de nuestra sociedad colaboramos el Dr. Juan J. García Guerrero y un servidor. El patrocinio de la misma como sabéis corrió por parte de Laboratorios Lácer que además ha hecho un gran esfuerzo para que todos los asistentes puedan disponer del material docente que es de una gran calidad. El saber reconocer cuando las cosas se hacen bien es nuestra norma y por ello agradecemos su esfuerzo a todos los que hicieron que el curso funcionara. En primer lugar, a los asistentes que a pesar de lo intenso del curso entendieron que fuera así. Y como no a los ponentes y a Lácer.

Como sabéis se celebró en Abril una Reunión (patrocinada por Novartis) sobre **Cardiopatía Isquémica y Diabetes Mellitus** con el Dr. Arturo Fernández Cruz y el Dr. José L. Herrera Pombo como ponentes. Fruto de éste contacto es la colaboración de éste último en este número del boletín sobre la importancia pronóstica

de la Intolerancia a la Glucosa escrito por el Dr. Herrera Pombo.

El 9 de Noviembre se celebrará en la Hospedería de Hervás el curso con expertos (laboratorio patrocinador: Almirall). Los temas serán: **Actualizaciones de las guías para la práctica clínica en el SCA sin ascenso del ST.** Dr. Joaquín Alonso (H. Clínico Universitario de Valladolid); y **Unidades de dolor torácico. Utilidad y Organización.** Dr. Ricardo Pavón (H. Valme de Sevilla).

A primeros de Septiembre tuvimos una reunión con el Consejero de Sanidad Dr. Fernández Vara para tratar de las necesidades de la especialidad en la región, se abordaron temas como la necesidad de camas para llevar a cabo las operaciones de cirugía cardíaca, las consultas de alta resolución, la dotación para la sala de hemodinámica y realización de guardias en cardiología en Cáceres y el futuro de una nueva sala de hemodinámica/electrofisiología en Badajoz.

Por otro lado, se quiere dar un nuevo sentido y estímulo para la adjudicación de becas por parte de la SExC. En principio se premiarán preferentemente los trabajos publicados en revistas de impacto incluida la Revista Española de Cardiología. También los proyectos de trabajo de investigación (definiendo plazos) y las estancias fuera de la comunidad (excluyendo como es lógico las de los residentes programadas durante su formación) para adquirir conocimientos de alguna técnica a desarrollar en nuestra región. Sobre el tema de las comunicaciones se valorará en todo caso la mejor de las presentadas a los congresos y que opten a concurso. De no darse estas circunstancias se quedarían desiertas.

En este número os sugiero la dirección de Internet <http://www.norvasc-braunwald.com/> Sencillamente el atlas de Braunwald con diapositivas explicadas y actualizado. Podeis importar a powerpoint las diapositivas para charlas o docencia.

Recibid un cordial saludo. ■

Dr. José Ramón López-Mínguez
Secretario de la SExC

GUÍA

Gestion del Gabinete de Ecocardiografía

La ecocardiografía es en la actualidad, la exploración complementaria de elección para el estudio de la anatomía y función cardíaca, de forma que hoy día es impensable una cardiología asistencial sin ecocardiografía.

En esencia se trata de un transductor que es un cristal piezoeléctrico que transforma la energía eléctrica en ondas ultrasónicas, aplicando el haz ultrasónico sobre las estructuras cardíacas y recogiendo el reflejo de esas ondas (ecos) posteriormente se transforman estos ecos en imágenes gráficas, imágenes que son en tiempo real y en movimiento pudiendo parar la imagen o grabarse en videos, en papel etc... para estudiarlas y realizar las mediciones necesarias.

Existen tres modalidades: **modo M** (proporciona una imagen lineal del corazón), **bidimensional** (imagen en dos dimensiones) y **Doppler** que está basado en el efecto Doppler que describe el cambio de frecuencia ultrasónica secundaria al movimiento del foco emisor y de los elementos donde se produce la reflexión del sonido permitiendo valorar gradientes de presión, áreas de regurgitación, gasto cardiaco etc.

El avance en las técnicas Doppler (pulsado, continuo y color) hace que en cualquier aparato asistencial deban existir estas tres modalidades para hacerlo operativo.

Existen tres tipos básicos de estudios ecocardiográficos:

1.- **Ecocardiografía convencional**: es la realizada ha-

bitualmente, en condiciones basales y utilizando las técnicas M-2D y Doppler con todas sus modalidades.

2.- **Ecocardiografía transesofágica**: es ya una técnica semiinvasiva donde el transductor se introduce en el esófago a través de una sonda.

3.- **Ecocardiografía de estrés o de esfuerzo**: consiste en el estudio de la contractilidad cardíaca global y segmentaria durante la realización de un esfuerzo o utilizando fármacos inotrópicos o drogas que provocan redistribución del flujo coronario.

Existen otras técnicas más complejas y de menor utilización como ecocardiografía tridimensional, ecografía de contraste para valorar la microcirculación, ecografía fetal etc., que al no ser de uso frecuente no se contemplan en este trabajo.

Todo ecocardiograma debe contener los siguientes parámetros:

- VD — tamaño y función.
- VI — diámetro diastólico, sistólico, fracción de acortamiento y fracción de eyección en modo M.
- Septum — grosor y movilidad.
- Pared posterior — grosor y movilidad.
- Raíz aórtica — tamaño.
- Aurícula izquierda — tamaño en las distintas proyecciones.
- Pericardio — valorando engrosamientos o derrame.

Se debe asimismo realizar un comentario en texto libre donde se informe de las válvulas, cavidades, contractilidad global y segmentaria así como de la inte-

Ponente de la guía
Dr. Marcelino-Jesús Montero Plaza.
Documento elaborado por la Junta Directiva de la SExC.

GUÍA: Gestión del Gabinete de Ecocardiografía

gridad del Septum inter-auricular e interventricular y de si existe alguna anomalía no descrita en el informe habitual.

Se debe realizar un Doppler pulsado, continuo y color valorando el flujo en las distintas válvulas midiendo la velocidad máxima, si existen obstrucciones valvulares debe medirse el gradiente máximo, medio y el área valvular; si existen insuficiencias valvulares debe cuantificarse el grado de insuficiencia en ligera, moderada o severa. Mediante el Doppler pulsado debe medirse la función diastólica y es conveniente medir la función sistólica en ecografía bidimensional. Si existe insuficiencia tricuspídea se debe calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar.

En caso de existir cortocircuitos intra-cardíacos debe calcularse el gasto pulmonar y el gasto sistémico para poder calcular el QP/QS.

En el informe final se deben integrar todos los datos realizando asimismo un diagnóstico ecocardiográfico y sería conveniente en casos seleccionados que se orientara al cardiólogo clínico las técnicas complementarias a realizar para el manejo del paciente.

Dotación del Área de Ecocardiografía

En todo Hospital de la Comunidad Autónoma deben realizarse ecocardiogramas, teniendo como equipamiento básico lo siguiente:

1. **-Local**—Debe ser amplio, confortable y que respete la privacidad del acto médico. Debe permitir el acceso y la movilidad de camas y disponer de un espacio para la realización de infor-

mes y para archivar los estudios. Debe disponer de tomas de oxígeno y de aspiración y sería conveniente que estuviera conectado a la red informática del Hospital y estos conectados entre sí.

2. **-Equipamiento:** Todos los Hospitales deben disponer de un aparato de Eco-Doppler que permita realizar estudios en modo M, 2D y Doppler pulsado, continuo y color acompañado de un software adecuado para el análisis de datos. Dado el continuo desarrollo de esta tecnología se debe procurar que los avances que van apareciendo se incorporen a la mayoría de los gabinetes de ecocardiografía (segundo armónico, Doppler tisular etc.).
3. **-Recursos humanos:**
 - a) **Personal médico:** Un cardiólogo responsable de los estudios con dedicación total o parcial dependiendo del tipo de Hospital, demanda asistencial, docencia etc.
 - b) **Personal sanitario no facultativo:** Una persona preferiblemente ATS-DUE; aunque las labores básicas pueden ser desempeñadas por auxiliar de enfermería, la administración de medicación, venopunciones etc. deben ser realizadas por un ATS-DUE. El tiempo de dedicación variaran según el trabajo del gabinete.
 - c) **Personal administrativo:** Encargado de llevar las labores de recepción y organización de las peticiones, citaciones, filia-

ción de pacientes, distribución de informes, mantenimiento de archivos, correspondencia etc; algunas de estas labores suelen llevarse a cabo por el personal no sanitario del gabinete, en otras ocasiones por el servicio de admisión, de todas formas sería preferible centralizar todas estas labores en una persona adscrita al gabinete siendo la fórmula variable según la actividad.

Los laboratorios de ecocardiografía tienen distintas funciones; labor asistencial, docente e investigadora y no se puede minimizar la importancia de ninguna de ellas.

La duración media para la realización de un ecocardiograma correctamente realizado es de **30** minutos, de manera que por cardiólogo y aparato pueden realizarse 10 estudios diarios.

En los gabinetes con formación de residentes, o en aquellos en los que se realizan ecos transesofágicos o ecocardiografía de stress, la duración media es de **45** minutos para el ETE y de **60** minutos para el Eco de stress de modo que el número máximo de exploraciones por facultativo, aparato y local es de 7 para los ETE y de 5 para los Ecos de estrés.

En aquellos gabinetes en los que se simultanee en la misma jornada el Ecocardiograma convencional, con el Eco de stress o con el ETE el número de exploraciones se calculará valorando estos tiempos medios y la programación de las distintas exploraciones. ■

PUESTA AL DÍA

Hiperglucemia y enfermedad cardiovascular en el Siglo XXI

La enfermedad cardiovascular es la causa fundamental de morbilidad y mortalidad en la diabetes, constituyendo ésta una de las enfermedades de mayor impacto socio-sanitario al considerarse ya una epidemia mundial, por las consecuencias de las complicaciones crónicas que comporta y el importante papel que desempeña como factor de riesgo de aterosclerosis.

La observación de que el riesgo aumenta con el grado de hiperglucemia ha redefinido la clasificación de la diabetes en los últimos años, reduciéndose el umbral superior de glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl, la normoglucemia inferior a 110 mg/dl y la **intolerancia hidrocarbonada entre 110 y 126mg/dl en ayunas**.

Dado que un tercio de los pacientes ingresados por patología cardiovascular sean diabéticos, ser ésta una enfermedad que está aumentando la prevalencia, que los estados de intolerancia hidrocarbonada también se asocian a una mayor morbimortalidad cardiovas-

cular así como incrementa el riesgo de desarrollar diabetes tipo II y que recientemente, la Asociación Americana de Diabetes ha definido a la diabetes " como un proceso cardiovascular generalizado de origen metabólico", indica por sí solo, la necesidad que tenemos los médicos no especialistas en Endocrinología en conocer todo lo que concierne a ésta enfermedad.

Es ésta línea de actuación, recientemente la Sociedad Extremeña de Cardiología tuvo una reunión conjunta con su homónima de Endocrinología como tema central, "Diabetes y Enfermedad Cardiovascular", participando el prestigioso endocrino extremeño Dr. José Luis Herrera Pombo (Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Fundación Jiménez Díaz y Profesor Titular de la Autónoma de Madrid).

Dada la amistad personal de alguno de los miembros de ésta Junta Directiva, se le sugirió que nos actualizase un tema de gran trascendencia en los próximos años como es la "**Intolerancia Hidrocarbonada y Enfermedad Cardiovascular**", habiendo realizado una revisión exhaustiva y al día con los últimos artículos publicados en éste año. Gracias José Luis. ■

Dr. Rafael Fernández de Soria Pantoja
Editor.

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

A pesar de todos los descubrimientos sucedidos en la historia de la diabetes todavía hoy permanece la medida de la glucemia plasmática como el único criterio diagnóstico de la existencia del trastorno, aunque otra serie de determinaciones ayudan a situar en determinados casos el tipo de diabetes, los posibles factores etiopatogénicos o el grado de control metabólico (HbA1c) (1).

En esquema la diabetes se ha clasificado en tipo 1 (DM-1) (inmune, idiopática) y tipo 2 (DM-2) existen además otros tipos específicos de diabetes, casos asociados a síndromes genéticos y la diabetes gestacional (2). La DM-1 afecta a un 0.2% de la población española y la DM2 a un 6.4%, aunque haya hasta un 40% de casos sin diagnosticar y además hay hasta un 7% de casos de intolerancia hidrocarbonada que ocupan una situación entre la normalidad y la diabetes (3).

Es difícil convertir la biología en cifras y por eso ha sido objeto de gran discusión establecer los criterios diagnósticos de la diabetes y de la intolerancia a la glucosa según las cifras de glucemia. En la **tabla 1** se resumen los criterios diag-

preñada entre 110 y 126 mg/dl, mientras la OMS ha mantenido el valor de la glucemia 2 horas post sobrecarga oral de 75 g de glucosa (2h PG) (2, 4). La ADA esta revisando actualmente estos criterios diagnósticos.

Estudios epidemiológicos sobre la DM-2 vienen a demostrar el carácter pandémico que está adquiriendo con cifras futuras de prevalencia francamente preocupantes si se tiene en cuenta la existencia de casos conocidos, un gran porcentaje de otros desconocidos y un alto número de intolerancia a la glucosa, trastornos que se asocian a complicaciones vasculares y cuya progresión a diabetes puede ser imparable (5). En este aumento de la DM-2 son factores significativos aspectos nutritivos no aconsejables, el sedentarismo, mayor esperanza de vida, la mejora en los medios diagnósticos.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa fundamental de morbilidad y mortalidad en la diabetes, los diabéticos tienen dos a cuatro veces mayor riesgo coronario hasta el doble de riesgo de enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica puede llegar a ser hasta diez veces mayor que en los no diabéticos. Aunque el riesgo de ECV se relaciona tanto con DM-1 como con DM-2 y afecta más a mujeres que a hombres, nosotros vamos a referirnos específicamen-

	Sangre venosa	Sangre capilar	Plasma venoso
Diabetes mellitus:			
Ayunas	≥110	≥110	≥126
o A las 2 h tras sobrecarga de glucosa	≥180	≥200	≥200
o ambas			
Intolerancia a la glucosa:			
Ayunas	<110	<110	<126
y a las 2 h tras sobrecarga de glucosa	≥120 y <180	≥140 y <200	≥140 y <200
Alteraciones de la glucemia en ayunas:			
Ayunas	≥100 y <110	≥100 y <110	≥110 y <126
y (si se analiza) a las 2 h tras sobrecarga de glucosa	<120	<140	<140

Tabla 1: Diagnóstico según glucemias (mg/dl)

nósticos de diabetes e intolerancia a la glucosa según glucemia (sangre venosa total, capilar, plasma venoso) y la alteración de la glucemia en ayunas propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para glucemia plasmática com-

te a DM-2 teniendo en cuenta toda una serie de connotaciones metabólicas y asociativas que son específicas de este tipo de diabetes que podría considerarse no un simple factor independiente de riesgo vascular sino una auténtica enfer-

Dr. J.L. Herrera Pombo.
Profesor Titular/Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Fundación Jiménez Díaz.
Universidad Autónoma.
Madrid.

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

medad cardiovascular (6).

La enfermedad coronaria (EC) constituye el mayor riesgo de ECV para los diabéticos. En el estudio Framingham se demostraba que los hombres diabéticos tenían más de un 50% de incidencia de EC que los no diabéticos y las mujeres un 200% comparadas con las no diabéticas, la mortalidad por EC es 4 veces mayor en las diabéticas que en las no diabéticas mientras que es el doble en los diabéticos. Por otra parte la diabetes reduce de forma importante la protección para el desarrollo de EC que tienen las mujeres pre-menopáusicas, sin que estén aclaradas las razones de mayor riesgo en las mujeres diabéticas. En la **tabla 2** se resume los datos de los dis-

análisis multivariado con los distintos factores de riesgo, el colesterol, la presión arterial sistólica, el tabaco, la diabetes se comprobaba que conforme aumentaban los factores de riesgos se incrementaba la muerte por ECV y siempre era superior en los pacientes diabéticos.

Este y otros muchos estudios han venido a confirmar que la diabetes se asocia con una elevada frecuencia de muerte por enfermedad vascular sobre todo cardiopatía isquémica.

En los últimos años se ha referido una reducción importante en la mortalidad de origen cardiovascular, las causas de esta disminución no son del todo conocidas y se ha discutido el papel de una posible reducción de la incidencia de la

los perfiles de riesgo cardiovascular acompañantes(13).

Gu (14, 15) ha publicado los resultados de la investigación destinada a conocer si los diabéticos habían experimentado también una disminución en la mortalidad por EC y sus resultados confirman que existe una disminución significativa de la mortalidad en los adultos sin diabetes en los dos periodos que han estudiado (ajustado para edad) los hombres no diabéticos disminuyeron la mortalidad por enfermedad cardíaca en un 36.4% mientras que esta disminución es de un 13% en los hombres diabéticos y por el contrario en las mujeres no diabéticas la disminución de mortalidad por ECV fue de un 27% mientras que aumentó un 23% en las mujeres diabéticas (ajustadas para edad) estas cifras fueron las mismas para todas las causas de mortalidad y para la mortalidad por EC, en definitiva un 69.5% de los diabéticos morían por enfermedades cardíacas y esto plantea que prevenir y tratar estas debería reducir la mortalidad de estos pacientes.

Es posible que los factores de riesgo de mortalidad sobre todo cardiovasculares puedan haber disminuido menos en los diabéticos y tal vez éstos se hayan beneficiado menos del tratamiento médico de la ECV, sin embargo los autores de esta investigación reconocen que no tienen datos suficientes para valorar todos estos factores, aunque la diabetes por si misma podría significar un factor de riesgo 2-3 veces mayor que puede añadir una influencia adicional a factores de riesgo coronarios conocidos en no diabéticos y en diabéticos como son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo y para un mismo número de estos tres factores de riesgo los diabéticos tienen una mortalidad por ECV tres veces mayor que los no diabéticos, por lo tanto es importante considerar el efecto que tiene la propia diabetes probablemente la hiperglucemia.

Son interesantes los datos del estudio de Bjornholt et al (16) que hicieron un seguimiento de 22 años de hombres sanos para valorar la posible relación entre los niveles de glucemia en ayunas y

	Hombres		Mujeres	
	Diab	No Diab	Diab	No Diab
Enf cardiovascular	39.1	19.1	27.2	10.2
Muerte por ECV	17.4	8.5	17	3.6
ICC	7.6	3.5	11.4	2.2
Claudicac Intermitt	12.8	3.3	8.4	1.3
ACVA	4.7	1.9	6.2	1.7
Enf Coronaria	24.8	14.9	17.8	6.9

Tabla 2: Media anual de la incidencia por 1000 (ajustada por la edad) de eventos cardiovasculares (Estudio Framingham).

tintos eventos cardiovasculares en los diabéticos y no diabéticos en el estudio Framingham (7).

Diversos estudios que han analizado la muerte por causa cardiovascular en población diabética frente a no diabéticos (8-10) los resumimos en la **tabla 3**.

La relación de muertes diabético/controles era similar (2.5, 2.2, 2.1) en los tres estudios (Whitehall, París Prospective, Helsinki Policemen), se mostraba un riesgo de muerte prematura dos veces superior en los diabéticos comparado con los no diabéticos. En el estudio MRFIT (11) que se realizó en USA con 347.978 sujetos diabéticos y no diabéticos la muerte por ECV era de un 55% para los diabéticos y un 43% para los no diabéticos, con un seguimiento de 12 años, al hacer un

enfermedad, la mejoría de casos fatales o el efecto de la prevención primaria y secundaria.

En el estudio de Framingham (12) se encontró un 42% de reducción de riesgo de muerte por ECV en 10 años en hombres que tenían 50-59 años en 1970 que los introdujeron en el estudio comparado con el grupo de la misma edad que la cohorte de 1950, la reducción de mortalidad llegó hasta un 60% en grupos comparativos de ambos años que inicialmente estaban libre de ECV. Otros estudios han venido a confirmar que la mortalidad por EC ha disminuido en USA y parece que en esto ha debido influir la mejoría en la intervención médica con medidas preventivas y terapéuticas que incluyen cambios en estilo de vida y de

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

muerte por ECV después de las oportunas correcciones para los distintos factores de riesgo coronario. Los hombres estudiados (<60 años) se agruparon según cuartiles de glucemia en ayunas y se comprobó que los que tenían el más alto cuartil de glucemia (86-109 mg/dl), tuvieron la más alta y significativa mortalidad por ECV si se comparaba con los otros grupos de glucemias más bajas y esto ha hecho pensar a algunos autores que la más alta prevalencia de aterosclerosis en los diabéticos comienza antes de que se desarrolle la diabetes clínica (17).

En el Cardiovascular Health Study (18) se definen los hechos de la ECV

en un 30% de los casos se encontraba la diabetes sin ningún "acompañamiento", inicialmente se denominó a este cuadro como síndrome X (19), aunque posteriormente ha prevalecido como síndrome plurimetabólico o metabólico (20).

En la DM-2 hay dos hechos significativos la resistencia a la insulina (RI) y el fallo de la célula beta y en principio se creía que la RI era responsable de producir la intolerancia a la glucosa, mientras que la progresión a DM-2 se debía al fallo celular beta, sin embargo en la actualidad hay suficientes observaciones para poder sugerir que la disfunción celular beta es el principal responsable del deterioro de la tolerancia a la glucosa y

multánea o progresiva en el síndrome metabólico (SM) y son capaces de acelerar el desarrollo de la ECV aterosclerótica (22, 23).

Se pueden dar unos criterios prácticos de sospecha de RI útiles en la práctica clínica (23) y que son los siguientes:

- Obesidad: IMC >29.9 kg/m².
- Obesidad central: Perímetro de la cintura >102 cm para hombres y >88 cm para mujeres.
- Intolerancia a la glucosa o glucosa anómala en ayunas ó DM->2.
- Antecedentes familiares de DM-2.
- Antecedentes personales de diabetes gestacional.
- Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl).
- HTA (TAS >140 mmHg/TAD >90 mm de Hg).

En atención especializada estos criterios se deberán complementar con la valoración de la RI por los métodos habituales de que disponga cada grupo de trabajo.

No hay una uniformidad de criterios para definir el síndrome metabólico (SM) y así para la OMS existe SM si se da intolerancia a la glucosa o DM-2 o RI además de dos o más de las siguientes alteraciones (2,24):

- Obesidad central o visceral.
- Dislipemia: Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl) o disminución de HDL-colesterol, (hombres <35 mg/dl, mujeres <39 mg/dl).
- HTA ($\geq 140/90$ mmHg).
- Microalbuminuria (≥ 20 mcg/min o albúmina/creatinina >30 mg/g).

El grupo europeo de estudio de la RI consideraba la existencia de un SM cuando existía RI o hiperinsulinemia en ayunas, superior al percentil 75%, y además dos de las siguientes alteraciones(25):

- Hiperglucemia (glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl pero no en el rango diabético).
- HTA ($\geq 140/90$ mmHg o que se esté tratando para HTA).
- Dislipemia (triglicéridos ≥ 180 mg/dl o HDL-colesterol <40 mg/dl).
- Obesidad central (cociente cintura/cadera en varones ≥ 94 cm y en

Estudios	Todas las Causas		Enfermedad Cardiovascular		Cardiopatía Isquémica		Enfermedad Cerebrovascular	
	Fr	R	Fr	R	Fr	R	Fr	R
Whitehall								
Controles (10025)	10.8	1	5.8	1	4.4	1	0.8	-
Diabéticos (61)	26.9	2.5	14.9	2.6	13.9	3.2	0	0
París Prospectiva								
Controles (6629)	12.5	1	3.8	1	2.4	1	0.7	1
Diabéticos (279)	26.9	2.2	8.4	2.2	5.2	2.1	1.6	2.4
Helsinki Policemen								
Controles (631)	15.5	1	8.4	1	5	1	1.4	1
Diabéticos (24)	32	2.1	23	2.8	17.8	3.5	2.1	1.5

Fr: frecuencia por 1000 personas/año R: relación Controles/Diabéticos

Tabla 3: Muertes por causas cardiovasculares y otras diversas en diabéticos y no diabéticos. (Estudios Whitehall, París Prospective y Helsinki Policemen)

subclínica lógicamente en sujetos que no tienen enfermedad clínica y se incluye en el estudio a más de 5.000 sujetos con diabetes desconocida o recién diagnosticada con intolerancia a la glucosa y "normales", el seguimiento es de más de 6 años concluyéndose que el determinante primario de riesgo de ECV clínica entre los diabéticos de más edad ya conocidos o de reciente diagnóstico es la presencia de enfermedad subclínica y la intolerancia hidrocarbonada es un factor de riesgo para ECV clínica sobre todo en aquellos que ya tenían enfermedad subclínica.

Síndrome metabólico. Resistencia a la insulina

Ya hace algunos años se llamó la atención de la inusitada frecuencia con que la DM-2 se asociaba con otra serie de alteraciones hasta el punto que sólo

que la RI es un acelerador del proceso (21).

La RI se puede definir como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. No debe confundirse el concepto de RI con el de síndrome de resistencia a la insulina que sería sinónimo de síndrome plurimetabólico o metabólico, en este caso se designa a un síndrome en el que además de RI existe hiperinsulinemia compensadora, intolerancia a la glucosa o DM-2, dislipemia aterogénica (aumento de VLDL-triglicéridos, disminución de HDL-colesterol y partículas LDL pequeñas y densas), obesidad central, hipertensión arterial (HTA), hiperuricemia, alteraciones hemorreológicas y de la fibrinólisis y disfunción endotelial. Todos estos trastornos pueden asociarse de forma si-

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

mujeres ≥ 80 cm o IMC > 30 kg/m²).

Es interesante comentar las consideraciones del estudio americano ATP III (26) que ha estimado que la prevalencia del SM en Estados Unidos es aproximadamente del 22% de la población adulta (24% después de un ajuste para la edad) aconsejan redefinir el SM considerando que está presente si se reúnen tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: Diámetro de la cintura > 112 cm (hombres) y > 88 cm (mujeres).
- Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl).
- HDL-colesterol > 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres).
- Tensión arterial $\geq 130/85$.
- Glucemia basal ≥ 110 mg/dl.

Se comenta en este estudio que RI es un hecho subyacente del SM y que aunque es frecuente su presencia como componente individual del SM encuentran una proporción importante de pacientes que no tienen RI., en definitiva se incluye una proposición revolucionaria que define el SM sin incluir como criterio a la RI con lo cual podríamos estar asistiendo a la desaparición futura de un concepto que parecía inamovible, pero en todo caso antes de aceptar este criterio de forma definitiva será preciso tener comprobaciones clínico-patológicas adecuadas.

En España (estudio VIVA) se ha referido una prevalencia para el SM (OMS) del 19.3% y para RI 15.5% estos datos están incluidos en las estimaciones del grupo europeo EGIR (25,27).

Parece que existe una gran heterogeneidad en lo que se refiere a los componentes del SM según las distintas poblaciones, algunos autores han llamado la atención sobre el papel que puede jugar la leptina en el desarrollo de DM-2 y RI, una resistencia a la leptina mediada por el hipotálamo induce hiperinsulinemia y RI, originando aumento de la masa adiposa y a su vez una mayor producción de la hormona leptina instalando un círculo vicioso de hiperinsulinemia, adiposidad, hiperleptinemia y aumento de la RI (28).

Analizando las conexiones entre el SM y la ECV en un estudio reciente (29)

realizado sobre más de 4.000 pacientes se encontró sujetos con tolerancia normal a la glucosa y RI y otros con intolerancia a la glucosa ó DM-2; había un 10% de sujetos con SM que tenían tolerancia normal a la glucosa y RI y SM estaba presente en un 50% de los sujetos con intolerancia a la glucosa y en un 80% de los que tenían DM-2. La reflexión más importante de este estudio es que la presencia del SM se asoció con un riesgo triple para desarrollar cardiopatía isquémica y muerte y el doble para muerte por ECV comparado con los que no tenían SM.

Se ha señalado que la RI puede ser un factor de riesgo de ECV e incluso que individuos con hiperinsulinemia y con tolerancia normal a la glucosa acumulan más factores de riesgo cardiovascular que los que tienen insulina normal, pero es lógico pensar que dependerá del grado de RI que exista y también de la presencia o no otros trastornos asociados (30, 31).

Sin embargo no todos los estudios están de acuerdo en establecer que la hiperinsulinemia es un factor de riesgo por sí mismo o como precursor de EC, en algunos casos esta relación parece clara pero en otros no se ha podido demostrar (32, 33).

Sobre el papel la RI puede desarrollar arteriosclerosis por diversos mecanismos combinados como son el efecto sobre los lípidos, el aumento del factor inhibidor del plasminógeno (PAI-1), el aumento del fibrinógeno, la disfunción del endotelio, el aumento del tono vascular entre otros (34).

Hiper glucemia y enfermedad cardiovascular

En el contexto del SM la hiper glucemia (intolerancia a la glucosa o DM-2) es un factor significativo cuyo papel en desarrollo de la ECV es prioritario analizar. Los resultados del estudio DCCT y UKPDS (35,36) han establecido con claridad que la hiper glucemia es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones micro/macrovaskulares.

Una hiper glucemia continuada conduce a toxicidad crónica (glucotoxicidad)

que condiciona una lesión tisular y origina las complicaciones diabéticas, pero también picos de hiper glucemia pueden colaborar en estas alteraciones por un fenómeno de toxicidad aguda.

La glucosa puede reaccionar extracelularmente por reacciones no enzimáticas con grupos aminos terminales de las proteínas, formando compuestos glicosilados u oxidados y los transportadores de glucosa pueden llevarla también dentro de la célula metabolizándose por la vía del sorbitol y activando el diacilglicerol (DAG) y proteinkinasa C (PKC).

El aumento de la PKC en el endotelio induce diferentes efectos como un incremento de la expresión de las moléculas de adhesión producidas a partir de las células endoteliales, un aumento de la permeabilidad capilar, defectuosa producción del óxido nítrico (NO) y de secreción de prostaglandinas con inhibición de la vasodilatación del endotelio e incremento de sustancias vasoconstrictoras (endotelina), aumento de elementos de la matriz proteica y en definitiva se favorece la angiogénesis (37).

La activación de la PKC puede regular también la permeabilidad y la neovascularización a través de factores del crecimiento vasculares como el factor de crecimiento endotelial, todos estos datos plantean la posibilidad de que inhibidores de la PKC puedan prevenir las complicaciones vasculares de la diabetes.

Además de la glicosilación o glucosilación no enzimática que une la glucosa a grupos amino de las proteínas, existe aumento de las síntesis glicoproteica mediado por hiperactividad enzimática, que promueve la unión de la glucosa a los grupos hidroxilos de las cadenas peptídicas.

La persistencia de hiper glucemia aumenta la glucosilación no enzimática, induciendo alteración estructural y funcional de las proteínas, entre éstas se encuentra la hemoglobina, la albúmina, el colágeno, las lipoproteínas LDL y HDL, las apoproteínas A-I, A-II, B, C-I y E. La glucosilación lipoproteica acelera el proceso ateroscleroso, las LDL glucosiladas son funcionalmente anormales dis-

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

minuyendo su afinidad por el receptor y produciendo complejos inmunes que se acumulan en el torrente circulatorio y precipitan depósitos de ésteres del colesterol en los macrófagos, una serie de reacciones transforman a las proteínas glucosiladas en los llamados productos finales de glucosilación avanzada (AGE) (38-41).

Se ha insistido en la necesidad de un diagnóstico precoz de la DM-2 ante la posibilidad de prevenir las complicaciones diabéticas, por otra parte solo moderados aumentos de la glucosa como puede suceder en la **intolerancia a la glucosa (IG)** (cuando la glucosa plasmática a las 2h de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) es ≥ 140 y < 200 mg/dl), conduce a un aumento de riesgo para ECV (42).

En el estudio Whitehall con un seguimiento de más de 7 años la mortalidad por EC era el doble en pacientes con IG (8) y resultados parecidos se han referido en otros estudios todos ellos con suficiente número de observaciones y con años de seguimiento que confirman la conexión entre IG y ECV (9, 10, 43, 44). Se ha comprobado que el riesgo de desarrollar estenosis carotídea por arteriosclerosis es el triple en sujetos con IG que en aquellos con TOG normal (32, 45).

En un estudio de nuestro grupo se comprobaba que el estricto control glucémico mantenía el grosor de la pared arterial en los diabéticos igual al de los no diabéticos, es decir que se podría prevenir el aumento del riesgo para ECV (medido como grosor de la arteria carótida) en los diabéticos, en nuestro estudio, la edad, la presión arterial sistólica y el colesterol-HDL eran los más relacionados con el engrosamiento de la pared arterial, actuando éste último como factor protector (46).

En el momento del diagnóstico de la DM-2 se ha encontrado una alta prevalencia de ECV en probable relación con una hiperglucemia leve o moderada que ha estado sin ser diagnosticada durante varios años unido a la confluencia de una serie de factores de riesgo cardiovascular en este periodo prediabético.

Muchos estudios epidemiológicos han comprobado la importancia que tiene el valor de una glucemia elevada 2hPG. Para evitar el engorro de una SOG la ADA introdujo una nueva categoría de alteración de la glucemia en ayunas (GA) esto ha originado los llamados criterios ADA frente a los criterios OMS que sigue manteniendo el valor de la cifra de glucemia 2hPG.

Un aluvión de estudios con número suficiente de pacientes y años de observación han venido a demostrar que los pacientes con 2hPG en rango de IG o de diabetes tienen un aumento de riesgo para desarrollar arteriosclerosis y por lo tanto ECV (47-51).

En el estudio de DECODE en lo que se refiere a ECV y su conexión con alteración de la GA o 2hPG se llega a la conclusión de que la cifra en ayunas no es un predictor independiente de mortalidad por ECV cuando en el análisis multivariado se incluye la GA y la 2hPG, siendo en este análisis solo esta última cifra un predictor independiente de mortalidad por ECV (52, 53).

La conexión entre glucemia y eventos cardiovasculares ha sido objeto de valoración en un meta-análisis que incluye a más de 95.000 personas de 22 estudios y que confirman la asociación entre la glucemia 2hPG y ECV (54). También debemos señalar que en algún estudio se ha relacionado la GA con la ECV (55, 56).

En definitiva podríamos resumir que la mayoría de los estudios epidemiológicos permiten afirmar que a pesar de que una GA sea normal un aumento de la glucemia 2hPG se asocia con un aumento de riesgo para arteriosclerosis y ECV.

Muchos pacientes diabéticos tienen una GA normal y sin embargo la HbA1c está elevada. La HbA1c es un indicador de control glucémico a largo plazo y viene a representar la media de glucemias precedentes 2-3 meses e incorpora glucemias pre y postprandiales, existen insuficientes datos para saber con seguridad cual es la relativa contribución de GA y postprandial (GPP) a la HbA1c. La glucemia comienza a

aumentar a los 10 minutos de haberse iniciado una comida, a los 60 minutos no debe ser >140 mg/dl y retorna a la normalidad en 2-3h aunque la absorción continua 5-6h. Se acepta que una glucemia a las 2h de haberse iniciado las comidas es una valoración razonable de GPP (57).

En los últimos años se ha planteado si la GPP puede relacionarse como factor de riesgo con la ECV en consonancia con lo que sucede con la glucemia 2hPG, es sugerente que las excursiones postprandiales de la glucemia podrían contribuir a stress oxidativo, disfunción endotelial, formación de productos avanzados de la glicación y prolongación del intervalo QT (21,58).

Hay pocos estudios en que se haya analizado de forma específica el riesgo de ECV de la GPP, el más significativo probablemente es el de Hanefeld (59) donde se valoró con un seguimiento de más de 10 años la mortalidad por infarto de miocardio y en el análisis univariado la GPP 1h postdesayuno se asociaba con más infartos de miocardio y muerte que la GA y la frecuencia de estas complicaciones era proporcionalmente mayor en los casos que tenían GPP más elevada; GPP pero no GA era un predictor independiente de mortalidad total en un análisis de regresión multivariado.

En la mayoría de los estudios de la literatura se ha tenido en cuenta el valor de la glucemia postsobrecarga más que el postprandial aunque últimamente se insista cada vez más en valorar una glucemia 2h postdesayuno o comida como un marcador más poderoso de riesgo de ECV que la hiperglucemia en ayunas.

Sievers (60) ha publicado el comportamiento de un grupo de Indios Pima con DM-2 en un seguimiento de más de 10 años haciendo periódicamente glucemias 2hPG que podrían ser representativas de una glucemia postprandial (?), después de ajustar para edad, sexo, duración de la DM y IMC era un factor de riesgo independiente para muerte por ECV.

Es interesante citar la observación de que en mujeres con diabetes gestacional, regular las dosis de insulina te-

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

niendo en cuenta la glucemia postprandial (1h postcomida) mejor que la GA, conseguía mejores cifras de HbA1c y más favorable evolución de sus embarazos (61).

En resumen se precisan más estudios para confirmar la verdadera relación entre glucemia postprandial y ECV y también la comprobación del efecto de disminuir la GPP con fármacos sobre los diversos eventos cardiovasculares, estos beneficios a largo plazo no están todavía comprobados.

Dislipemia diabética

En la RI y DM-2 las alteraciones lipídicas que con más frecuencia se encuentran son el aumento de VLDL-triglicéridos, disminución de los niveles de HDL-C, la presencia de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de VLDL-apoB, la elevación de los ácidos grasos libres, el aumento de la lipemia postprandial, este perfil lipídico tiene un importante efecto aterogénico (62).

La hipertrigliceridemia puede preceder durante años a la aparición de la hiperglucemia en la DM-2 y la hiperproducción hepática de VLDL se reduce paralelamente a la disminución de la hiperglucemia.

Los estudios sobre la dislipemia en DM-1 son escasos y en algunos de ellos las cifras de triglicéridos y colesterol eran similares a la población general sin embargo la "dislipidemia aterogénica" es muy frecuente en la DM-2 (63, 64).

La RI es el mecanismo primariamente responsable de la dislipemia en DM-2, el aumento de ácidos grasos libres (AGL) disminuye la captación de la glucosa por el músculo esquelético y aumenta el depósito intracelular de triglicéridos por ejemplo en el músculo y en los islotes pancreáticos que empeora la RI, efecto lipotóxico de la RI que puede darse incluso en ausencia de IG (65).

En la DM-2 cuando existe RI falla la acción frenadora de la insulina sobre el tejido adiposo y la movilización de los AGL desde el tejido adiposo al hígado produciéndose un aumento de las VLDL incluso durante la fase postprandial. Falta además la activación de la lipasa en-

dotelial que induce un aclaramiento lento de las partículas ricas en triglicéridos aumentando éstos en el plasma en periodos postprandiales (66).

Existe una disminución de HDL-colesterol por disminución en la síntesis de HDL y aumento de su catabolismo producido por un aumento de la actividad de la lipasa hepática y de la proteína transportadora de ésteres del colesterol (CETP). La RI y la hipertrigliceridemia producen modificaciones cualitativas en las LDL, estas partículas circulantes se hacen pequeñas y densas y están aumentadas siendo modificables con facilidad y por ello más aterogénicas, por esto las LDL no se catabolizan por la vía normal del receptor de las LDL, son capturadas por los macrófagos dando lugar a las células espumosas y el desarrollo de la placa de ateroma (67).

Lamarche et al, han encontrado en su estudio prospectivo que niveles elevados de insulina plasmática, aumento de apoproteína B y la presencia de LDL pequeñas y densas pueden aportar más información sobre el riesgo de cardiopatía isquémica que factores lipídicos más tradicionales como la hipertrigliceridemia, aumento de LDL-colesterol y disminución de HDL-colesterol (68).

En la DM-2 está aumentada la oxidación de las lipoproteínas que afecta a la fracción lipídica y a la proteica y se puede producir en células endoteliales, en los macrófagos y en el espacio intersticial. Las LDL oxidadas no son reconocidas por el receptor LDL hepático pero sí por los receptores de los macrófagos que se ocupan en gran parte de su metabolización, siendo imposible su degradación su acúmulo es tóxico para las células endoteliales aumentando la adhesión de los monocitos circulantes y su migración a la íntima vascular es decir que son más aterogénicas. La oxidación de las HDL produce cambios funcionales, perdiendo su capacidad para captar ésteres de colesterol de los macrófagos y facilitando la placa de ateroma (69).

En DM-2 es frecuente la dislipidemia postprandial aún en enfermos que tienen triglicéridos normales en ayunas, la hi-

pertrigliceridemia postprandial y las alteraciones aterogénicas de las lipoproteínas que se asocian se consideran ahora como parte integrante del síndrome de RI (69). La asociación inversa que existe entre HDL-colesterol y triglicéridos dificulta conocer si éstos son un factor de riesgo independiente para la ECV ateroesclerótica, pero en un meta-análisis que incluía 57.000 pacientes se demuestra que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para ECV, también cuando se ajusta para HDL-colesterol (70).

Se ha investigado los triglicéridos postprandiales y el engrosamiento de la carótida por ecografía en pacientes con DM-2, en ayunas el colesterol total, LDL y triglicéridos se asociaban con el grosor carotideo y en un análisis multivariado sólo LDL-colesterol en ayunas y triglicéridos y glucosa postprandiales se asociaban independientemente con aumento del grosor carotideo, teniendo la hipertrigliceridemia postprandial la asociación más fuerte con dicho grosor, todos estos datos apoyarían que la aterosclerosis es un fenómeno postprandial (71).

Haffner et al describen en su estudio de seguimiento de sujetos no-diabéticos, que aquellos que desarrollaron diabetes tenían más factores de riesgo para ECV que los que no se hicieron diabéticos y sólo aquellos que tenían RI mostraban patrón de riesgo de ECV en el estado pre-diabético (72).

Obesidad

La DM-2 tiene como "pareja de hecho habitual" a la obesidad, comparten muchos factores patogénicos y de riesgo y forma un dúo para el que Zimmet ha propuesto el nombre de "diabesidad", de patogenia multifactorial y poligénica se acompaña de otros trastornos como dislipemia y HTA en general tutelados por la RI y con frecuencia se presentan como componentes del síndrome metabólico (34).

Definiendo la obesidad por el índice de masa corporal (IMC) igual ó superior a 30 (peso en kg/talla m²) su prevalencia en España está en el 13.4% (11.5% en varones y 15.2% en mujeres) (73).

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

Los datos epidemiológicos indican que existe un aumento de la prevalencia de obesidad en la mayoría de los países del mundo, con aumento de la mortalidad asociada en relación fundamentalmente con complicaciones cardiovasculares y metabólicas (74).

La obesidad central o visceral forma parte del síndrome metabólico, el acúmulo de grasa peritoneal tiene las mayores implicaciones metabólicas se relaciona con RI aumentando la incidencia de dislipemia favoreciendo la hiperlipemia postprandial y el patrón de dislipemia aterogénica (74, 75).

El acúmulo de grasa visceral se correlaciona bien con la circunferencia de la cintura y el riesgo de complicaciones metabólicas aumenta en los varones a partir de una circunferencia ≥ 94 cm y en las mujeres ≥ 80 cm siendo el riesgo muy aumentado para valores ≥ 102 cm en los varones y ≥ 88 cm en las mujeres (76).

En un estudio muy reciente se ha encontrado un alto riesgo de insuficiencia cardíaca en relación con sobrepeso y obesidad sin que pudiera explicarse por otras asociaciones como HTA, EC, diabetes, lo cual enfatiza la necesidad de extremar las medidas profilácticas adecuadas para controlar el peso (77).

Hipertensión arterial

HTA y DM-2 se asocian con frecuencia en el seno de un SM y aceleran el proceso arteriosclerótico. Ha sido muy discutido el papel que la RI pueda jugar en el desarrollo de la HTA aunque se conocen los efectos que la insulina puede realizar en experimentos agudos y otros efectos crónicos que de alguna manera pueden influir sobre la regulación de la presión arterial, existiendo numerosos factores que pueden hacer variar las relaciones entre RI y HTA por lo tanto permanece la controversia de que RI sea un contribuyente esencial en la patogenia de la RI e incluso en algún estudio esta relación es seriamente cuestionada (78-80).

Es importante resaltar que la HTA es un factor notable de riesgo vascular en DM-2 y que en el estudio UKPDS el tratamiento precoz de mínimas elevaciones

de la presión arterial se asoció a una significativa reducción de riesgo cardiovascular en los diabéticos tipo 2 independientemente del control glucémico (81).

Alteraciones hemorreológicas.

En la DM-2 existe un estado de procoagulabilidad que añade un factor de riesgo importante para ECV, la hiperfibrinogenemia presente es un hecho que contribuye de forma muy significativa (82).

Existe también un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), por lo cual falta la producción de plasminógeno y su conversión en plasma que interviene en la liberación de productos de degradación de la fibrina, por lo tanto se produce una situación de hipofibrinolisis. El PAI-1 se produce de forma significativa en la grasa abdominal y se correlaciona con los niveles de hiperinsulinemia que caracterizan al síndrome de RI y DM-2 en sus comienzos y un mecanismo que puede también alterar la fibrinolisis en la DM-2 sería un efecto estimulador directo de la glucosa sobre los tejidos productores de PAI-1 (83,84).

También son conocidas las alteraciones en la morfología, estructura y función de las plaquetas en la DM-2 y se ha discutido si se producen antes o después del daño vascular. Existe un aumento de las plaquetas que juegan un papel en las complicaciones micro y macro vasculares, está aumentada la agregación plaquetaria y la adhesividad de estas a las paredes vasculares todo lo cual acelera el proceso aterosclerótico, por otra parte las plaquetas tienen un efecto trófico sobre el endotelio y en diabéticos liberan gran cantidad de factores de crecimiento vascular que pueden contribuir a la migración y proliferación de las células musculares lisas (85-87).

Disfunción endotelial

El endotelio participa en la regulación del flujo sanguíneo, agregación y adhesión plaquetaria y de leucocitos al interior de la pared vascular y en la proliferación de las células del músculo liso vascular. Entre los distintos agentes

más activos liberados por el endotelio ha sido bien conocido el óxido nítrico (NO) implicado en la fisiopatología endotelial.

La endotelopatía puede asociarse al síndrome de RI como un fenómeno extrínseco producido por agentes como la hiperglucemia, dislipemia, HTA, stress oxidativo y algún otro factor como el tabaco pero también algunos pueden considerar la posibilidad de una endotelopatía intrínseca por un mal funcionamiento vascular que precediera al desarrollo clínico de la RI, aunque no se puede descartar la existencia de un defecto inicial intrínseco sobre el que actuarían otros factores extrínsecos que con el tiempo originaran la pérdida progresiva de la función endotelial y la expresión clínica de disfunción vascular, en todo caso estos datos no están suficientemente comprobados (88).

Dislipemia e hiperglucemia contribuyen a la disfunción vascular, ésta altera la producción de NO celular endotelial por activación de la PKC endotelial. La activación de la PKC y la disminución de la producción de NO predisponen al aumento de prostaglandinas vasoconstrictoras, proteínas glicadas, moléculas de adhesión endotelial y factores de crecimiento vascular y plaquetario. Además la hiperglucemia aumenta la producción de la matriz celular endotelial y contribuye al ensanchamiento de la membrana basal, retrasa también la replicación celular endotelial en parte por el aumento de la oxidación y la glicación (88-91). En la **tabla 4** resumimos las alteraciones que se pueden producir en el endotelio vascular en la diabetes.

Existe estrecha relación entre la inflamación y la arteriosclerosis y su conexión con la disfunción endotelial que se caracteriza por la falta de respuesta vasodilatadora NO-dependiente que aparece precozmente en la aterosclerosis (92).

Se ha reconocido el papel de la RI en el proceso inflamatorio y la inflamación crónica subclínica ha sido propuesta como parte del síndrome de RI, teniendo en cuenta que los reactantes de fase aguda con frecuencia están aumentados en la RI (93, 94).

**El objetivo es aumentar
la supervivencia**



PANTOK

Simvastatina



ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

Citocinas y factores de crecimiento están implicados en la fisiopatología de la RI y la aterosclerosis. Los mediadores inflamatorios pueden reunirse en cuatro grupos: 1) Citocinas tipo interleucina-6 y reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva que con frecuencia están elevadas en la RI; 2) Citocina tipo interleucina-1; 3) Glucocorticoides; 4) Factores de crecimiento, incluida la insulina (95, 96).

Prevención e intervención de la ECV en diabetes

Sería importante poder identificar precozmente a los sujetos con factores de riesgo para desarrollar diabetes, teniendo en cuenta que la aparición de hiperglucemia aumenta el riesgo de ECV y por lo tanto prevenir la aparición de DM-2 o síndrome metabólico (prevención primaria) debería ser un objetivo primordial. En la **tabla 5** se resumen los posibles factores de riesgo para el desarrollo de diabetes según la ADA (4), la presencia

de estas anomalías precoces podría también justificar la mayor prevalencia de EC en pacientes con IG.

En esta fase "prediabética" es importante instaurar estrategias de prevención del desarrollo de diabetes que se ha demostrado reducen el riesgo de ECV y el primer paso es establecer cambios adecuados en el estilo de vida y esto supone limitar el consumo de alcohol (<30g/día), de la sal (<300 mg/día) y la supresión del tabaco.

Es fundamental el cambio en los hábitos dietéticos que con frecuencia debe incluir restricción calórica para intentar reducir el exceso de peso muy frecuente en estos casos. No obstante es importante aconsejar una adecuada distribución dietética que incluya carbohidratos complejos en un 50-55% de la ingesta calórica total, grasas <30% del aporte calórico y <7% de grasa saturada con un 10% de mono/poliinsaturada, adecuado aporte de proteínas y aportación de fibra (30-40g/día).

La restricción calórica y la pérdida de peso son de una importancia significativa hasta el punto que simplemente la reducción de un 10% del peso inicial en poco tiempo (2-4 semanas) se acompaña con frecuencia de una importante reducción de la RI, de la tolerancia a la glucosa y de la dislipidemia (23, 97).

El ejercicio físico realizado de forma regular e individualizado en cada caso no cabe duda de que tiene una influencia decisiva para prevenir el desarrollo de IG y DM-2, evitando la progresión en individuos en fase de IG, estudios preliminares confirmaban estos hechos (98, 99) y otros recientes han corroborado el papel beneficioso del ejercicio físico (100, 101).

Una actividad física regular y fácil de realizar podría ser andar 30 minutos diarios a un ritmo equivalente a 4-5 km/hora, no siendo preciso establecer otras indicaciones mucho más complejas, de hecho en el estudio americano de prevención de la diabetes (DPP) los objetivos con el programa de modificación del estilo de vida eran reducir el peso como mínimo un 7% y realizar actividad física al menos 150 minutos semanales, sin embargo es bueno insistir en que el ejercicio físico requiere perseverancia ya que sus efectos por ejemplo sobre la RI pueden desaparecer en pocos días si se suspende la regularidad de la actividad física (101).

Los mecanismos por los que actúa el ejercicio físico son múltiples e independientes de la pérdida de peso, aumenta la sensibilidad a la insulina tanto en normales como en sujetos que tienen RI e induce un aumento de la síntesis de glucógeno estimulada por insulina en el músculo por incremento del transporte y fosforización de la glucosa (102).

En definitiva cambios en el estilo de vida asociando medidas higiénico-dietéticas + ejercicio físico y supresión del tabaco constituye las medidas iniciales y permanentes en el tiempo en individuos con RI, alteraciones del SM y alto riesgo de ECV.

En el estudio DPP el tratamiento con metformina redujo la incidencia de diabetes en personas de alto riesgo aunque

- * Niveles elevados de factor de Von Willebrand.
- * Niveles plasmáticos, síntesis y expresión de endotelina-1 elevados.
- * Disminución de la liberación de Prostaciclina.
- * Disminución de la liberación de factores relajantes derivados del endotelio y reducción de la respuesta al NO.
- * Disminución de la actividad fibrinolítica.
- * Aumento de la actividad procoagulante celular endotelial.
- * Aumento de la trombomodulina superficial celular endotelial.
- * Alteración de la degradación de la plasmina de la fibrina glicocilada.
- * Aumento de los niveles de productos de glicosilación avanzada.
- * Aumento de la producción de anión superóxido.
- * Aumento de la permeabilidad vascular.
- * Alteración de la reactividad vascular.

Tabla 4: Alteraciones del endotelio vascular asociadas a la Diabetes.

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

- * **Obesidad ($\geq 120\%$ del peso corporal deseable/ $IMC > 27$)**
- * **Familiares de 1º grado con diabetes.**
- * **Miembros de grupos étnicos con alto riesgo.**
- * **Mujeres con historia de fetos macrosómicos o diabetes gestacional.**
- * **Hipertensión arterial.**
- * **HDL-C ≤ 35 mg/dl y/o triglicéridos ≥ 250 mg/dl.**
- * **Intolerancia a la glucosa o glucemia en ayunas alterada.**

Tabla 5: Factores de riesgo de Diabetes.

un programa intensivo de modificación del estilo de vida fue más efectivo (101). En el estudio STOP-NIDDM la acarbosa difería el desarrollo de DM-2 en pacientes con IG (103).

En una revisión de los 5.720 pacientes sin diabetes conocida pero con alto riesgo de ECV del estudio HOPE (104), se concluyó que el ramipril se asociaba con menos tasas de nuevo diagnóstico de diabetes que el placebo en un seguimiento de 5 años, esta observación tiene una importancia clínica muy significativa y requiere estudios prospectivos adecuados que la confirmen (105).

Es obvio que en la DM-2 un objetivo fundamental es mantener los niveles de glucemia dentro del rango de la normalidad, en la **tabla 6** resumimos los objetivos de control glucémico propuestos en el consenso europeo (106).

En el estudio UKPDS se consiguió un 16% de reducción en la frecuencia de infarto de miocardio en pacientes con DM-2 en comparación con individuos menos intensamente tratados, pero esta cifra estaba en el límite de la significación (107). En este mismo estudio los pacientes obesos en tratamiento sólo con metformina mostraban una significativa reducción del infarto de miocardio (39%), de muertes relacionadas con la diabetes (42%) y de la mortalidad de cualquier causa (36%) por lo tanto debe de considerarse la eficacia de este fármaco en la monoterapia de la DM-2 asociada a obesidad (108).

Algunos autores han criticado que en diversos estudios de intervención en DM-2 con el objetivo de reducir los eventos de ECV no se haya tenido en cuenta un más estricto control de la GPP (58), ya que cuando se atendió tanto al control de la glucemia pre como postprandial se ha demostrado una reducción de la ECV (109, 110).

Las alteraciones lipídicas contribuyen al riesgo de arteriosclerosis en la diabetes, modificaciones del estilo de vida, reducción de peso y mejoría del control glucémico pueden ser muy útiles para normalizar los triglicéridos, HDL-C responde peor a estas medidas. Los objetivos a conseguir serían un colesterol total < 200 mg/dl; HDL-C > 45 mg/dl; LDL-C < 100 mg/dl y triglicéridos < 200 mg/dl (111).

Diversos estudios han demostrado la utilidad de las diferentes estatinas para disminuir la cifra de LDL-C tanto en diabéticos como en no diabéticos y esta medicación debería ser utilizada si no se han conseguido los objetivos señalados para la cifra de colesterol (97,111).

Las estatinas aumentan el aclaramiento de las lipoproteínas-Apo B e inhiben la producción de VLDL por eso estarían indicadas cuando se combina aumento de LDL-C e hipertrigliceridemia moderada.

Se ha referido el efecto de los fibratos para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con dislipemia diabética típica o en el SM con RI, los fibratos promueven una activación de los genes PPAR α , induciendo una serie de cambios antiaterogénicos en el metabolismo de las lipoproteínas (112).

En el estudio DAIS se demuestra que un tratamiento con fibrato en diabéticos reduce de forma significativa el estrechamiento de las coronarias mediante estudios angiográficos comparado con el grupo que recibió tratamiento con placebo (113).

Se ha sugerido que los fibratos podrían ser fármacos de primera elección en individuos dislipémicos con valores de LDL-C < 100 mg/dl cuando los triglicéridos superan los 400 mg/dl y no se puede calcular LDL-C, pero no está claro si en sujetos dislipidémicos con LDL-C entre 100 y 130 mg/dl el fármaco inicial debería ser una estatina o un fibrato y si debería contemplarse la combinación estatinas con fibratos teniendo en cuenta la posibilidad de un efecto grave como rabdomiolisis (97,111).

Queda por saberse el efecto a largo plazo de las glitazonas que por una parte si disminuyen la RI deberíamos esperar tuvieran un beneficio importante en la prevención y tratamiento de la ECV del diabético y por otra parte su efecto sobre el metabolismo lipídico debe dilucidarse en estudios futuros que sitúen cual es su lugar en el manejo de la dislipidemia diabética.

	Riesgo bajo	Riesgo arterial	Riesgo microvascular
HbA _{1c} (%)	≤ 6.5	> 6.5	> 7.5
Glucemia (mg/dl)			
ayunas	< 110	≥ 110	> 125
postprandial	< 135	≥ 135	> 160

Tabla 6: Objetivos de control glucémico.

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocarbonada y enfermedad cardiovascular

La hipertensión arterial es un acompañante habitual del SM y su prevalencia es el doble en DM-2 que en no diabéticos, por otra parte el estudio sobre múltiples factores de riesgo de mortalidad por ECV (11) demostró una relación curvilínea entre la presión sistólica y la mortalidad por ECV tres veces mayor en diabéticos que en no diabéticos, por todo lo cual se ha recomendado que los objetivos para la presión arterial en diabéticos debería ser de 130/80, conseguirlo puede necesitar un tratamiento precoz e intensivo (114).

Los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECA) como el captopril han sido muy utilizados en diabéticos muy precozmente por su efecto antialbuminúrico además de cómo antihipertensivo. En el estudio HOPE se ha demostrado que el IECA ramipril redujo de forma significativa la incidencia de infarto de miocardio, enfermedad vasculocerebral, mortalidad por ECV y revascularización en diabéticos tanto con ECV establecida o sin ésta pero con factores de riesgo para su desarrollo y parece que estos efectos no estaban relacionados con su acción antihipertensiva o antialbuminúrica, estos hechos han venido a apoyar la indicación del ramipril en diabéticos con alto riesgo independientemente de la cifra de presión arterial (104).

El grupo americano de consenso para el tratamiento de la HTA en la diabetes han revisado los estudios más recientes sobre prevención de nefropatía y reducción de ECV en diabéticos y recomiendan la utilización de dos fármacos antihipertensivos si han fracasado los cambios en el estilo de vida para mantener los objetivos de cifras tensionales recomendados aconsejando la terapia inicial con un IECA y bajas dosis de un diurético tiazídico, el siguiente paso sería un beta-bloqueante o si la frecuencia cardíaca es <84/min un calcio antagonista y si no se consiguió una presión arterial de 130/80 añadir un alfa-bloqueante de acción prolongada (115). No se tienen datos suficientes de los agentes bloqueantes del receptor de angiotensina II sobre la prevención de ECV, aunque en un en-

sayo reciente Losartan reducía la morbimortalidad cardiovascular y la frecuencia del comienzo de DM-2 (116).

En relación con el estado de procoagulabilidad en DM-2 y las múltiples anomalías descritas que lo condicionan, conviene hacer un breve comentario sobre la mujer diabética menopáusica en relación con el tratamiento estrogénico sustitutivo y el efecto protrombótico que tienen estas hormonas y parece claro que no debe esperarse ningún beneficio cardiovascular de su utilización (117).

Se han estudiado los efectos de la aspirina en diabéticos y la reducción del riesgo relativo de ECV puede considerarse igual que en los no diabéticos, aunque la ADA recomienda el tratamiento con aspirina en los diabéticos con factores de riesgos y en aquellos con ECV ya establecida (118,119). ■

Bibliografía

- Sacks DB, Brunz DF, Goldstein DE et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:436-472.
- Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, 1999.
- Diabetes Monitor. Datos 2000.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1202.
- Zimmet PZ. Epidemiología de la diabetes como herramienta para impulsar la investigación y asistencia de la diabetes. *Diabetes SAP. Edición en español. ADA/SED* 2002;5:32.
- Grundt SM, Benjamin UJ, Chait A et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals, from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-1146.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 1977;241:2035-2038.
- Fuller JH, Shipley MJ, Rose G et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall Study. *BMJ*. 1983;287:867-870.
- Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300-304.
- Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2:131-141.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. The multiple risk factor intervention trial research group: Diabetes other risk factors, and 12yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1999;16:434-444.
- Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1635-1641.
- Rosamond WD, Chambless LL, Folsom AR et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998;339:861-667.
- Ken Gu, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-1145.
- Ken Gu, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in U.S. adults. *JAMA* 1999;281:1291-1297.
- Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E et al. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999;22:45-49.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263:2893-2898.
- Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J et al. Diabetes Mellitus. Subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:823-829.
- Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Int Med (Suppl)* 1994;736:13-22.
- Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? multiple metabolic syndrome? a syndrome at all? factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000;152:908-911.
- Heine RJ, Decker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002;45:461-475.
- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1997;21(2):310-314.
- Consenso del Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes: La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002 (en prensa).
- Balkau B, Charles M. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999;16:142-223.
- The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabet Med* 2002: en prensa.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
- Gabriel R, Serrano-Rios M, Pladevall M et al. Relationships between visceral adiposity, body size and fat distribution indexes with fasting insulin levels in the Spanish general population. *Can J Cardiol* 1997;13(Suppl B):280B.
- De Courten M, Zimmet P, Hodge A et al. Hyperleptinemia: the missing link in the Metabolic Syndrome?. *Diabet Med* 1997;14:200-208.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
- Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin Resistance and Cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001;14:1165-1255.
- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Eng J Med* 1989;320:702-706.
- Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F et al. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000;43:156-164.
- Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97(10):996-1001.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-787.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-985.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood glucose pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-713.
- Haller H. Postprandial glucose and vascular disease. *Diabet Med* 1997;14(suppl 3):50-56.
- Mc Millen DE. Development of vascular complications in diabetes. *Vasc Med* 1997;2:132-142.
- Bucala R, Makita Z, Koschinsky T et al. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:6434-6438.
- Yan SD, Schmidt AM, Anderson J. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:989-997.
- Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ et al. Glycosylation of LDL enhances CE synthesis in human monocyte derived macrophages. *Diabetes* 1998;37:550-557.

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Intolerancia hidrocabonada y enfermedad cardiovascular

42. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?. *JAMA* 1990;263:2934.
43. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care* 1999;22:920-924.
44. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of the American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999;354:622-625.
45. Beks PHJ, Mackaay AJC, De Vries H et al. Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1997;40:290-298.
46. Castro E, Granizo JJ, Aribas A y Herrera Pombo JL. Valoración del engrosamiento de la pared carotídea por ecografía modo B: Estudio en diabéticos tipo 1 y 2 y controles no-diabéticos. 2002 (en revisión para su publicación).
47. Rodríguez BL, Lau N, Burchfield CM et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. *The Honolulu Heart Program. Diabetes Care* 1999;22:1262-1265.
48. Lowe LP, Liu K, Greenland P et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20:163-169.
49. Barrett Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. *The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care* 1998;21:1236-1239.
50. Balkau B, Bertrais S, Ducimetieri P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk?. *Diabetes Care* 1999;22:696-699.
51. Shaw JE, Hodge AM, De Courten M et al. Isolated postchallenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-1054.
52. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
53. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
54. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.
55. De Veegt F, Dekker JM, Ruhe HG et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-931.
56. Folsom AR, Szklo M, Stevens J et al. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes Care* 1997;20:935-942.
57. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. Consensus Statement. *Diabetes Care* 2001;24:775-778.
58. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001;44:2107-2114.
59. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1583.
60. Sievers ML, Bennett P, Nelson RG. Effect of glycemia on mortality in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:896-902.
61. De Veciana M, Major CA, Morgan MA et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-1241.
62. Carmena R. Dislipemia diabética. En: Carmena R, Ordovás JM, editores. *Hiperlipemias: Clínica y tratamiento*. Barcelona: Ediciones Doyma S.A. 1999;139-153.
63. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):12-17.
64. Laakso M. Epidemiology of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev* 1995;3:408-422.
65. Steiner G, Vranic M: Hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia, a vicious cycle with atherogenic potential. *Int J Obesity* 1982;6(suppl 1):117-124.
66. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.
67. Taskinen MR. Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Current Opin Lipidol* 1995;6:153-160.
68. Lamarche B, Tchernof, Mauriege P et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:1955-1961.
69. Lemieux I, Pascot A, Couillard C et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-184.
70. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219.
71. Teno S, Uto Y, Nagashima H et al. Association of post-prandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1401-1406.
72. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;101:975-980.
73. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LI et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO'97. *Med Clin (Barc)* 1998;111:441-445.
74. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-643.
75. Mero N, Syvane M, Taskinen MR. Postprandial lipid metabolism in diabetes. *Atherosclerosis* 1998;14(suppl 1):53-55.
76. NIH. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda, Junio 1999.
77. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313.
78. Pollare L, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39:167-174.
79. Salomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy. A manifestation of the insulin resistance syndrome?. *Hypertension* 2001;37:232-239.
80. Lebovitz HE: Insulin Resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocr Diab* 2001;Suppl 2:S135-S148.
81. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 39. BMJ* 1998;317:713-720.
82. Calles-Escandon J, Garcia-Rubi E, Mirza Shirwan, Mortensen A. Type 2 diabetes: one disease, multiple cardiovascular risk. *Coron Artery Dis* 1999;10:23-30.
83. Alessi MC, Peiretti F, Morange P et al. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46:860-867.
84. Gray RP, Yudkin GS, Patterson DL. Plasminogen activator inhibitor: a risk factor for myocardial infarction in diabetic patients. *Br Heart J* 1993;69:228-232.
85. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Quart J Med* 1993;86:739-742.
86. Tsochope D, Roessen P, Kaufmann L et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990;90:166-170.
87. Jokl R, Klein RL, Lopes-Virella MF, Colwell JA. Release of platelet plasminogen activator inhibitor 1 in whole blood is increased in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1150-1155.
88. Tooke J. Association between insulin resistance and endotheliopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999;1(suppl 1):S17-S22.
89. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impaired endothelium dependent relaxation by activating protein kinase-C. *J Clin Invest* 1991;87:1643-1648.
90. Rattan V, Sultana C, Shen Y, Kaba VK. Oxidant stress-induced transendothelial migration of monocytes is linked to phosphorylation of PECAM-1. *Am J Physiol* 1997;273:E453-E461.
91. Cagliero E, Roth T, Roy S, Lorenzi M. Characteristics and mechanisms of high-glucose-induced over-expression of basement membrane components in cultured human endothelial cells. *Diabetes* 1991;40:102-110.
92. López-Farré F, González-Fernández, Garcés C, Casado S. Inflammation y arterioesclerosis ¿causa o consecuencia de la disfunción endotelial?. *Arterioesclerosis* 1999;11:263-268.
93. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective. The contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftness. *Diabetologia* 1999;42:1367-1374.
94. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
95. Baumann H, Gaudle J: The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:1440-1444.
96. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. *The Cardiovascular Health Study. Diabetes* 2001;50:2384-2389.
97. Goldberg RB, Florez H. Cardiovascular disease in diabetes: prevention and intervention. *Curr Opin Endocrinol diabetes*. 2001;8:101-110.
98. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-898.
99. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
100. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
101. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
102. Perseghin G, Price ThB, Petersen KF et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996;335:1357-1362.
103. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
104. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
105. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-1885.
106. Guidelines for diabetes care. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group. 1999.
107. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
108. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
109. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2):B21-B29.
110. Malmberg K for the DIGAMI Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-1515.
111. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S74-S77.
112. Robins SJ. Fibrates and coronary heart disease reduction in diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:312-322.
113. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001;357:905-910.
114. White WB, Prisant ML, Write JT. Management of patients with Hypertension and diabetes mellitus. Advances in the evidence for intensive treatment. *Am J Med* 2000;108:238-245.
115. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Disease* 2000;36:646-661.
116. Life Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan. Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against Atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
117. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-529.
118. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1767-1771.
119. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2002. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S78-S79.

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Algoritmo de actuación en la insuficiencia cardíaca aguda

Dr. Juan Manuel Nogales Asensio. SERVICIO DE CARDIOLOGIA. HOSPITAL INFANTA CRISTINA.

Manejo extrahospitalario de la Insuficiencia Cardíaca (IC) Aguda:

Los medios con los que se cuenta en el medio extrahospitalario para el tratamiento de patologías agudas son escasos, por eso todos los pacientes con sospecha de IC Aguda deben ser remitidos sin demora al hospital más próximo. Sin embargo, suele ser el primer nivel de asistencia a este tipo de pacientes y, donde mediante una buena historia clínica: antecedentes personales (existencia de factores de riesgo cardiovascular, antecedente de cardiopatía...), datos clínicos (disnea aguda, ortopnea, dolor torácico, palpitaciones...) y exploración física (crepitanes bilaterales, taquicardia, tercer tono, soplos...) debe llegarse a un adecuado diagnóstico sindrómico y, en ocasiones, a la identificación de la causa del daño miocárdico agudo. No debemos olvidar que una causa frecuente de IC Aguda es el infarto agudo de miocardio y que su diagnóstico precoz es la base para una rápida derivación hospitalaria y para la realización de tratamiento revascularizador en las primeras horas desde el inicio de los síntomas

Tratamiento Farmacológico en la IC Aguda:

El objetivo del tratamiento farmacológico en la IC Aguda será el mantenimiento de un gasto cardíaco (GC) adecuado y, en los casos a los que nos estamos refiriendo (fallo retrógrado predominante), el alivio de los síntomas por congestión pulmonar. Para tal fin actuaremos sobre las condiciones de carga del VI (Precarga y Postcarga) y el inotropismo.

Mediante la **reducción de la precarga** logramos disminuir la PCP y por tanto la congestión pulmonar. La administración de dosis altas de NTG iv tras dosis bajas de diurético es más eficaz que el tratamiento diurético intenso.

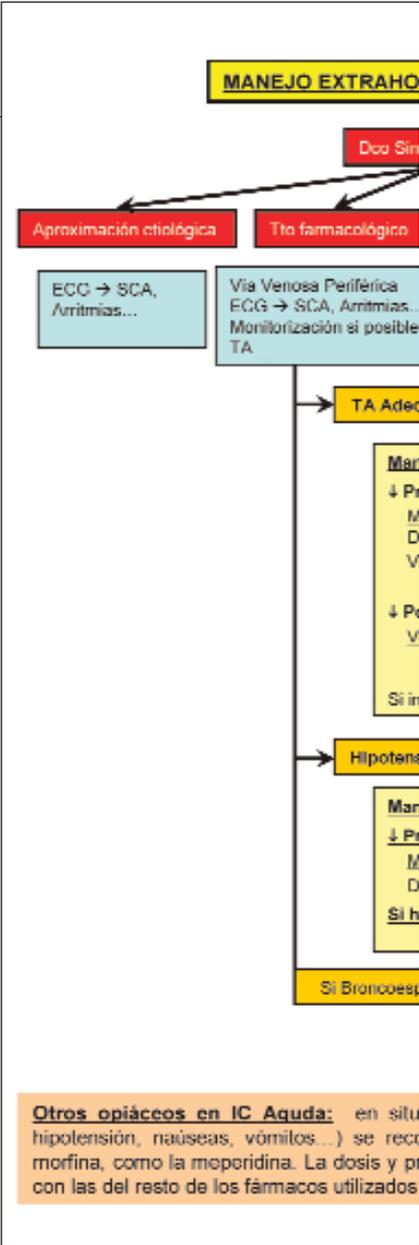
La **reducción de la postcarga** es la medida que más contribuye al aumento del GC. Esta medida resulta especialmente útil en caso de EAP en el contexto de emergencia HTA, IAo o IMi agudas, CIV...

El **soporte inotrópico** será la otra medida farmacológica para aumentar el GC. Todos los fármacos inotrópicos, excepto la digoxina y el novedoso levosimendán, han demostrado aumentar la mortalidad a largo plazo en la IC y no estar exentos de efectos adversos graves a corto plazo (arritmogenicidad), por lo que su empleo debe quedar reservado para aquellos casos en los que no se logra la estabilización clínica con las medidas farmacológicas anteriores. Siempre que la TA lo permita, deben elegirse fármacos inotrópicos con acción VD (inodilatadores) en los que la reducción de la postcarga se sumará a la acción inotrópica para aumentar el GC. La milrinona (inhibidor PDE) (B-ago) de su mayor eficacia en pacientes en tratamiento crónico con B-Bloq, y que se puede utilizar simultáneamente a B-bloq (tratar o isquemia miocárdica). De los datos publicados hasta ahora se concluye que el levosimendán es el fármaco inotrópico más seguro en este caso, por su potente efecto VD, su uso queda restringido a pacientes con fallo retrógrado puro.

La digoxina iv es poco útil en estados de hiperadrenergia como éste y además, por su efecto proarrítmico, se debe evitar en esta situación.

Tratamiento no farmacológico de la IC Aguda:

Gracias a los avances tecnológicos y dada la baja disponibilidad de donantes se han desarrollado dispositivos mecánicos que actúan sobre el corazón manteniendo un GC adecuado hasta la recuperación miocitaria, tratamiento etiológico definitivo o trasplante. El más utilizado es la contrapulsación intraaórtica (BCPIAo).



ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Algoritmo de actuación en la insuficiencia cardiaca aguda

HOSPITALARIO IC AGUDA

Sindrómico Signos de Congestión Pulm (EAP): Dificultad Aguda, Ortopnea, Crepitanes

Tto Etiológico Iniciar trámites traslado a HOSPITAL (*)

Tensión Arterial (TA) adecuada (TA > 100 mmHg):

Mantener Sat O₂ > 90% (IOT si necesario)
Pre-carga: (+ PCP)
Medidas posturales: Sentar al enfermo
Diuréticos iv: Furosemida IV
VD Venosos: Nitratos (NTG si o iv) Cloruro Mórfico IV
Post-carga: ↓ RVS → ↑ GC
VD arteriales: Nitratos (si o IV) IECAs (Captopril si)

Imposibilidad de VVP utilizar vía si

Tensión Arterial (TA) baja (TA < 100 mmHg):

Mantener Sat O₂ > 90% (IOT si necesario)
Pre-carga: (+ PCP)
Medidas posturales: Sentar al enfermo
Diuréticos: Furosemida IV
TA grave: remontar con inotrópicos VC si posibilidad (UCI móvil)

Asma (sibilancias, roncus...) → Aminofilina IV

Situaciones de gran activación vagal (bradicardia, arritmias) aconseja utilizar otros opiáceos diferentes a la morfina. En la IC Aguda en la tabla de dosificación.

El uso de estos dispositivos es el balón de

(*) IC Aguda: Tratamiento específico etiológico Extrahospitalario

SCA	AAS, Nitratos iv, Morfina iv, Identif. candidatos TL
Taquiarritmias	CVE
Bradiarritmia	Atropina iv, Aleudrina iv

Situaciones en las que hay que tener precaución con los fármacos VD:

PATOLOGÍA	SOSPECHA CLÍNICA
MHO	Antec. Personales, Soplo rudo en mesocordio
EAO Severa	Soplo sistólico en foco aórtico que borre segundo ruido con frémito
IAM VD	IAM Inferior que cursa con hTA y signos de insuficiencia cardiaca derecha (IV, edemas en MMII...) Elevación ST en precordiales derechas.

ESQUEMA MANEJO HOSPITALARIO IC AGUDA

Doa Síndromico Predominio Fallo Retrógrado: Signos de Congestión Pulm (CAP): Dificultad Aguda, Ortopnea, Crepitanes

Aproximación etiológica Tto farmacológico Tto Etiológico (*)

ECG → SCA, Arritmias...
 Rx Tórax (Tras estabilización clínica inicial)
 EIT (Valorar momento realización)

Vía Venosa Periférica Monitorización ECG TA

TA adecuada (> 100 mmHg):

Mantener Sat O₂ > 90% (IOT si necesario)
Pre-carga: (+ PCP)
Medidas posturales: Sentar al enfermo
VD Venosos: Furosemida IV Nitratos IV Cloruro Mórfico IV
Post-carga: ↓ RVS → ↑ GC
VD arteriales: Nitratos IV Nitroglicerina IV

↑ Señales Congestión Pulm o bajar de medidas previas (no bajo GC) → Levosimendán IV

Signos de bajo GC (hTA, oliguria...) o bajar de medidas previas → Levosimendán IV

Hipotensión (< 100 mmHg):

Mantener Sat O₂ > 90% (IOT si necesario)
 Valorar implantación Swan-Ganz
 Fármacos inotrópicos (según TA)

→ **TA > 70 mmHg**
 Inotrópicos VD (+ Pre-carga y Post-carga)
 > Dobutamina
 > Milrinona
 > Milrinona + Dobutamina

→ **TA < 70 mmHg**
 Inotrópicos VC (Mantienen TA a costa de ↑ Post-carga)
 > Dopamina a dosis altas o Norepinefrina

Furosemida IV y Nitratos IV cuando la TA lo permita

No estabilización con medidas previas siempre que: 1. existe etiología corregible del fallo miocárdico y como paso previo a los inotrópicos especiales → RCP/IAO

Iniciar trámites de traslado a centro de referencia para Cirugía Cardiaca o Transplante

ARTÍCULO DE COLABORACIÓN

Algoritmo de actuación en la insuficiencia cardiaca aguda

Mecanismo de acción, vía de administración y dosificación de los principales fármacos utilizados en la IC Aguda		
Furosemida	Diurético de asa. ↓ Precarga. Además tiene un efecto VD (efecto morfina-like) por liberación de PG, que aparece antes que la acción diurética.	IV: 2 amp ivd. Repetir si no respuesta.
Nitratos	VD principalmente venoso ↓ Precarga, disminuyendo la congestión pulmonar.	sl: 2 aplicaciones cada 5 min. Vigilar TA. IV: 1 amp (50 mg) en 250 ml. Inicio a 5- 10 ml/h. Ir ↑ si la TA lo permite.
Cloruro Mórfico	Sedante Opiáceo: reduce la ansiedad y el trabajo respiratorio y disminuye tono simpático con VD tanto venoso como arterial y, por tanto, reducción de la precarga y postcarga.	sc: 1/3 – 1 amp sc. Repetir si necesario. IV: Bolo IVD 2 – 10 mg. Repetir cada 15 min (máx 25 mg)
Meperidina	Sedante Opiáceo con efecto vagolítico. De elección en situación de gran activación vagal: bradicardia, hipotensión, náuseas...	sc: 1/3 – 1 amp sc. Repetir si necesario. IV: 1 amp en 50 ml de SF en 20'
Captopril	VD mixto (arterial y venoso). Reduce precarga (disminuye congestión pulm) y postcarga (aumenta GC)	sl: 1 cp. Repetir a los 30 min si HTA.
Aminofilina	Efecto BD (reduce la broncoconstricción por congestión de la mucosa bronquial en la IC Aguda), VD e inotrópico. Evitar en casos de SCA (aritmogénica)	IV: 2 amp diluidas en 50 ml en 20 min.
Nitroprusiato	VD de predominio arterial. Reduce postcarga aumentando el GC. Requiere monitorización continua TA (uso exclusivo en UCI)	IV: 1 vial (50 mg) diluido en 250 ml. Ritmo entre 3- 90 ml/h según TA.
Levosimendan	Inotrópico VD (Inodilatador): reduce tanto precarga como postcarga, disminuyendo la congestión pulmonar y aumentando el GC. Contraindicado si fallo anterógrado severo (hipotensión, Shock Cardiogénico...)	IV: 10 ml en 500 ml SG 5% Dosis de carga en 10 min: 12 – 24 microgr/Kg Dosis mantenimiento: 0,05 – 0,2 microgr/Kg/min
Dobutamina	Inotrópico beta-adrenérgico. También puede producir VD (efecto β2)	IV: 2 amp en 250 ml a 4 – 42 ml/h
Milrinona	Inotrópico inhibidor de la fosfodiesterasa de AMPc. También es un potente VD (Inodilatador). Su administración requiere confirmación previa de que hay ↑ PCP (Swan Ganz)	IV: 2 amp en 80 ml Dosis de carga en 10min: 50 microgr/Kg Dosis mantenimiento: 0,375 -0,75 microgr/Kg
Dopamina	Inotrópico. Según dosis puede tener efecto γ (VD arteriolar renal), β (inotropismo) o α (VC arteriolar)	IV: 2 amp en 250 ml a 5 – 50 ml/h Dosis γ: 1 – 3 microgr/Kg/min Dosis β: 3 – 10 microgr/Kg/min Dosis α: 10 – 20 microgr/Kg/min
Noradrenalina	Inotrópico α adrenérgico. VC arteriolar.	IV: 1 amp en 500 ml a 6 – 60 ml/h

IC Aguda: Tratamiento específico etiológico	
C. Isquémica (*)	Revascularización coronaria: ACTP, CCor
Complic. Mecánicas IAM (*)	Cirugía de reparación
IaO Aguda por Disección Ao	Cirugía
Taponamiento Cardíaco	Pericardiocentesis
Taquiarritmia	CVE
Bradiarritmia	MPT
(*) Puede requerir estabilización con BCPIAo previa a Tto específico	
> No recuperación a pesar de tto máximo } Valorar Soporte Mecánico a medio plazo para Tx Cardíaco > No tto específico > Candidato a Tx	

AAS: ácido acil salicílico ; **ACTP:** angioplastia transluminal percutánea ; **BCPIAo:** balón de contrapulsación intradialéctico ; **CCor:** cirugía coronaria ; **CVE:** cardioversión eléctrica ; **Cor:** diagnóstico ; **EaA:** Estenosis Aórtica ; **EET:** ecocardiograma transtorácico ; **GC:** gasto cardíaco ; **HTA:** hipotensión ; **HTA:** hipertensión ; **IaO:** insuficiencia aórtica ; **IAM VD:** infarto Agudo de Miocardio de Ventrículo Derecho ; **IM:** insuficiencia mitral ; **IQI:** Intubación orotraqueal ; **IY:** Ingurgitación Yugular ; **IV:** intravenoso ; **MHC:** Miocardiopatía Hipertrófica Obstructiva ; **MPT:** marcapasos transitorio ; **PCP:** presión capilar pulmonar ; **RVS:** resistencia vascular sistémica ; **Set O2:** saturación de oxígeno ; **SCA:** síndrome coronario agudo ; **sl:** sublingual ; **TA:** tensión arterial ; **TAS:** tensión arterial sistólica ; **TL:** trombolisis ; **Tto:** tratamiento ; **VC:** vasoconstricción, vasoconstrictor ; **VD:** vasodilatación, vasodilatador ; **VVP:** vía venosa periférica

CASO ICONOGRÁFICO



Figura 1. Proyección paraesternal eje corto. Figura 2. Proyección paraesternal eje largo. Figura 3. Gradiente subaórtico. Figura 4. Modo M de la válvula mitral.

Dr. Gonzalo Marco Gómez.
Hospital San Pedro Alcántara. Cáceres.

Se presentan las imágenes ecocardiográficas de un varón de 20 años enviado a consulta de cardiología por palpitations no documentadas en el que el ECG basal mostraba signos de hipertrofia ventricular izquierda con alteración de repolarización y descenso del ST de tipo sobrecarga. El paciente toleraba el ejercicio sin hipotensión. A la exploración física destacaba la presencia de soplo sistólico de predominio en foco aórtico II/VI sin otras alteraciones. No tenía antecedentes de familiares de síncope ni muerte súbita o prematura. Se le realizó un Holter de 24 horas que no mostró TV ni extrasistolia significativa.

La ecocardiografía muestra una importante hipertrofia ventricular con un grosor de predominio septal de 30 mm y aspecto granular^{1,2}. Movimiento anterior sistólico mitral⁴ que provoca un gradiente en el tracto de salida de grado moderado (48 mmHg máximo y 21 mmHg medio) con morfología típica de pico sistólico tardío³, sin insuficiencia mitral, dilatación de aurícula ni afectación de función diastólica. El paciente, a pesar de la hipertrofia masiva y el gradiente moderado cuyo significado en la estratificación de riesgo es controvertido, fue considerado de bajo riesgo.

COMENTARIO:

El término miocardiopatía hipertrofica (MCH) describe la alteración primaria cardíaca, en la cual la característica diagnóstica indispensable es un ventrículo izquierdo hipertrofico y no dilatado en ausencia de cualquier otra enfermedad cardíaca o sistémica capaz de producir el grado de hipertrofia ventricular izquierda presente en estos pacientes (HTA, estenosis aórtica...).

La enfermedad ha sido denominada de múltiples formas (más de 75) y esto se debe a las muy diversas características funcionales clínicas y morfológicas.

La prevalencia exacta de la enfermedad se desconoce, aunque es infrecuente tanto entre la población ge-

neral como entre pacientes cardiopatas. Se estima que puede oscilar entre el 0,1 y el 0,5 %.

La MCH es una enfermedad genéticamente heterogénea; pudiendo ser causada por varias mutaciones en cualquiera de los cuatro genes que codifican proteínas del sarcómero: el gen que codifica la cadena pesada de la miosina en el cromosoma 14 (14 q 1 q); la troponina T en el 1 (1 q 3); la troponina I en el 15 (15 q 2); y la proteína de unión a la miosina en el 11. Además se han descrito mutaciones en los dos genes que codifican las cadenas ligeras de la miosina en lo que parece ser una forma muy rara de MCH, y es muy posible que sean descritas nuevas alteraciones genéticas. Esta heterogeneidad se complica aún más al haberse descrito más de 70 mutaciones distintas, la mayoría del tipo sin sentido.

El tipo dinámico de obstrucción al tracto de salida de VI que muestran los pacientes con MCH, se debe a la movilidad anterior sistólica de la válvula mitral y a un contacto meso sistólico con el tabique interventricular.

Los pacientes considerados de alto riesgo son aquellos con:

- 1) Síntomas severos.
- 2) Taquicardia ventricular sostenida.
- 3) Historia familiar maligna.
- 4) Genotipo maligno.
- 5) Síncopes de repetición.
- 6) Resucitados de muerte súbita
- 7) Taquicardia paroxística supraventricular mayor de 180 lpm.
- 8) Hipertrofia severa

La ecocardiografía-Doppler constituye actualmente el método diagnóstico de elección en la MCH. Los hallazgos fundamentales en este proceso son: 1.- hipertrofia (grado y localización); 2.- movimiento sistólico anterior de la válvula mitral; 3.- determinación de gradientes y 4.- estudio de la función diastólica. Otros hallazgos incluyen: aumento de tamaño de la aurícula izquierda, movimiento sistólico anormal de la válvula aórtica y un patrón en "gránulos de cristal" de la zona hipertrofiada. ■

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA



1. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial and a Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals.

Estudio de protección del corazón utilizando simvastatina en 20536 individuos de alto riesgo: un estudio randomizado, controlado con placebo y un estudio con suplementos de vitaminas antioxidantes en 20536 individuos de alto riesgo.

Heart protection study collaborative group. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326): 2-3.

Desde la publicación de los resultados de los estudios 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID y AFCAPS/TexCAPS, hay evidencia suficiente para afirmar que los hipolipemiantes que inhiben la acción de la HMGCoA-Reductasa (estatinas) reducen la morbi-mortalidad en un amplio grupo de pacientes con evidencia o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Este estudio intenta definir el efecto de las estatinas en pacientes en los que no estaba claro su beneficio. Incluyeron 20536 individuos con edades entre 40-80 años con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (tenían enfermedad coronaria previa, diabetes u otras enfermedades arteriales oclusivas) en los que sus médicos no considerasen totalmente indicada la utilización de estatinas (un 58% de pacientes tenían niveles de LDL menores de 135 mg/L). Las variables consideradas como objetivos primarios de estudio eran todas las causas de mortalidad y las muertes debidas a enfermedad cardiaca y vascular. Los objetivos secundarios incluían: ictus, eventos cardiacos mayores e infarto de miocardio o ictus en diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir diariamente 40 mg de simvastatina o placebo y fueron seguidos durante una media de 5.5 años. También fueron randomizados a recibir tratamiento diario con una mezcla de antioxidantes (vitamina E: 600 mg, vitamina C: 250 mg, y b-caroteno: 20 mg) o placebo para evaluar el posible efecto protector de estos fármacos en la prevención de las enfermedades cardiovasculares o el cáncer.

Los pacientes que recibieron simvastatina presentaron menor incidencia de

mortalidad global en comparación con el grupo placebo (12.9% vs. 14.6%; $p < .001$), menor mortalidad de causa cardiaca o enfermedad vascular (7.7% vs. 9.2%; $p < .002$), y menor incidencia de infarto de miocardio e ictus en diabéticos sin enfermedad vascular previa (13.9% vs. 18.7%, $p < .0001$). Los beneficios objetivados eran independientes de la edad ($>$ o $<$ de 70 años), el sexo, el tipo de enfermedades previas (enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica o diabetes) y del nivel basal de LDL o colesterol total. La simvastatina en los pacientes de este estudio y durante ese tiempo de seguimiento fue segura, presentaron elevación de GOT ($>$ de 3 veces el control) el 0.8 % de los pacientes (0.6 % en el placebo) e incremento de CPK ($>$ de 10 veces el control) el 0.09% de los casos tratados con simvastatina vs. 0.05 % en el grupo placebo.

No hubo diferencias en la mortalidad total o por causas específicas en los pacientes asignados a la combinación de vitaminas antioxidantes en relación con los del grupo placebo. Es más, hubo una tendencia (no significativa) de mayor mortalidad vascular total en el grupo tratado con antioxidantes.

Se puede concluir que los antioxidantes no parecen tener lugar en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular ya que repetidamente han fallado los intentos de demostrar el probable efecto protector contra enfermedades cardíacas y que la simvastatina tiene un efecto protector contra eventos vasculares cerebrales y cardiacos que no depende del sexo, la edad ni de los niveles de LDL.

COMENTARIOS:

La presentación de este estudio supuso la publicación de editoriales que llegaban a igualar la simvastatina con la aspirina, y la ampliación de las indicaciones de las estatinas en guías de gran difusión y prestigio. Todo ello puede suponer que en un futuro próximo una gran parte de la población debamos tomar estatinas durante mucho tiempo y, en mi opinión, esta generalización parece poco prudente porque quedan cuestiones importantes sin contestar.

En primer lugar, podíamos preguntarnos si este efecto protector es una propiedad exclusiva de la simvastatina o

Dra María Eugenia Fuentes Cañamero.
Comité Científico.

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

puede considerarse común a todas las estatinas. En este sentido, los resultados de estudios previos indican que los beneficios pueden ser comunes a las "estatinas naturales" (simvastatina, pravastatina y lovastatina) que tienen moléculas muy similares entre sí. Las estatinas sintéticas (fluvastatina y atorvastatina), aunque han demostrado reducir el colesterol total y LDL en magnitudes incluso mayores que las "estatinas naturales" no han logrado demostrar los beneficios a largo plazo de estas últimas. Los estudios con atorvastatina y fluvastatina tienen menor tiempo de seguimiento y objetivos de estudio diferentes que no permiten una comparación directa y concluyente.

Por otra parte, hace ya varios años que se viene discutiendo sobre otros muchos efectos de las estatinas, distintos a la reducción de LDL y colesterol total, que pueden relacionarse con su capacidad para prevenir eventos cardiovasculares (estabilización de placa, antiinflamatorio, antitrombótico, mejoría de la función endotelial, neovascularización, etc.). El hecho de encontrar beneficios en el HPS al tratar con simvastatina a pacientes con colesterol "normal" apoya esta teoría. Lo que no está tan claro es si para poner de manifiesto estos efectos hay evidencia científica de la necesidad de dosis altas (las que se están utilizando en los estudios) o es una estrategia de mercado.

Siempre hay que señalar que los resultados individuales no son los que se presentan en la literatura. En el HPS podemos decir que en un paciente concreto, la supervivencia a los 5 años pasa de un 85,4% si es tratado con placebo a un 87,1% tras 5 años de tratamiento con simvastatina, y además esta supervivencia es mucho menor que la evidenciada en el estudio 4S. Por lo tanto los beneficios en pacientes individuales no son tan llamativos y también se podría afirmar que los beneficios en los casos de menor riesgo también son menores que los de tratar a pacientes de mayor riesgo (como los del estudio 4S).

Por último no podemos estar seguros si las estatinas son tan seguras como aparentan ser en el HPS.

La incidencia de problemas musculares o posibles muertes por esta causa podría ser mucho mayor si se tratan

grandes cantidades de pacientes con estos medicamentos sin un control estricto (el que se realiza en los estudios clínicos) de sus posibles interacciones.

Hay una serie de efectos debidos a las concentraciones bajas de colesterol (depresión, deterioro cognitivo o inmunosupresión) que podrían aparecer al tratar con estatinas a personas con colesterol normal o bajo.

Aunque se ha pretendido asegurar que estos fármacos no son carcinógenos, el estudio solo ha durado 5 años, al igual que otros estudios con otras estatinas, y se necesitan muchos más años para determinar el efecto cancerígeno de agentes químicos en humanos.

Por lo tanto, aunque nadie duda que estos fármacos son muy beneficiosos y que todos los que tratamos pacientes de este tipo los debemos conocer y utilizar ampliamente, se necesitan más estudios para poder sopesar los riesgos, beneficios y costes, conocer dosis necesarias para efectos concretos etc. Después sí se podría generalizar su uso a largo plazo de una manera segura.

2. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction.

Implantación preventiva de un desfibrilador en pacientes con infarto de miocardio y fracción de eyección deprimida.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML;

The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. *N Engl J Med* 2002 Mar 21;346(12): 877-83.

Estudios previos sugieren que los pacientes con una fracción de eyección deprimida tras un infarto de miocardio, en los que se objetivan taquicardias ventriculares no sostenidas tienen alto riesgo de muerte súbita. En estos casos, el valor pronóstico del estudio electrofisiológico para estratificar el riesgo de muerte súbita no está del todo claro. Es en este contexto donde surge el estudio MADIT II, que pretende definir si pueden identificarse pacientes de alto riesgo de muerte súbita sin realizar un estudio electrofisiológico (teóricamente los pacientes de alto riesgo serían aquellos con fracción de eyección menor del 30% post-infarto de miocardio) y si mejoraría su supervivencia implantándoles un desfibrilador automático (DAI).

Para estudiarlos diseñaron un estudio doble ciego, con una aleatorización 3:2 a DAI o terapia convencional. Este estudio se inició en 1997 y participaron 76 centros, 71 en Estados Unidos y 5 en Europa. Los criterios de inclusión fueron muy poco restrictivos, se incluían pacientes mayores de 21 años, sin límite superior de edad, con IM transmural hacía más de un mes y FE menor o igual al 30%. Se excluían los casos con indicación de DAI, los que se encontraran en clase funcional IV, hubieran sido sometidos a cirugía de revascularización en los tres meses previos, tuvieran enfermedad cerebrovascular avanzada y/o alguna condición que se asociara a una alta probabilidad de muerte durante el estudio.

El objetivo principal a evaluar fue la muerte por cualquier causa. El análisis se realizó mediante el principio de intención de tratar. Se utilizó un diseño triangular secuencial con análisis intermedios semanales. Se suspendió en noviembre de 2001 porque en los análisis intermedios se alcanzó la eficacia límite preespecificada ($p=0,027$). Esta suspensión no se puede considerar una suspensión prematura porque el tamaño objetivo de la muestra fue necesario aumentarlo seis meses antes de terminar el estudio, desde 1200 a 1500 pacientes, para conseguir resultados significativos y porque esta opción se incluye dentro del propio diseño de análisis interinos.

Se randomizaron 1232 pacientes, 742 pertenecían al grupo DAI y 490 al grupo convencional. Fueron seguidos durante 20 meses (rango: 6 días a 53 meses). Hubo 105 (14,2%) muertes en el grupo DAI y 97 (19,8%) en el grupo convencional (Hazard Ratio 0,69, intervalo de confianza: 0,51-0,93, $p=0,016$). Este resultado indica un 31% de reducción de riesgo de muerte en el grupo DAI respecto al otro grupo en 4 años. Otro de los datos reseñados en el artículo fue la mayor incidencia de insuficiencia cardiaca de nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca previa en el grupo DAI 148 (19,9%) frente a 73 (14,9%) en el grupo convencional.

COMENTARIOS:

El beneficio del DAI no comienza a manifestarse al inicio del estudio sino

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

alrededor de los nueve meses tras el implante del mismo. Este retraso se ha relacionado con la existencia de menor mortalidad en el grupo convencional, con la ausencia de estratificación de riesgo como criterio de entrada en el estudio y con la utilización de vigoroso tratamiento médico pero, en realidad, no se conoce el origen de este comportamiento.

La mayor incidencia de ICC en el grupo DAI se ha relacionado con el aumento del tiempo de supervivencia de este grupo (estos pacientes tendrían más tiempo para desarrollar ICC), con el daño miocárdico teórico derivado de los choques repetidos, y con la estimulación monoventricular no sincronizada (que podría empeorar la fracción de eyección). Aunque estas posibles causas son solo especulaciones, estos resultados nos deben condicionar a vigilar el desarrollo de ICC en pacientes con DAI.

Si bien existe una disminución del riesgo de muerte a los 4 años y se puede considerar que los hallazgos del MADIT II representan un avance en el uso profiláctico de DAI, estos datos no confirman que sea la terapia a utilizar en todos los casos con IM previo y FE menor de 30%. Por una parte, el beneficio observado en este estudio es mucho menor que el objetivado en estudios previos como el MADIT I, que utilizaba unos criterios de selección más estrictos. Es decir, en este estudio se estarían seleccionando grupos de menor riesgo que en estudios anteriores y, por tanto, la reducción de la mortalidad en el grupo DAI también sería menor, o lo que es lo mismo, la fracción de eyección no es un criterio suficiente para determinar los grupos de más alto riesgo de muerte súbita y debe existir alguna característica más que ayude a esta identificación. En este sentido se ha descrito una mayor incidencia de arritmias ventriculares en el seguimiento de los pacientes MADIT II que presentaban un QRS > 0,12 seg en el ECG basal. Por otro lado, la aplicación en clínica de la estrategia de estratificación de riesgo propuesta en el MADIT II supondría un coste muy alto, sin olvidar que el implante de un DAI no está exento de complicaciones. Por tanto, es posible que limitando o buscando los candidatos ideales se pueda disminuir el riesgo de complicaciones e inconvenientes y

disminuir el coste con el mismo número de vidas salvadas que en el MADIT II.

3. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.

Una comparación randomizada de un stent recubierto con sirolimus con un stent estándar para revascularización coronaria.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; **For the RAVEL Study Group** (Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions). **N Engl J Med 2002 Jun 6;346(23):1773-80.**

En el contexto del intervencionismo coronario percutáneo, la principal limitación la constituye la reestenosis porque su tratamiento precisa técnicas invasivas repetidas que, además, tienen poco éxito. Este estudio aparece en la línea de trabajos realizados con stents recubiertos de fármacos. La utilización de estos stents pretende disminuir la proliferación de linfocitos y células musculares lisas, que son la base de la reestenosis, dentro del stent. En este caso se intenta testar un stent recubierto con un polímero impregnado en sirolimus o rapamicina (un inmunosupresor antiproliferativo utilizado en trasplante renal y cardiaco) y que libera lentamente el 80% de la dosis del fármaco en los primeros 30 días tras el implante del mismo.

Para ello, los autores de este trabajo han realizado un ensayo clínico randomizado y doble ciego en 19 centros durante un año, comparando este stent con uno convencional. Se incluyeron 238 pacientes entre 18 y 80 años con angina estable, inestable o isquemia silente. Debían presentar una lesión única no obstructiva, en una coronaria nativa mayor de 2,5 mm y que pudiera ser cubierta con un stent de 18 mm de longitud. El seguimiento clínico se hacía al mes, a los 6 y a los 12 meses y se realizaba una coronariografía entre los 5 y 7 meses.

La principal variable angiográfica objeto de estudio fue la pérdida luminal tardía intra-stent (diferencia entre el diámetro mínimo de la luz del vaso inmediatamente después del procedimiento y al cabo de 6 meses). Entre las variables

secundarias se estudiaron el porcentaje de estenosis del diámetro intra-stent y la incidencia de reestenosis mayor del 50% a los seis meses. La principal variable clínica estudiada fue un evento combinado que incluía muerte, infarto de miocardio y revascularización percutánea o quirúrgica al cabo de uno, seis y doce meses tras el procedimiento inicial.

Se realizó evaluación angiográfica en el 88,7% de pacientes (211 de 238), a los 6 meses. Lo más llamativo fue la escasa pérdida tardía en el grupo sirolimus (-0.01 ± 0.33 mm) con respecto al grupo estándar (0.80 ± 0.53 mm, $P < 0.001$) y que ningún paciente (0%) presentó reestenosis en el grupo sirolimus, comparado con un 26,6% en el grupo convencional ($P < 0.001$). Con respecto a los eventos clínicos, el evento combinado fue significativamente mayor en el grupo de stent convencional (28,8%) respecto al grupo de stent con sirolimus (5,8%), a expensas de una mayor incidencia de revascularización percutánea en la lesión diana y no del resto de eventos.

COMENTARIOS:

En principio, este nuevo dispositivo parece evitar la reestenosis a los seis meses. Aunque los resultados son prometedores, todavía es necesario por una parte probar el dispositivo en un grupo de pacientes mucho más amplio para demostrar la validez de estas observaciones. Por otro lado, en este estudio no han sido tratadas las lesiones complejas, arterias coronarias con enfermedad más difusa, la reestenosis intrastent, las oclusiones completas ni las lesiones con trombo, ostiales o muy calcificadas, por lo tanto, en estos casos los resultados están aún por definir. También es necesario un seguimiento más amplio para evaluar si los resultados se mantienen o existen posibles efectos secundarios o complicaciones tardías de estos dispositivos. En ese sentido se está realizando, por ejemplo, el estudio SIRIUS que pretende contestar a algunos de estos interrogantes. Si todas estas premisas se contestan, se objetivan buenos resultados y los costes fueran asumibles, se podría afirmar que este modelo de stent abrirá un nuevo capítulo en la Cardiología. ■

CARTAS AL EDITOR



NORMAS DE PUBLICACIÓN

Los trabajos se presentarán escritos a doble espacio por una sola cara, en papel tamaño DIN A-4 dejando márgenes de 2.5cm y en soporte informático en disquete de 3.5 pulgadas utilizando el procesador de texto Word para ordenadores tipo PC. Las hojas irán numeradas consecutivamente en el ángulo superior derecho.

Estructura

- Carta presentación firmada por el primer ponente.
- Dos juegos independientes
- Primera página con:
Título del trabajo
Autores(máximo 6) con dos apellidos y centro de trabajo
Nombre, dirección, teléfono y (fax o correo electrónico si se dispone)
- Texto del caso iconográfico con extensión máxima de dos hojas
Din A-4 incluido las ilustraciones o fotografías.
- La revisión del tema tendrá una extensión máxima de 7 hojas. Si se presentase Tablas y Figuras serán en hojas aparte que incluirán:
numeración de la tabla en números arábigos, enunciado o título correspondiente, y una sola hoja por cada tabla de papel. Las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie.
Las Figuras se presentarán en hoja independiente, numeradas en orden correlativos de aparición, que se señalará en el texto.
Se procurará utilizar papel fotográfico de buena calidad con un tamaño de 9x12cm. Las fotografías irán numeradas al dorso mediante una etiqueta adhesiva, indicando el nombre del primer autor y el título del trabajo.

Bibliografía

- Se presentarán según orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa.
- Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus.
- Los originales se enviarán por duplicado a la Secretaría de la Sociedad,
- Colegio Oficial de Médicos de Badajoz, Avda de Colón 21.06005.
- Los autores recibirán a la mayor brevedad información sobre la decisión tomada sobre sus trabajos, que serán valorados por el Comité Científico, y en caso de ser aceptados, quedarán como propiedad permanente de la Sociedad Extremeña de Cardiología, y no podrán ser reproducidos en parte o en su totalidad sin el permiso escrito del Comité Editorial.

BOLETÍN DE INSCRIPCIÓN

Nombre y Apellidos: _____ N.I.F. _____

Calle _____ N.º _____ Piso _____ Pta. _____ Teléfono _____

E-mail _____ Población _____ C.P. _____

Especialidad _____ Cuenta bancaria _____



Enviar a:
Avda. de Colón, 21 - 2º
06005 BADAJOZ



Kalpress 160mg

Valsartán



Selectividad

Eficacia

Tolerabilidad

Protección

L/K-54-02

La **hipertensión** tiene
la solución **más completa**



NOVARTIS