

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
Hospital "Hermanos Ameijeiras"



Título:

Marcadores tempranos del daño vascular en la Diabetes Mellitus.

A optar por la categoría científica: Doctor en Ciencias Médicas.

Autor: Dr. Emilio Fidel Buchaca Faxas

Ciudad de La Habana

2007

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
Hospital Hermanos Ameijeiras

Título:

Marcadores tempranos del daño vascular en la Diabetes Mellitus.

A optar por la categoría científica: **Doctor en Ciencias Médicas.**

Autor: Dr. Emilio Fidel Buchaca Faxas.

Tutor: Prof. Antonio Márquez Guillén.

Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Titular
Instituto Nacional de Endocrinología.

Tesis de grado científico
Ciudad de La Habana
2007

Agradecimientos

Este trabajo resume la actividad, en el orden de la investigación, de los últimos 15 años, donde han confluído un grupo de personas que mucho han hecho para que pudiéramos obtener los resultados que aquí se muestran. Sería prácticamente imposible mencionarlos a todos, y seguramente, faltaría siempre alguno. Por esta razón es que he decidido resumir mi agradecimiento en pocas palabras.

Con formato: Justificado,
Sangría: Primera línea: 5,65
pto, Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas

Estoy seguro que la Dra. Lays Rodríguez Amador representa a los colegas que me han acompañado durante todo este tiempo, a los que han estado y a los que todavía están. Su apoyo incondicional, aun en los momentos más complejos, ha sido de una vital fuente de ayuda y motivación. A las enfermeras, técnicos, residentes, especialistas y profesores del hospital Hermanos Ameijeiras que me han permitido compartir con ellos la asistencia médica, la docencia y la investigación, les estaré infinitamente agradecido.

En especial, a la Dra. Marcia Hart Casares, que decidió asumir el reto de mi compañía con un valor a toda prueba, y que se ha convertido en un ejemplo de perseverancia y afecto difícil de superar, lo que me estimula a continuar, a pesar de todos los obstáculos.

A todos,

Muchas gracias.

DEDICATORIA

*A mi familia,
por mis pacientes.*

SÍNTESIS

Este trabajo consta de 3 etapas de investigación donde se fueron incorporando datos de resultados publicados que permitieron evaluar algunos de los marcadores de daño vascular que en la práctica clínica nos facilitan la detección precoz de alteraciones micro y macrovasculares en personas con diabetes mellitus.

Inicialmente, se evaluaron 89 pacientes con diabetes tipo 2, en los que se detectó una tendencia a la asociación entre la presencia de microalbuminuria persistente con el engrosamiento del complejo íntima media de la pared de territorio carotídeo, sobre todo en aquellos pacientes con otros factores de riesgo ateroescleróticos.

Posteriormente, se estudiaron 144 pacientes con diabetes tipo 2, en los que se identificó una correlación entre la hiperglucemia postprandial con el aumento del grosor del complejo íntima media carotídeo.

Finalmente, se estudiaron 60 pacientes diabéticos, en los que se detectaron alteraciones precoces del miocardio por caracterización tisular, que mostraron una asociación con el descontrol glucémico, la disfunción diastólica y la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular. Se determinaron los valores de variación cíclica y se relacionaron con la presencia de complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes mellitus.

Con formato: Justificado, Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Justificado, Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	“Pág.8”
a) Bases teóricas del daño vascular asociado a la Diabetes Mellitus	“Pág.9”
b) Marcadores tempranos de la vasculopatía diabética	“Pág.11”
1. Microalbuminuria	“Pág.11”
2. Engrosamiento del complejo íntima media carotídeo	“Pág.13”
3. Disfunción endotelial	“Pág.14”
4. Otros marcadores	“Pág.15”
c) Hipótesis	“Pág.16”
d) Objetivos	“Pág.17”
II. MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR DE ATROSCLEROSIS CAROTÍDEA	“Pág.19”
III. RELACIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA CON EL COMPLEJO ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO Y LA MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA	“Pág.30”
A. La hiperglucemia como factor de riesgo para el daño carotídeo en pacientes con diabetes tipo 2	“Pág.30”
B. Hiperglucemia y anormalidades acústicas del tejido miocárdico diabético	“Pág.46”
IV. VALOR DE LOS ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN TISULAR MIOCÁRDICA Y SU RELACIÓN CON LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS	“Pág.58”
V. DISCUSIÓN GENERAL	“Pág.78”
VI. CONCLUSIONES	“Pág.85”
VII. RECOMENDACIONES	“Pág.87”
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	“Pág.89”
IX. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR RELACIONADO CON LA TESIS	“Pág.108”
X. ANEXOS	“Pág.109”

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus constituye un grupo heterogéneo de desórdenes metabólicos que muestran a la hiperglucemia como evento fisiopatológico común a todas sus expresiones clínicas. Se trata de un problema de salud que ha venido alcanzando mayor relevancia en el contexto de un aumento constante de su prevalencia y de un mayor impacto en el desarrollo de sus complicaciones, asociado a la interrelación de factores genéticos con cambios en el estilo de vida y de hábitos alimentarios. Su asociación a la obesidad y a la presencia del síndrome de resistencia a la insulina resalta la importancia de las medidas de prevención y del manejo oportuno de los distintos factores de riesgo vascular que pueden detectarse en cada paciente, con el objetivo de retrasar o reducir el debut de las principales complicaciones micro-macrovasculares, responsables de un alto grado de incapacidad y muerte en este grupo de riesgo.

En nuestra opinión, las medidas y esfuerzos encaminados a la prevención no se limitan solamente al debut de la enfermedad sino también al diagnóstico precoz y al manejo temprano de marcadores precoces del daño vascular, ya sea en la microvasculatura como en los vasos de mayor calibre.

Existe una amplia gama de estudios que enfrentan este problema desde la óptica de la búsqueda intensiva de indicadores de daño a nivel endotelial y bioquímico, con la intención de justificar y diseñar estrategias que permitan intervenir sobre ellos con medidas no farmacológicas y con drogas.

Por este motivo, hemos desarrollado nuestro trabajo de investigación dirigido a analizar la utilidad de algunos de los marcadores de daño vascular (**microalbuminuria, complejo íntima-media carotídeo y caracterización tisular miocárdica**) asociado a la Diabetes Mellitus, en nuestra población, lo que nos ha permitido sustentar la indicación de su generalización a la práctica clínica. Igualmente, hemos evaluado el

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

impacto de la glucemia como factor de riesgo independiente de complicaciones de la microcirculación, así como de los vasos arteriales extracraneales, un aspecto en lo que aún se mantiene una controversia entre los estudiosos del tema.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

La aplicación de software cubano para el estudio de la función autonómica cardiovascular, con el que ya tenemos una década de experiencia, nos ha facilitado conocer la asociación del daño del sistema autonómico a otras complicaciones crónicas de la enfermedad, lo que constituye un aporte al conocimiento de la expresión clínica de este problema de salud.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Los estudios que aquí se incluyen constituyen el resultado del esfuerzo de un grupo de colegas que nos han acompañado en esta tarea, que continúa y se desarrolla.

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Sin viñetas ni numeración

a) Bases teóricas del daño vascular asociado a la Diabetes Mellitus.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) muestran un incremento en el riesgo de padecer de enfermedades cardiovasculares¹. La aterosclerosis es la causa del 80% de las muertes² asociadas a esta enfermedad y más de la mitad de estos pacientes mueren de problemas relacionados con las arterias coronarias. Por otra parte, usualmente, el daño de estas arterias se diagnostica en un estadio más avanzado, lo que comporta un peor pronóstico³⁻⁴. El proceso de la aterosclerosis en la DM está exacerbado debido a la coexistencia de varios procesos patogénicos.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos vinculados con la hiperglucemia se han reconocido algunos de relevancia clínica sobre el daño microvascular, como son:

- Activación de la vía del sorbitol-mioinositol (polioles)
- Alteración del sistema REDOX con estrés oxidativo y reductivo.
- Activación del sistema enzimático diacilglicerol- proteinquinasa C (DAG-PKC).
- Aumento de la glucosilación no enzimática de las proteínas.

Las anomalías vasculares, que de estos mecanismos se derivan, pueden ser clasificadas como extracelulares o celulares. Para las primeras, el cambio más frecuente es el engrosamiento de la membrana basal del capilar⁵, lo cual se relaciona con los cambios en las proteínas y carbohidratos de dichas membranas. El engrosamiento de las membranas basales puede causar disfunción vascular por varios mecanismos⁶:

- ❖ Reducción de las cargas negativas que cambian las propiedades de filtración de los capilares.
- ❖ Alteración del metabolismo de la célula vascular que altera las funciones de migración, adhesión y crecimiento en la pared del vaso, con liberación de citoquinas vasoactivas y factores de crecimiento.
- ❖ Unión de proteínas extracelulares glucosiladas a receptores específicos.

En cuanto a las alteraciones citológicas, varios tipos de células vasculares se involucran en la diabetes. En los grandes vasos participan las células endoteliales y las musculares lisas, mientras que en los capilares se afectan fundamentalmente las del endotelio y los pericitos. Esta condición determina una afectación generalizada de todos los territorios vasculares, que caracteriza al "estado diabético" y con son la base de la llamada "angiopatía diabética", un término de uso habitual en la práctica clínica⁷.

En relación al daño macrovascular, en la diabetes se facilita la interrelación de varios factores, como son:

- Trastornos de los lípidos.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Cambios procoagulantes.
- Resistencia a la acción de la insulina.
- Nefropatía diabética.

El reconocimiento del impacto de estos factores en el inicio y la progresión del daño aterosclerótico ha justificado la intervención sobre los mismos con múltiples medidas, farmacológicas y de cambios en el estilo de vida.

Por otra parte, en los últimos años se han venido identificando un número mayor de marcadores genéticos que podrían influir en el desarrollo de las complicaciones vasculares. Uno de los más estudiados es el gen de la enzima de conversión de la angiotensina con su polimorfismo inserción/delección⁸, aunque se han reportado otros, como:

- ❖ Del receptor de la angiotensina
- ❖ De la aldolasa reductasa.

Con formato: Sangría:
Primera línea: 5,65 pto,
Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas

b) Marcadores tempranos de la vasculopatía diabética

La aterosclerosis es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. La enfermedad isquémica coronaria (EIC) es la principal causa de muerte, y es previsible que su incidencia aumente en los próximos años⁹. Los pacientes con diabetes tienen una incidencia de 2 a 4 veces más eventos cardiovasculares que los sujetos de la misma edad no diabéticos¹⁰. La EIC es frecuente en personas con diabetes¹¹ y causa, aproximadamente, el 60% de las muertes, presentándose en edades más tempranas de la vida¹².

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría:
Izquierda: 9 pto, Derecha:
-28,35 pto, Interlineado: 1,5
líneas, Numerado + Nivel: 1 +
Estilo de numeración: a, b, c,
... + Iniciar en: 1 + Alineación:
Izquierda + Alineación: 63 pto
+ Tabulación después de: 81
pto + Sangría: 81 pto,
Tabulaciones: 27 pto, Lista
con tabulaciones + No en 81
pto

En los últimos años se han identificado un número de marcadores de daño vascular precoz que sirven para detectar y tratar tempranamente la lesión vascular aterosclerótica. Los más estudiados son la excreción urinaria de albúmina (microalbuminuria), la proteína C reactiva, el engrosamiento del complejo íntima-media a nivel carotídeo medido por ecodoppler de color modo B y los estudios de disfunción endotelial, entre otros¹³.

1. Microalbuminuria

La excreción urinaria de albúmina (EUA) ha sido validada como un marcador asociado con el riesgo de progresión de nefropatía diabética y de daño vascular¹⁴. Su presencia

significa que a nivel del riñón se ha producido engrosamiento de la membrana basal glomerular y expansión del mesangio.

La microalbuminuria (MA) se define como la excreción urinaria de albúmina persistente entre 20-200 mcg/minuto o de 30-300 mg/24 h. Si se utiliza la relación albúmina/creatinina en la orina de la mañana los valores anteriores coinciden con 30-300 mg/g¹⁵. La determinación de la microalbuminuria debe confirmarse en una segunda oportunidad, con un intervalo mayor de un mes, excluyendo condiciones como la urosepsis, la insuficiencia cardiaca, hiperglucemia persistente y ejercicio físico previo.

La prevalencia de MA en pacientes con diabetes es de 15-20%¹⁶. Esta no es sólo un marcador de riesgo de padecer nefropatía diabética sino, también, de retinopatía y complicaciones cardiovasculares, con mayor probabilidad de muerte por accidentes vasculares. Los factores de riesgo cardiovasculares como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y los niveles altos de fibrinógeno son más frecuentes en pacientes con diabetes que presentan microalbuminuria. Otros factores asociados son¹⁷:

- Insulinorresistencia.
- Aumento de la hemoglobina glucosilada (HbA1c).
- Tiempo de evolución de la diabetes.

Mogensen y cols.¹⁸ encontraron una asociación entre la microalbuminuria y el engrosamiento del complejo íntima-media en 991 individuos no diabéticos y en 450 pacientes con diabetes tipo 2, lo que refuerza el valor de estos dos marcadores de daño vascular.

Varias medidas han sido recomendadas como tratamiento cuando aparece microalbuminuria persistente:

- ❖ Reducción del consumo de proteínas a 0,8 g/Kg. de peso al día.
- ❖ Control estricto de la glucemia.
- ❖ Control de la tensión arterial por debajo de 120/75 mm Hg.

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría:
Primera línea: 5,65 pto,
Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas, Con
viñetas + Nivel: 1 +
Alineación: 18 pto +
Tabulación después de: 36 pto
+ Sangría: 36 pto

❖ Uso sistemático de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o de los receptores de la angiotensina II¹⁹.

2. Engrosamiento del Complejo Íntima-Media a nivel carotídeo.

El examen con ultrasonografía de alta resolución Modo B y con Doppler, permite medir el complejo íntima-media de los ejes carotídeos (C-I/M), que es la distancia desde el borde de la interfase luz-pared hasta el borde de la interfase media-adventicia²⁰. Se considera engrosado cuando el C-I/M es mayor o igual a 1,1 mm (figura 1). El engrosamiento del C-I/M es otro marcador para detectar daño vascular temprano.

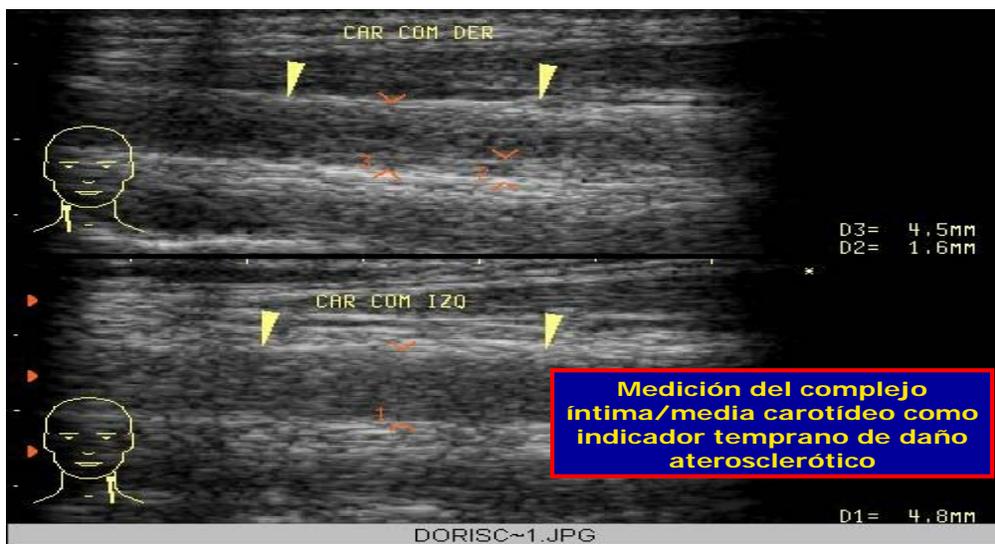


Figura 1: EcoDoppler carotídeo para la medición del complejo íntima media de la pared vascular

Varios estudios han demostrado una asociación entre el engrosamiento del C-I/M y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares. O'Leary y cols. reportaron una asociación significativa entre el engrosamiento del C-I/M con el riesgo de infarto agudo del miocardio o accidentes cerebrovasculares. El riesgo relativo fue mayor en la población diabética, que representó el 12,9% del total de la muestra²¹. En el

Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) se demostró una asociación similar con la EIC, en una población más joven²².

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

3. Disfunción endotelial.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin subrayado

El endotelio es un órgano capaz de desempeñar múltiples funciones, dedicado a mantener la integridad de la circulación. Entre sus principales funciones se encuentran:

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

- Barrera para el torrente circulatorio y el músculo liso de la pared vascular.
- Regulación del tono vascular por secreción de neurotransmisores no adrenérgicos no colinérgicos
- Inhibición del crecimiento de células vasculares.
- Hemostasia.
- Secreción de mediadores de la inflamación como las moléculas de adhesión y citoquinas pro-inflamatorias.

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

La disfunción endotelial (DE) es una de las anomalías más tempranas en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La DE se relaciona con la insulinoresistencia y con otros factores de riesgo cardiovascular, presentes en la DM de tipo 2²³. Cuando se produce algún grado de DE es de suponer que se favorezca el proceso aterosclerótico a través de varios mecanismos patogénicos²⁴.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Uno de los métodos más simples para detectar estas alteraciones es medir la reactividad vascular ante diferentes estímulos, como la isquemia, lo que se conoce como dilatación mediada por flujo, donde influye la liberación de óxido nítrico. Existen otras sustancias, como la nitroglicerina, que actúan directamente sobre el músculo liso produciendo relajación y un efecto no endotelio dependiente. En individuos con diabetes se han encontrado alteraciones de ambas respuestas, mientras que en otros solamente se ha encontrado disfunción endotelio dependiente.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

4. Otros marcadores

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

En las 2 últimas décadas se han venido reportando un número creciente de otros marcadores de lesión vascular, con la intención de identificar tempranamente a personas en riesgo de eventos cardiovasculares. Dentro de ellos podríamos mencionar a:

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

- ❖ Proteína C reactiva de alta sensibilidad²⁵.
- ❖ Hipertrofia ventricular izquierda.
- ❖ Factor de Von Willebrand.
- ❖ Moléculas de adhesión vascular.
- ❖ Factores de crecimiento vascular.
- ❖ Utilización de la tomografía axial computarizada para la medición del calcio a nivel coronario y detección de placas de ateroma²⁶.
- ❖ Caracterización tisular miocárdica por técnicas ecocardiográficas²⁷.

Con formato: Justificado, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto

Las técnicas de caracterización tisular por ecocardiografía permiten identificar las anomalías físicas e histológicas del miocardio basadas en el análisis de las interacciones entre este tejido y los ultrasonidos. En relación con este último indicador, el servicio de Cardiología de nuestro hospital ha venido incorporando estas técnicas, que han permitido evaluar por primera vez el impacto de la aplicación de estos sofisticados instrumentos diagnósticos en la detección temprana de las alteraciones que sufre el miocardio como consecuencia de la presencia, o confluencia, de múltiples factores de riesgo vascular, como son la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Los estudios que se incluyen en este trabajo se diseñaron con un formato transversal, con una segunda fase analítica, con la intención de describir la probable asociación entre los marcadores de daño vascular que se seleccionaron (microalbuminuria, complejo íntima media carotídeo y caracterización tisular miocárdica) con la presencia de varios factores de riesgo de lesión aterosclerótica y microvascular.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

c) **Hipótesis**

1. La determinación de la microalbuminuria constituye un marcador de daño macrovascular en pacientes con diabetes mellitus, sin síntomas de enfermedad aterosclerótica, lo que puede ser detectado por métodos no invasivos que permiten estudiar la pared de los vasos carotídeos.

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma,
Negrita

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Justificado,
Sangría: Primera línea: 5,65
pto, Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas

2. La hiperglucemia de ayuno y postprandial son factores de riesgo independientes del daño macrovascular en pacientes con diabetes mellitus.

3. La caracterización tisular del miocardio de personas con diabetes mellitus es capaz de identificar alteraciones muy tempranas de la función de dicho órgano, incluso antes que otras técnicas convencionales de ecocardiografía, posiblemente relacionada con la presencia de descontrol glucémico o de complicaciones microvasculares propias de esta enfermedad.

d) **Objetivos**

General:

Evaluar la utilidad de algunos marcadores precoces del daño micro y macrovascular en pacientes con diabetes mellitus.

Específicos:

1. Identificar si existe asociación entre la microalbuminuria con alteraciones precoces ateroscleróticas a nivel carotídeo en pacientes con diabetes mellitus.
2. Evaluar el efecto de la hiperglucemia como factor de riesgo macrovascular, en estadios tempranos del proceso aterosclerótico.
3. Describir las alteraciones precoces del miocardio diabético a través de técnicas de caracterización tisular.
4. Identificar si se asocian las alteraciones de la función autonómica del corazón con cambios precoces en el tejido miocárdico de pacientes con diabetes mellitus.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita
Con formato: Justificado, Sangría: Izquierda: 45,1 pto, Primera línea: 9,05 pto, Derecha: -28,35 pto, Espacio Antes: 0 pto, Después: 0 pto, Interlineado: Doble, Sin viñetas ni numeración
Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma
Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita
Con formato ... [4]
Con formato ... [5]
Con formato ... [6]
Con formato ... [7]
Con formato ... [8]
Con formato ... [9]
Con formato ... [10]
Con formato ... [11]
Con formato ... [12]
Con formato ... [13]
Con formato ... [14]
Con formato ... [15]
Con formato ... [16]
Con formato ... [17]
Con formato ... [18]
Con formato ... [19]
Con formato ... [20]
Con formato ... [21]

II. MICROALBUMINURIA COMO INDICADOR DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA

II. MICROALBUMINURIA COMO INDICADOR DE ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA

Varios estudios han sugerido que la excreción urinaria de albúmina (EUA) en pequeñas cantidades (microalbuminuria) es un predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 1, tipo 2²⁸⁻²⁹ y en la población general³⁰. Un grupo de investigadores han postulado una hipótesis para tratar de explicar el vínculo entre la microalbuminuria (MA) y la aterosclerosis^{16, 31-32}, a través de una alteración de componentes de la matriz extracelular, tanto en la membrana basal del capilar glomerular como en la pared vascular, que facilita un aumento de la permeabilidad a macromoléculas. En el caso concreto del estado diabético, este proceso se vería influenciado directamente por alteraciones metabólicas (hiperglucemia, glucosilación no enzimática de las proteínas y dislipidemias, entre otros)³³, así como por la presencia de otros factores de riesgo modificables como la obesidad superior, el sedentarismo y el tabaquismo³⁴⁻³⁵.

Más allá de la posible explicación fisiopatológica de este fenómeno, lo cierto es que se ha demostrado una asociación entre MA y disfunción del músculo cardíaco³⁶ y vascular generalizada, por lo que ha sido sugerida la detección temprana de este parámetro como marcador de lesión vascular¹⁴.

La utilidad del Ultrasonido Modo B para examinar la morfología de la pared vascular a través del grosor del complejo íntima-media (C-I/M) ha sido demostrada en múltiples estudios³⁷. Su alta sensibilidad en detectar alteraciones precoces de la pared arterial ha permitido evaluar la influencia de varios factores de riesgo sobre el proceso de la aterosclerosis, entre ellos la microalbuminuria, en pacientes con diabetes y/o con hipertensión arterial³⁸.

En un estudio realizado durante el año 1999 evaluamos la posible asociación de un aumento de la EUA, en el rango de microalbuminuria, con el grosor del C-I/M a nivel de las carótidas de un grupo de pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 y lo

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

relacionamos con la presencia de otros factores de riesgo vascular conocidos (colesterol total, fibrinógeno, hipertensión arterial sistémica y el tiempo de evolución de la DM).

Hipótesis

Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, con un aumento de la excreción urinaria de albúmina, desde el rango de microalbuminuria, presentan mayores lesiones ateroscleróticas a nivel carotídeo que aquellos pacientes con EUA normal. Por otra parte, la EUA aumentada se relaciona con la presencia de otros factores de riesgo aterosclerótico lo cual se traduciría en mayor lesión de la pared vascular carotídea.

Objetivos del estudio:

- a) Determinar si existe asociación entre la albuminuria con el grosor del C-IM carotídeo, en pacientes con diabetes tipo 2
- b) Estimar el valor del test de microalbuminuria en el diagnóstico de lesión carotídea.
- c) Identificar si los niveles de fibrinógeno y colesterol, así como la presencia de hipertensión arterial sistémica, se relacionan con el grado de EUA y el grado de la lesión vascular carotídea.

Método

Se diseñó un estudio transversal donde se incluyeron 89 pacientes, con diabetes tipo 2, entre 40 y 70 años de edad, a los que se les determinó la EUA en dos pasos:

- Utilizando el Micral-test que sobre la base de tiras reactivas con anticuerpos monoclonales anti-albúmina humana (IgG) es capaz de detectar pequeñas cantidades de albúmina en la orina, en el rango de 30 a 300 mg/24h.
- Comprobación de la proteinuria con método de cuantificación por radioinmunoanálisis (RIA), que permite medir la EUA y clasificarla en:

- a) Microalbuminuria: Entre 30-300 mg/24h o 20-200 mcg/min.
- b) Macroalbuminuria: Mayor de 300 mg/24h o de 200 mcg/min.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Izquierda: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: a, b, c, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 9 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato ... [22]

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato ... [23]

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato ... [24]

Con formato ... [25]

Con formato ... [26]

A todos los pacientes se les realizó un examen de Eco-Doppler carotídeo, que esencialmente consistió en la obtención de imágenes ultrasonográficas del territorio vascular de ambas carótidas común e internas, con 6 determinaciones del grosor del C-I/M en los ejes sagital y transversal, midiendo además las placas de ateroma detectadas, utilizando un transductor lineal de 7,5 MHz. Se aceptó como engrosamiento del complejo íntima media cuando la distancia del complejo fue $\geq 1,1$ mm y menor de 2 mm. La placa de ateroma se definió como el cambio del patrón ecogénico de la pared con relación a las áreas vecinas en el trayecto del mismo vaso, con un grosor del complejo ≥ 2 mm.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

La glucemia se determinó por el método de glucosa oxidasa. Todos los pacientes debían tener un buen control de la glucemia de ayuno (menor de 7 mmol/L) debido a la influencia reconocida de la hiperglucemia sobre la excreción urinaria de albúmina. Para el fibrinógeno se utilizó el método de Clauss (Biomeriux), con evaluación cronométrica. El colesterol se midió con técnica de absorbancia.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Criterios de exclusión:

- Urosepsis por urocultivo positivo o evidencia de urolitiasis.
- Insuficiencia renal crónica terminal por filtrado glomerular por debajo de 15 ml/min.
- Hipertensión arterial no controlada $> 130/85$ mm Hg.
- Ingestión de fármacos que alteren la EUA.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca o hepática.
- Fiebre por cualquier causa en la semana precedente al estudio.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría:
Primera línea: 5,65 pto,
Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas

Método estadístico:

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Para identificar si la microalbuminuria variaba con el grado de lesión vascular se utilizó el análisis de varianza de una vía, y cuando fue necesario, la prueba posterior de Scheffe. La misma técnica se utilizó para verificar si los niveles de fibrinógeno variaban con el grado de lesión vascular.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Para identificar la sensibilidad y especificidad del test de microalbuminuria (MA) se dividieron a los pacientes en resultados positivos y negativos a partir del punto de corte de 25 mcg/min de albuminuria. Los resultados del eco-doppler carotídeo fueron considerados como criterio de verdad. Para determinar si los niveles de colesterol y fibrinógeno se relacionan con la EUA se estimó el coeficiente de correlación entre ambas variables.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

A todos los pacientes se les informó de los estudios a que serían sometidos y todos dieron su consentimiento por escrito. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Científico y de Ética de la institución.

Resultados

Los pacientes, divididos de acuerdo a la presencia o no de albuminuria, no mostraron diferencias en cuanto a los factores de riesgo vascular considerados (tabla 1).

Con formato: Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Tabla 1: Relación entre factores de riesgo vascular y la EUA

Parámetros	Medias	Excreción Urinaria de Albúmina (EUA)		
		<25 mcg/min	≥ 25 mcg/min	Valor de p
Glucemia de ayuno (mmol/L)	5,66 ± 1,19	5,63 ± 1,25	5,78 ± 0,99	0,657
Colesterol (mmol/L)	5,71 ± 1,54	5,77 ± 1,19	5,57 ± 2,19	0,634
Fibrinógeno (g/L)	3,52 ± 0,79	3,52 ± 0,76	3,54 ± 0,94	0,922
Tiempo de evolución (años)	12,57 ± 8,62	12,10 ± 7,89	14,46 ± 11,12	0,301
Edad (años)	59,8 ± 6,88	59,4 ± 7,07	61,4 ± 6,00	0,282
HTA (%)	73,03	71,8	77,8	0,833 *
Sexo M/F	42/47	31/40	11/7	0,289 *

*chi cuadrado, resto t-Student

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 12 pt

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 12 pt

Con formato: Izquierda, Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 12 pt

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 12 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 12 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 12 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

La relación entre la EUA y el grosor del C-I/M a nivel carotídeo se expone en la figura 2.

El 20,2% de los pacientes tuvieron un aumento de la EUA por encima de 25 mcg/min y solo 2 de ellos en el rango de macroproteinuria. En 48 pacientes (53,9%) se observó un engrosamiento del C-I/M y en 25 de ellos (52,08%) se detectaron lesiones identificadas como placas de ateroma. Se registró una asociación (no significativa) entre la albuminuria y el aumento del grosor del C-I/M (61,1%).

Eliminado:

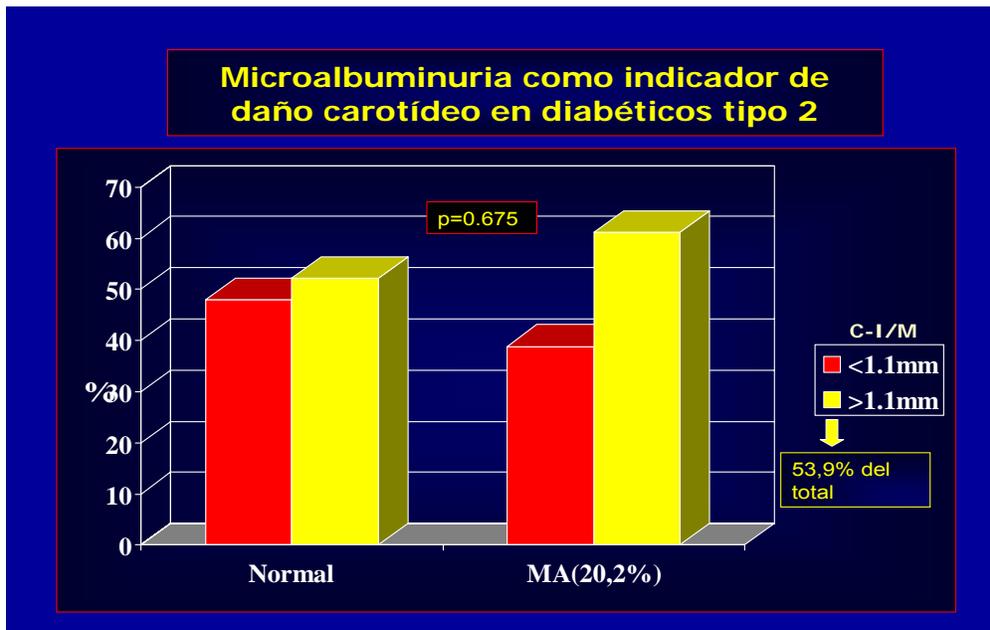


Figura 2: Relación de la microalbuminuria con el complejo íntima-media carotídeo

FR: factor de riesgo. HTA: hipertensión arterial

El test de determinación de la microalbuminuria mostró un nivel de especificidad, como marcador de lesión carotídea de 89,2%.

Los resultados obtenidos al asociar la hipercolesterolemia e hiperfibrinogenemia con la proteinuria se muestran en la figura 3, donde se observa que, en presencia de microalbuminuria, un mayor porcentaje de pacientes registraron un mayor grosor del C-I/M. Lo mismo ocurrió con los pacientes con hipertensión arterial, que constituyó el 73,03% de la muestra estudiada.

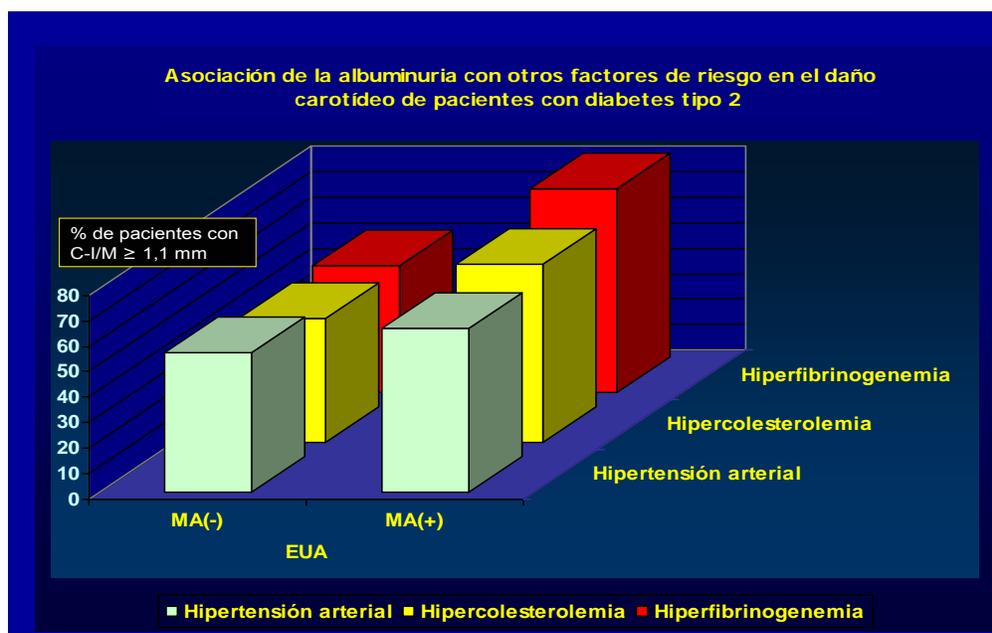


Figura 3: Asociación de la albuminuria con factores de riesgo ateroescleróticos

Alb: microalbuminuria. HTA: hipertensión arterial

Discusión

La Diabetes Mellitus se considera un factor de riesgo independiente para el infarto cerebral aterotrombótico, para todas las edades³⁹, siendo el responsable del 7% de las muertes causadas por infarto cerebral⁴⁰.

La medición con ultrasonografía modo B del C-I/M de la arteria carótida se utiliza con la finalidad de evaluar de manera no invasiva la progresión y regresión de la

aterosclerosis⁴¹. Recientes investigaciones han evaluado la utilidad de la medición del grosor del C-I/M en la arteria carótida en pacientes con diabetes⁴². Se reporta que estos pacientes tienen un C-I/M 0,7mm más grueso que la población no diabética⁴³.

La microalbuminuria persistente es un marcador de riesgo en la población con diabetes, no solamente de enfermedad renal sino también de retinopatía proliferativa y de mortalidad cardiovascular¹⁶.

En nuestra serie encontramos que el 20,2% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentaban microalbuminuria persistente, considerando como cifras de MA las mayores de 25 mg/24h o 25 mcg/min. Otras investigaciones tienen una amplia variación, que va desde 7,6% hasta el 36%⁴⁴⁻⁴⁶. Esto se ha explicado por varios factores, como son el punto de corte para definirla, métodos de recolección de orina, la calidad de reactivos utilizados y el tamaño de la muestra, lo que determina la variación que existe en la literatura⁴⁷.

Nosotros encontramos el predominio de MA en hombres con diabetes, al igual que Parking en su estudio de 363 pacientes con diabetes tipo 2 con albuminuria⁴⁸.

A pesar de que en nuestro estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la MA y un mayor grosor del C-I/M, si se observó una mayor frecuencia en dicha relación, lo que se repitió al relacionar este marcador de daño vascular con otros factores de riesgo reconocidos, como son la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia y el aumento del fibrinógeno. Pensamos que el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio puede haber provocado un error estadístico tipo 2, por lo que, es probable, que una muestra mayor nos permitiría concluir un resultado semejante a los obtenidos por otros investigadores como Willey y cols.⁴².

Varios son los factores que se han expuestos para explicar una relación etiopatogénica entre la albuminuria y la aterosclerosis, como son:

- Disminución de la densidad del Heparán-Sulfato-Proteoglicano de la matriz extracelular del glomérulo y de la pared de los vasos sanguíneos^{16, 49}.
- Disfunción endotelial⁵⁰.
- Asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial⁵¹, dislipoproteinemia⁵², resistencia insulínica⁵³, aumento de la agregación plaquetaria⁵⁴ y descontrol hiperglucémico⁵⁵.

En los últimos años se ha insistido en que la microalbuminuria representa un indicador de lesión renal en diabéticos tipo 1 y que constituye un marcador de lesión vascular, fundamentalmente en pacientes con diabetes de tipo 2⁵⁶. Cuando se asocia a otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión arterial, se ha reportado un mayor grosor del C-I/M⁵⁷. En nuestro estudio, también se observó un aumento del número de pacientes con engrosamiento del C-I/M en diabéticos hipertensos con microalbuminuria, al compararlos con los normotensos-normoalbuminúricos (64,3% vs. 45%).

Diferentes mecanismos han sido postulados para explicar como la hipertensión induce el desarrollo de la aterosclerosis⁵⁸, produciendo lesión endotelial y permitiendo la cascada de fenómenos, que desde la adhesión plaquetaria termina en la acumulación lipídica en la pared arterial. Por tanto, es de esperar que cuando este factor se asocie a la diabetes y a la MA deben detectarse signos más evidentes de lesión vascular.

Un patrón lipídico anormal también es frecuente en los pacientes con diabetes⁵⁹, con aumento de la lipoproteína de baja densidad (LDL) pequeña y densa, que posee un alto potencial aterogénico y que se asocia con disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL), así como con la hipertensión arterial y la hipertrigliceridemia⁶⁰⁻⁶¹. Cuando se asoció el aumento del colesterol total con la albuminuria se observó que el

70% de estos enfermos también presentaron un C-I/M mayor de 1,1 mm, expresando un mayor grado de lesión vascular.

Por otra parte, la enfermedad aterosclerótica tiene un origen multifactorial y es probable que la asociación de varios factores, como la dislipidemia y la resistencia insulínica⁶²⁻⁶⁴, sea lo que determinen una mayor lesión vascular. La hiperfibrinogenemia se ha relacionado con el proceso de aterosclerosis⁶⁵ y se ha asociado a un aumento de la EUA, desde niveles de microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus⁶⁶. En nuestro estudio, el 80% de los pacientes con hiperfibrinogenemia y albuminuria tuvieron mayor grosor del C-I/M, lo que refuerza el valor de la asociación de ambos factores en el proceso de aterosclerosis.

Conclusiones:

1. Se demostró mayor frecuencia en la relación entre la microalbuminuria y un aumento del grosor del complejo íntima media a nivel carotídeo de pacientes con diabetes tipo 2.
2. El test de microalbuminuria mostró una especificidad aceptable de 82,9% como marcador de lesión carotídea.
3. En los pacientes diabéticos con hipertensión arterial, hipercolesterolemia o hiperfibrinogenemia, se demostró mayor frecuencia de lesiones ateroscleróticas carotídeas cuando se detecta microalbuminuria persistente.

III. RELACIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA CON EL COMPLEJO ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO Y LA MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA

III. RELACIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA CON EL COMPLEJO ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO Y LA MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA

A. La hiperglucemia como factor de riesgo para el daño carotídeo en pacientes con diabetes tipo 2

Los pacientes con diabetes presentan un mayor riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica que el resto de la población no diabética. Se reconoce que la mayoría de las muertes en estos individuos se debe a complicaciones relacionadas con aterosclerosis cardiovascular y cerebrovascular acelerada⁶⁷, por lo que se ha identificado a la Diabetes Mellitus como un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular⁶⁸. Desde hace algunos años se viene planteando el papel desempeñado por la hiperglucemia en la génesis de los cambios ateroscleróticos en estos individuos, pero aún esta relación no está bien definida, aunque permanece abierto el cuestionamiento de si la hiperglucemia es causa de la enfermedad cardiovascular o si sólo está asociada a otros factores de riesgo, determinados genética o conductualmente, que quizás producen tanto enfermedad vascular aterosclerótica como diabetes⁶⁹.

Los antecedentes de los estudios clínicos realizados con el objetivo de evaluar la asociación de la hiperglucemia con las enfermedades cardiovasculares de los diabéticos han sido múltiples⁷⁰⁻⁷², con resultados variables. Se han venido realizando estudios que enfocan la tolerancia a la glucosa alterada (TGA) como factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica, con el objetivo de determinar el efecto deletéreo de las concentraciones altas de glucosa en el árbol vascular, basándose en la hipótesis de que la enfermedad macrovascular asociada a DM se desarrolla incluso antes de que se diagnostique la enfermedad, cuando los niveles de glucosa se encuentran en el rango "prediabético"⁷³⁻⁷⁴. Algunos autores denominan a este fenómeno "macroangiopatía disglucémica", debido a que las anomalías ocurren antes del debut de la enfermedad⁷⁵. Por ejemplo, en el Fumagata Diabetes Study se demostró que el riesgo de muerte por enfermedad

cardiovascular aumentaba significativamente en los intolerantes a la glucosa con respecto a los normoglucémicos, y que, curiosamente, este riesgo no era diferente del de los individuos diabéticos⁷⁶.

Por otra parte, la relación histológica entre la aterosclerosis coronaria y la carotídea está bien establecida por estudios de necropsias⁷⁷, por lo que se ha aceptado la presencia de engrosamiento del Complejo Íntima-Media (C-I/M) carotídeo como un buen indicador de la existencia de enfermedad coronaria aterosclerótica concomitante⁷⁸⁻⁸¹. La medición del C-I/M mediante US Modo B ha sido ampliamente utilizada, dada la no invasividad y alta fidelidad del proceder, que permite evaluar la progresión de la aterosclerosis carotídea desde sus estadios más precoces⁸².

En los últimos tiempos ha aumentado el interés por el estado postprandial, pues es conocido que, en cualquier momento dado, aproximadamente el 30% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen hiperglucemia postprandial predominantemente⁸³. En el estudio Hoorn⁸⁴ se obtuvo que sólo la glucemia luego de sobrecarga con 75 gramos de glucosa oral y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) permanecieron asociadas significativamente a la estenosis carotídea. Este resultado tiene gran valor si consideramos que se reporta también que existe una correlación significativa e independiente entre la glucosa plasmática postprandial y la HbA1c⁸⁵.

Sin embargo, otros estudios multicéntricos como el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁸⁶, el University Group Diabetes Program (UGDP)⁸⁷ y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁸⁸, han concluido que el control de la glucemia a través de un tratamiento intensivo no disminuye significativamente las complicaciones macrovasculares en diabéticos tipo 2.

En el presente estudio evaluamos la asociación de la hiperglucemia postprandial y otros factores de riesgo cardiovasculares con la presencia de daño aterosclerótico a nivel carotídeo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Objetivos

1. Identificar si existe asociación entre parámetros de control glucémico (glucemia de ayuno, glucemia postprandial y hemoglobina glucosilada) con lesiones ateroscleróticas tempranas de los ejes carotídeos en pacientes diabéticos tipo 2.
2. Determinar si la presencia de otros factores de riesgo vascular (edad, tiempo de evolución de la diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperfibrinogenemia) se asocian con engrosamiento del C-I/M carotídeo.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Material y método

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se realizó un estudio transversal de 150 pacientes diabéticos tipo 2 menores de 70 años en el período comprendido de enero de 1999 a abril del 2000. Se incluyeron pacientes que debutaron con la enfermedad. Se precisó si cada paciente era fumador, exfumador o no fumador. Se determinó además el tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico de la diabetes. Ningún paciente tenía historia de accidentes cerebrovasculares.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se excluyeron los pacientes de 70 años o más, los que hubiesen presentado alguna infección intercurrente en el último mes, los que se encontraran bajo tratamiento con drogas que tienen efecto hiperglucemiante en los últimos seis meses, los que hubiesen sufrido complicaciones hiperglucémicas agudas en los últimos tres meses previos al estudio, así como los que tuviesen glucemia de ayuno superior a 15 mmol/l, enfermedades neoplásicas, o tratamiento ionizante.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

A cada paciente se le realizaron las siguientes investigaciones:

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

- Glucemia capilar (mmol/l) en ayunas y a las 2 horas después de la administración de 75 gramos de glucosa por vía oral, bajo supervisión médica. Los pacientes recibieron su medicación hipoglucemiante habitual.
- Eco Doppler Carotídeo: Se realizó Ultrasonografía Modo B y Doppler a color de los ejes carotídeos con barrido lineal y cortes axiales y transversales desde la carótida

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

común, bulbo y bifurcación, hasta carótida externa y carótida interna. Los pacientes se colocaron en posición supina con hiperextensión del cuello y la cabeza ligeramente volteada hacia el lado contrario del que se examinó. Se realizaron dos proyecciones en el corte axial: anteroposterior y lateral. Utilizando un transductor de 7,5 MHz de barrido lineal se midió el grosor del Complejo Íntima-Media (C-I/M). Se hicieron seis determinaciones en seis puntos desde la carótida común hasta el bulbo de ambos lados, y se tomó el valor mayor. Se evaluó el patrón ecogénico de la pared con relación a las áreas vecinas en el trayecto del mismo vaso que se examinó.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se consideró engrosado el C-I/M mayor o igual a 1,1 mm, y se estimaron patológicos los cambios en el patrón ecogénico de la pared con relación a las paredes vecinas. El Complejo Íntima-Media (C-I/M) se definió como la distancia desde el borde de la primera línea ecogénica, correspondiente a la interfase luz-íntima del vaso hasta la segunda línea ecogénica, correspondiente al borde de la interfase media-adventicia. Se consideró engrosado el $C-I/M \geq 1,1 \text{ mm}$ ⁸⁹.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se realizó extracción de sangre venosa a todos los pacientes luego de un período de ayuno de 12 horas, y se hicieron las siguientes determinaciones: Fibrinógeno (evaluación cronométrica según el método de Clauss Biomerieux), Colesterol (determinación de su valor total en suero mediante el método enzimático convencional), Triglicéridos (se determinó su nivel en suero por el método enzimático convencional) y Hemoglobina Glucosilada (HbA1) (determinación mediante el método de cromatografía de intercambio iónico con estuches comerciales de Human). Se siguió el criterio establecido de control metabólico con valores inferiores al 8%⁹⁰.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se definió como hiperglucemia de ayuno la glucemia de ayuno $\geq 6,1 \text{ mmol/l}$ y la hiperglucemia postprandial como glucemia $\geq 7,8 \text{ mmol/l}$ a las 2 horas de la ingestión de 75 gramos de glucosa⁹¹.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Análisis estadístico

El análisis estadístico estuvo dirigido hacia la búsqueda de asociaciones entre las variables consideradas como factores de riesgo y la presencia de lesión en las arterias carótidas, utilizándose los métodos de T de student y de Chi cuadrado. Para la búsqueda multivariada de la relación entre las variables explicativas (factores de riesgo) y las de respuesta (ateromatosis carotídea) se empleó el Modelo de Regresión Logística.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Español (España - alfab. tradicional)

A cada paciente se le informó acerca de todas las investigaciones que se le realizarían y se le pidió su consentimiento para la ejecución de las mismas. El diseño de la investigación fue sometido a la valoración del Comité Científico y de Ética de nuestra Institución.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

RESULTADOS:

Las características descriptivas de la muestra se plasman en la tabla 2 donde se aprecia que el promedio de las edades de nuestros pacientes fue de 57,65 años de edad, aunque debe recordarse que no se incluyeron enfermos por encima de los 70 años. Los niveles de triglicéridos estuvieron por encima del punto de corte definido como normal al promediar cifras de 2,52 mmol/l. Los tres indicadores de control glucémico se muestran también en esta tabla, observándose que la glucemia de ayuno fue de 7,59 mmol/l como promedio, y su máximo valor el de 14.5 mmol/l. La glucemia postprandial varió en el rango entre 2,0 y 25,71 mmol/l, con una media de 13,93 mmol/l. La hemoglobina glucosilada (HbA1c), alcanzó un promedio por debajo del nivel aceptado como patológico (8 %) al registrarse una cifra promedio de 7,25 %.

Tabla 2: Características descriptivas de la población diabética estudiada (variables cuantitativas)

Variable	n	Mínimo	Máximo	Promedio	DS(±)
Edad (años)	150	35	69	57.65	7.42
Tiempo de Evolución (años)	150	0	47	10.76	9.57
Colesterol (mmol/l)	99	2.70	9.10	5.43	1.15
Triglicéridos (mmol/l)	96	0.60	16.20	2.52	2.45
Fibrinógeno (g/l)	101	1.60	6.70	3.35	0.85
Glucemia de Ayuno (mmol/l)	150	1.90	14.50	7.59	2.73
Glucemia Postprandial (mmol/l)	150	2.00	25.71	13.93	5.19
HbA1c (%)	89	4.35	13.80	7.25	1.83

Los hallazgos ultrasonográficos detectados en la población demuestran que el 63,3 % tuvo algún grado de lesión ateroclerótica, distribuidos en un 41,3 % con engrosamiento del C-I/M y un 22 % con placa de ateroma.

La comparación de las medias demostró que sólo la edad ($p=0,000$) y el fibrinógeno ($p=0,04$) mostraron valores significativamente mayores en el grupo de pacientes diabéticos con lesión vascular, al compararlos con los que tenían sus ejes carotídeos sin lesiones ateroscleróticas (Tabla 3).

Tabla 3: Relación entre los factores de riesgo vascular y la lesión carotídea en diabéticos tipo 2

Variables	t-Student	(p)	Diferencia media	Intervalo de Confianza 95%	
				Inferior	Superior
Edad (años)	-3.869	0.000	-4.6500	-7.02	-2.27
Tiempo de Evolución (años)	-0.367	0.714	-0.6000	-3.81	2.61
Colesterol (mmol/l)	-1.341	0.183	-0.3179	-0.78	0.15
Triglicéridos (mmol/l)	1.212	0.229	-0.6213	-1.63	0.39
Fibrinógeno (g/l)	-2.083	0.040	-0.3609	-0.7	-0.01
Glucemia de Ayuno (mmol/l)	-0.040	0.968	-0.0188	-0.93	0.89
Glucemia Postprandial (mmol/l)	-1.812	0.072	-1.5825	-3.3	0.14
HbA1 (%)	-0.002	0.999	-0.0006	-0.82	0.82
Significación estadística < 0,05					

La relación de la lesión aterosclerótica carotídea con el hábito de fumar fue evaluada en nuestro estudio demostrándose la presencia de daño vascular con más frecuencia en los pacientes fumadores (80%) con respecto a los exfumadores y a los no fumadores. Esta relación alcanzó una significación estadística de $p=0,001$ al aplicarse un test de linealidad.

Al agrupar a los pacientes de acuerdo a los niveles normales y anormales de los distintos factores de riesgo vascular y de las variables que miden el control glucémico, detectamos que los sujetos con glucemia de ayuno por debajo de 6,1 mmol/l registraron un promedio de grosor del C-I/M de 1,48 mm, contra un promedio de 1,52 mm en los que tenían este parámetro elevado. ¿Qué ocurrió con los valores del grosor del C-I/M cuando se compararon de acuerdo a la cifra de glucemia postprandial utilizando el punto de corte de 7,8 mmol/L? Pues resultó que los que tenían hiperglucemia postprandial promediaron un C-I/M de 1,57 mm contra 1,11 mm en los que tenían la glucosa postprandial normal. Esta diferencia alcanzó un valor de $p=0,001$ (Tabla 4).

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Tabla 4: Comparación de los factores de riesgo ateroscleróticos según el grosor del Complejo Intima-Media (C-I/M)

Factores de Riesgo	Valor del C-I/M según el punto de corte de la variable metabólica							
	Normal		Elevada		Diferencia Promedio	p	Intervalo	
	mm	n	mm	n			Inferior	Superior
Glucemia de Ayuno	1.480	47	1.520	103	-3.680	0.820	-0.360	0.290
Glucemia Postprandial	1.110	21	1.570	129	-0.465	0.001	-0.710	0.210
Colesterol	1.520	71	1.410	28	0.110	0.590	-0.307	0.538
Triglicéridos	1.470	65	1.500	31	-3.890	0.850	-0.453	0.375
Fibrinógeno	1.440	80	1.810	21	-0.370	0.108	-0.820	-8.270
HbA1	1.490	64	1.330	25	0.160	0.400	-0.210	0.540
Significación estadística < 0,05								

Se analizó la relación individual que tuvieron las distintas variables estudiadas de acuerdo a la presencia de lesión aterosclerótica carotídea. Sólo la glucosa postprandial demostró estar asociada significativamente a la lesión aterosclerótica, pues en este caso

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

se obtuvo que el 91,6% de los pacientes con lesión de la pared vascular carotídea tuvo hiperglucemia a las dos horas del postprandio, a diferencia de los pacientes sin lesión aterosclerótica temprana, donde solo el 76,4% mostró hiperglucemia postprandial ($p=0.01$) (figura 4).

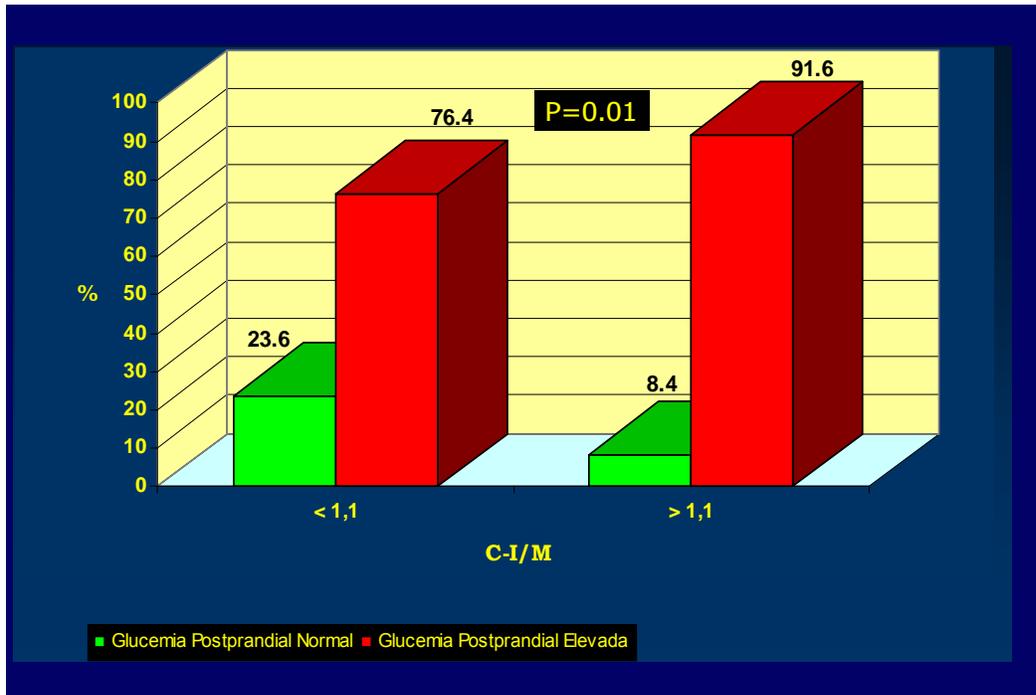


Figura 4: Asociación entre Hiperglucemia Postprandial y Aterosclerosis Carotídea.

C-I/M: complejo íntima media carotídeo

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt

Finalmente, el análisis que nos permite independizar el efecto de cada variable sobre el daño aterosclerótico a nivel carotídeo se realizó por el método de regresión logística, que se muestra en la tabla 5. Sólo se mostraron con influencia significativa la edad (p=0,005), el tabaquismo (p=0,019) y la glucemia postprandial (p=0,0416).

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

A una edad mayor de 50 años existe una probabilidad 3,8 veces mayor de tener algún grado de lesión aterosclerótica carotídea en personas con Diabetes Mellitus tipo 2. Los individuos fumadores mostraron 1,75 veces más probabilidades de tener lesión aterosclerótica en sus carótidas. Por otra parte, la hiperglucemia postprandial representó una probabilidad 2,89 veces mayor de que existiera algún grado de daño aterosclerótico.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Tabla 5: Efecto de factores de riesgo estudiado sobre la aterosclerosis carotídea (regresión logística)

Factor de riesgo	B	S.E	Sig	Exp (B)	Intervalo de Confianza 95 %	
					Inferior	Superior
Edad	1.3537	0.4839	0.0052	3.8718	1,4997	9,9960
Glucemia de Ayuno	0.1257	0.4029	0.7551	1.1339	0,5148	2,4974
Glucemia Postprandial	1.0630	0.5218	0.0416	2.8951	1,04212	8,0501
Tiempo de evolución	-0.0347	0.2628	0.8950	0.9659	0,5771	1,6167
Tabaquismo	0.5610	0.2402	0.0195	1.7525	1,0944	2,8063
Sexo	-0.4135	0.3833	0.2808	0.6614	0,3120	1,4019
Significación estadística < 0,05						

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

frecuentemente observado en estos casos es el de hipertrigliceridemia, más niveles bajos de HDL⁹⁶. Aunque habitualmente se considera el colesterol total, especialmente la LDL colesterol, como un factor de riesgo importante asociado a la aterosclerosis, la hipertrigliceridemia se ha establecido como un factor predictor independiente de cardiopatía isquémica. Se sostiene que los triglicéridos están asociados a anomalías en el sistema de la coagulación, a través de un efecto protrombótico de estas partículas. Esta acción podría estar mediada por una disminución de la fibrinólisis, observada en los individuos hipertrigliceridémicos, no así en los hipercolesterolémicos, y simultáneamente, por un estado de hipercoagulabilidad debido a aumento del factor VII y del fibrinógeno mediado por ácidos grasos de cadena larga⁹⁷.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

En realidad, la hipertrigliceridemia ocurre más frecuentemente en los pacientes con enfermedad coronaria temprana que la hipercolesterolemia sola⁹⁸ y en la diabetes tipo 2 los niveles de triglicéridos elevados pueden ser un mejor predictor de cardiopatía isquémica que los niveles altos de colesterol⁹⁹⁻¹⁰⁰. Más aún, en un estudio que evaluó la asociación de hipertrigliceridemia postprandial y el engrosamiento del C-I/M en diabéticos tipo 2 se demostró que los valores altos de triglicéridos postprandiales estaban mejor y más independientemente asociados a la lesión vascular que los valores en ayunas¹⁰¹. En nuestra serie no se detectaron cifras elevadas de colesterol en los casos estudiados como promedio, pero sí de triglicéridos, aunque finalmente no se obtuvo la asociación esperada con el daño carotídeo. Sería interesante conocer qué resultado obtendríamos si se evaluaran los niveles postprandiales de triglicéridos en la muestra que estudiamos.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se ha planteado que en la enfermedad coronaria el fibrinógeno no sólo es un factor de riesgo, sino que tiene además valor pronóstico. En nuestra serie encontramos una relación notable de este parámetro con la lesión carotídea al realizar el análisis cuantitativo. Sin embargo, al estudiar el número de pacientes con hiperfibrinogenemia que también tuvieron C-I/M engrosado o placa de ateroma la asociación encontrada no fue lo suficientemente significativa para permitirnos hacer conclusiones en este sentido.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Entre los factores que contribuyen a aumentar el fibrinógeno se encuentra el envejecimiento, los cambios inflamatorios, y uno muy interesante, si consideramos los resultados obtenidos en nuestro estudio: el tabaquismo¹⁰². Al comentar los resultados destacábamos que se observó una tendencia al aumento del grosor del C-I/M al aplicar un test de linealidad entre los no fumadores, los exfumadores y los fumadores.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

El papel de la glucosa en la aterogénesis es ampliamente discutido. El Chicago Heart Association Study reportó que la mortalidad por enfermedad cardiovascular aumentaba significativamente en pacientes con hiperglucemia asintomática luego de una carga de 50 gramos de glucosa¹⁰³. Los desórdenes de la glucosa se asocian con un incremento de la proporción de la enfermedad cardiovascular clínica en relación a la subclínica¹⁰⁴.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se han realizado estudios prospectivos con el objetivo de conocer el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con intolerancia a la glucosa, como el Paris Prospective Diabetes Study (n=6629), el Helsinki Policeman Study (n=631) y el Whitehall Study (n=18025)¹⁰⁵. El análisis estadístico de estas tres cohortes europeas mostró que los niveles elevados de glucosa en ayunas y a las dos horas de una sobrecarga de glucosa constituían factores de riesgo para mortalidad por causa cardiovascular en hombres no diabéticos. En el San Antonio Heart Study se observó que mientras más altas eran las concentraciones de glucosa, más alto era el riesgo de muerte, comportándose esta variable como un predictor de mortalidad fundamentalmente de causa cardiovascular¹⁰⁶.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Considerando en nuestra investigación el punto de corte de 7,8 mmol/l como criterio de control metabólico ideal para la glucemia postprandial¹⁰⁷, obtuvimos una asociación significativa entre la presencia de hiperglucemia postprandial y el hallazgo de lesiones ateroscleróticas a nivel carotídeo.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Este resultado, si bien apoya las afirmaciones acerca del rol de la glucosa en la patología de la aterosclerosis en el diabético, nos plantea a la vez un grupo de inquietudes. En primer lugar, ¿por qué si se demostró asociación entre el daño carotídeo y la hiperglucemia postprandial no ocurrió otro tanto con la hemoglobina glucosilada (HbA1c)? Se ha planteado que existe una correlación significativa e independiente entre la glucemia postprandial y la HbA1c (84), y se afirma que esta correlación es mayor que la que existe entre la glucemia de ayuno y la HbA1c¹⁰⁸. En un estudio realizado con el objetivo de evaluar los mejores predictores de progresión de la aterosclerosis carotídea se observó que la HbA1c tuvo una asociación significativa con la progresión del engrosamiento del C-I/M en población japonesa¹⁰⁹. Una posible explicación por la cual en nuestra serie no se observó tal asociación podría ser el hecho de que la determinación de HbA1c se realizó sólo en 89 pacientes (error estadístico tipo 2).

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Por otro lado, es inevitable cuestionarse por qué no se encuentra asociación de la glucemia de ayuno con la lesión carotídea en nuestro estudio. Este resultado coincide con el de algunas investigaciones que han reportado similar comportamiento. En el Hoorn Study se demostró asociación de hiperglucemia a las 2 horas con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta asociación se reportó también para la HbA1c, pero no para la hiperglucemia de ayuno¹¹⁰. Hanefeld y colaboradores, en el Diabetes Intervention Study (DIS), demostraron que la hiperglucemia a las 2 horas de una carga de glucosa oral era un mejor predictor de engrosamiento del C-I/M que la hiperglucemia de ayuno y que los niveles de glucosa postprandial, más que los de la glucosa de ayuno, eran un factor de riesgo de infarto del miocardio, además de constituir un factor de riesgo independiente de mortalidad¹¹¹. La explicación para este fenómeno aún es incierta, pero se especula que podría tener una posible relación con la insulinoresistencia encontrada frecuentemente en este tipo de pacientes, como parte del síndrome descrito.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

En el Bruneck Study se reporta que los predictores más fuertes de desarrollo de lesiones estenosantes avanzadas en su muestra fueron la diabetes (5,2 de riesgo

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

incrementado) y la intolerancia a los carbohidratos (2,7 de riesgo incrementado)¹¹². Sin embargo, en el Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) se observó una relación considerable entre el engrosamiento del C-I/M y la diabetes establecida, pero no un incremento significativo en personas con intolerancia a los carbohidratos¹¹³. En un reciente análisis del estudio de mortalidad NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey) se comprobó que la hiperglucemia postprandial aislada estuvo asociada con un alto riesgo de mortalidad cardiovascular¹¹⁴.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

De cualquier manera, parece ser que la glucosa no puede dejar de ser considerada al hablar de la patogenia de la aterosclerosis, desde el inicio de la lesión endotelial. Se ha demostrado que las altas concentraciones de glucosa producen un aumento en la permeabilidad de las células endoteliales, que es rápido y dependiente de dosis. También se ha comprobado que la exposición repetida tiene efecto aditivo.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

La proteincinasa C (PKC)¹¹⁵ es activada luego del aumento en la síntesis de diacilglicerol a consecuencia de la hiperglucemia, e induce además la producción de prostanoïdes vasoconstrictores, lo cual interfiere en la relajación dependiente del endotelio. Las concentraciones altas de glucosa llevan a un aumento en la síntesis de proteínas de la matriz celular, como el colágeno tipo IV y la fibronectina. Por tanto se postula que la adhesión celular, el aumento de la permeabilidad endotelial, la disminución de la relajación dependiente del endotelio y la hiperproducción de colágeno y fibronectina tienen un rol importante en la aparición de la macro y microangiopatía diabética, y todos estos mecanismos están mediados en primera instancia por la hiperglucemia⁷¹.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría:
Primera línea: 5,65 pto,
Derecha: -28,35 pto,
Tabulaciones: No en 18 pto

Conclusiones

- Se demostró asociación significativa entre la hiperglucemia postprandial y la presencia de lesión aterosclerótica a nivel carotídeo en los pacientes diabéticos tipo 2 estudiados, lo cual no ocurrió con la hiperglucemia de ayuno ni la hemoglobina glucosilada. Los individuos con hiperglucemia postprandial tuvieron 2,89 veces más probabilidades de presentar aterosclerosis carotídea que los que no la tenían.
- La probabilidad de detectarse lesiones carotídeas fue mayor en los individuos por encima de 50 años y en fumadores, demostrándose un efecto independiente de la hiperglucemia postprandial, la edad, y el tabaquismo sobre los cambios ateroscleróticos a nivel de carótidas de los pacientes diabéticos estudiados.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

B. Hiperglucemia y anomalías acústicas del tejido miocárdico diabético.

La disfunción miocárdica se ha asociado con frecuencia a la enfermedad coronaria aterosclerótica, pero la existencia de una cardiomiopatía diabética específica (CMD) o enfermedad muscular cardíaca diabética (EMCD), producida por anomalías de la microvasculatura, fibrosis intersticial, depósitos extravasculares de colágeno, así como, de triglicéridos y ésteres de colesterol, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, en el transporte de calcio y potasio, junto a la presencia de una neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) relacionada, ha modificado esta afirmación, demostrando que existen alteraciones estructurales propias del miocardio diabético que pueden conducir a la insuficiencia cardíaca, caracterizada en sus primeros estadios por un patrón de disfunción diastólica¹¹⁶⁻¹²¹.

Varios estudios han demostrado que los depósitos de colágeno y la fibrosis producen cambios en las propiedades acústicas del miocardio en animales y seres humanos que pueden ser detectados a través de técnicas de caracterización tisular por ultrasonidos (CTUS)¹²².

Di Bello y cols han encontrado una disminución de la variación cíclica de la retrodispersión integrada (parámetro que se mide por caracterización tisular del miocardio), tanto en septum como en pared posterior, de pacientes diabéticos tipo 1 respecto a controles sanos, así como un incremento de la ecodensidad miocárdica (energías) principalmente al final de la diástole¹²³. Estos hallazgos se han correlacionado con la presencia de complicaciones microvasculares, pudiendo considerarse una alteración preclínica temprana relacionada con el desarrollo posterior de la miocardiopatía diabética¹²⁴.

La hiperglucemia mantenida es una expresión del descontrol metabólico y puede conducir a un proceso de glucosilación de proteínas con el depósito de colágeno en los tejidos alterando sus propiedades acústicas¹²⁵⁻¹²⁷.

Con este estudio nos propusimos caracterizar el tejido miocárdico diabético y correlacionar estos hallazgos con la presencia de descontrol metabólico en estos pacientes, con la hipótesis de que la hiperglucemia se asocia con alteraciones ecocardiográficas que caracterizan este tejido, en etapas muy tempranas del daño microvascular.

Objetivos

1. Identificar si las alteraciones de la caracterización tisular del miocardio de pacientes con diabetes se relacionan con la presencia de complicaciones microvasculares y con el tiempo de evolución de la enfermedad.
2. Determinar si existe asociación entre la hiperglucemia con alteraciones precoces del miocardio diabético, detectadas por caracterización tisular.

Material y método

Utilizando la CTUS se estudiaron transversalmente a 60 pacientes con diabetes mellitus (DM), 40 eran diabéticos tipo 2 y 20 tipo 1, sin hipertensión arterial, cardiopatía isquémica u otro tipo de miocardiopatías. Todos los pacientes tenían función sistólica adecuada, evaluada por ecocardiografía convencional. La cardiopatía isquémica fue descartada por ergometría diagnóstica, utilizando el protocolo de Bruce. Se excluyeron también aquellos pacientes que estuviesen tomando cualquier medicamento que pudiera influir negativamente sobre el control glucémico.

Para su mejor estudio se dividieron en cuatro grupos:

- ◆ *Grupo 1:* Pacientes con DM tipo 2 sin complicaciones microvasculares (n=20).
- ◆ *Grupo 2:* Pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares (n=20).
- ◆ *Grupo 3:* Pacientes con DM tipo 1 con complicaciones microvasculares (n=20).
- ◆ *Grupo 4:* Control, personas sanas de 15 a 65 años de edad (n=15).

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Las complicaciones evaluadas fueron a nivel microvascular e incluyeron:

1. Neuropatía somática de miembros inferiores a través de estudios de neuroconducción motora y sensitiva a nivel del nervio sural y de acuerdo al protocolo de trabajo del laboratorio de neurofisiología de nuestro centro (anexo 1).

2. Neuropatía autonómica cardiovascular utilizando el software Ritmocard versión 3.2, que analiza las vías de estimulación simpática y parasimpática del corazón a través del análisis de la variabilidad del intervalo R-R (anexo 2).

3. Nefropatía desde el estado de microalbuminuria determinadas por el método de azul de Comasi y con valores de positividad por encima de 30 mg/24 horas.

4. Retinopatía no proliferativa y proliferativa evaluada por un oftalmólogo entrenado y que no conocía los resultados del estudio ecocardiográfico.

Se realizaron determinaciones de parámetros metabólicos en sangre:

Hemoglobina Glucosilada (HbA1c): se realizó por el método de cromatografía de intercambio iónico en batch con lectura espectrofotométrica, comparándose contra un calibrador puntual. Se utilizaron valores de referencia: normal: <7%; dudoso: 7-8.5%; anormal: >8.5%¹²⁸⁻¹²⁹. Se determinaron además valores de **Glucemia en ayunas y Postprandial** por el método de la glucosa oxidasa. En el caso de la glucemia postprandial (2h), se midió después de la administración de un desayuno previamente establecido por su tratamiento dietético. Se tomaron como valores normales: glucemia en ayunas: <7.0mmol/l y glucemia a las 2h < 7.8mmol/l.

Ecocardiografía bidimensional:

Se realizó un ecocardiograma bidimensional convencional que fue ejecutado en un equipo ALOKA PROSOUND 5500 y transductor multibanda de 2.5MHz con vistas ecocardiográficas estándar (eje paraesternal largo y corto, vistas de 2 y 4 cámaras). La fracción de eyección ventricular izquierda (FE) fue calculada como índice de función sistólica.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 0 pto + Tabulación después de: 18 pto + Sangría: 18 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Caracterización Tisular:

El sistema de CTUS empleado fue el análisis de la retrodispersión integrada: imágenes que fueron obtenidas para la pared posterior desde la vista paraesternal longitudinal, utilizando el programa beta de manejo digital (DMS) del equipo con un transductor de 2.5 MHz. Las imágenes fueron sincronizadas con el electrocardiograma. Se estudió la **magnitud de variación cíclica**, que es definida como la magnitud en decibelios (dB) de la variación del ciclo diástole-sístole en retrodispersión integrada. Todas las determinaciones fueron realizadas por un mismo observador que desconocía las características clínicas de los pacientes^{122-124, 130}

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas se expresaron en media \pm desviación estándar (SD). Para comparar los valores medios se utilizó la t-student cuando las asunciones de normalidad fueron satisfechas y cuando las desviaciones estándar fueron significativamente diferentes se utilizó la prueba de Wilcoxon como una alternativa paramétrica a la t-student. Para analizar la relación entre las variables cuantitativas se utilizó un análisis de correlación lineal. Se tomó el valor de $p < 0.05$ como indicador de significación estadística.

A todos los pacientes se les informó de los estudios a que serían sometidos y todos dieron su consentimiento por escrito. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Científico y de Ética de la institución.

RESULTADOS

Estudiamos 60 pacientes, de los cuales 40 (66.6%) presentaban DM tipo 2 y 20 (33.3%) DM tipo 1; 38 (63.3%) eran mujeres y 22 (36.6%) eran hombres. Las edades estuvieron comprendidas entre 20 y 65 años con una media de (44.3 ± 9.6) años. El

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Caracterización tisular y Ecocardiograma bidimensional:

Todos los pacientes presentaron una función sistólica global ventricular izquierda normal y las dimensiones internas del ventrículo izquierdo se mantuvieron dentro de parámetros normales. Obtuvimos una reducción de los niveles de magnitud de la variación cíclica en los pacientes diabéticos respecto a los controles sanos a nivel de pared posterior PP-2D (3.4 ± 1.3 vs. 6.2 ± 0.4 dB; $p < 0.000001$) (figura 5). La reducción de los valores de variación cíclica fue mayor en los pacientes que presentaban complicaciones microvasculares ($p < 0.01$).

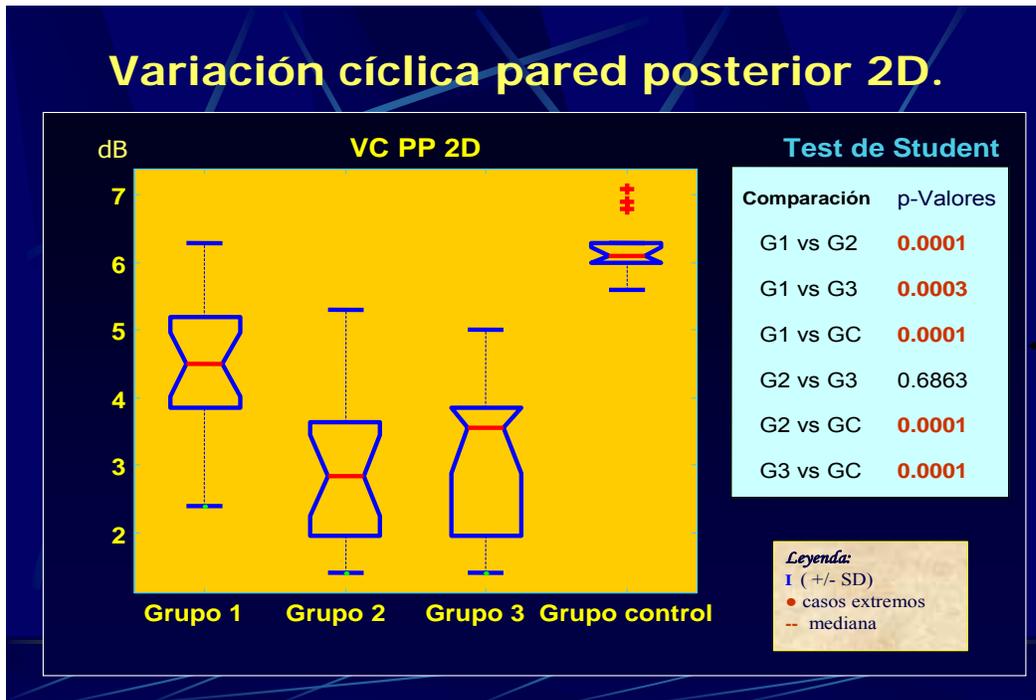


Figura 5: Caracterización tisular miocárdica en la diabetes mellitus

VC PP 2D: Variación cíclica pared posterior modo bidimensional.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Control metabólico y CTUS:

Respecto a los parámetros metabólicos se obtuvo una importante correlación lineal entre valores altos de HbA1 y alteraciones de caracterización tisular a nivel del septum 2D ($p < 0.001$; $r = -0.4$), así como niveles altos de glucemia postprandial 2h ($p < 0.01$; $r = -0.3$) y glucemia en ayunas en menor medida ($p < 0.04$; $r = -0.2$) (figura 6).

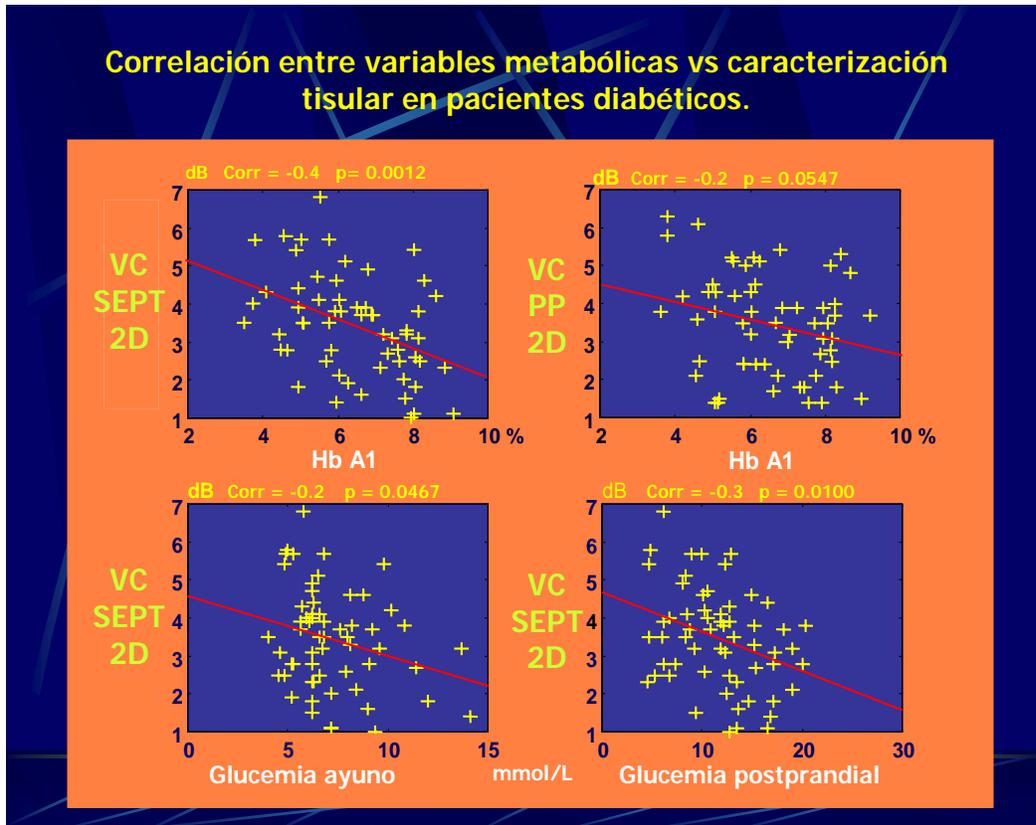


Figura 6: Correlación entre el control glucémico y la variación cíclica
 VC: variación cíclica (septum y pared posterior) en 2D. HbA1: hemoglobina glucosilada

- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva
- Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita
- Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Encontramos además una importante correlación lineal entre el tiempo de evolución de la enfermedad y los valores de CTUS tanto para septum 2D ($p < 0.003$; $r = -0.4$) y PP2D ($p < 0.001$; $r = -0.3$), evidenciando que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayor afectación miocárdica (figura 7).

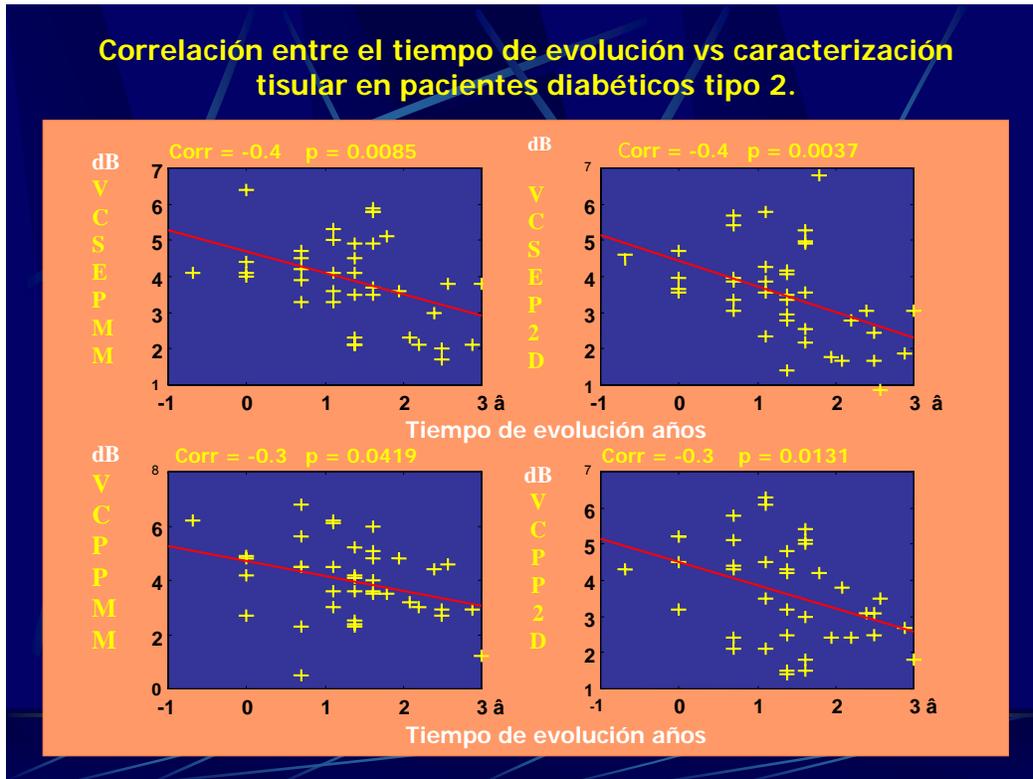


Figura 7: Correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes y la variación cíclica. VC: variación cíclica (septum y pared posterior) en modo M y 2D.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt

DISCUSIÓN

La CMD fue indicada por primera vez por Rubler en 1972 y comprende varios elementos: macroangiopatía diabética: cambios bioquímicos y estructurales en la lámina media de las arterias coronarias extramurales; microangiopatía diabética: cambios histológicos en la pared de capilares y arteriolas intramurales pequeñas, microaneurismas y engrosamiento de la membrana basal capilar; cambios intersticiales en el miocardio con acumulación de tejido conectivo y glucoproteínas; presencia de neuropatía autonómica cardíaca y disfunción de células miocárdicas debido a desajustes metabólicos¹³¹⁻¹³⁶.

Se ha comprobado en estudios inmunohistoquímicos de biopsia de tejido miocárdico que son los depósitos de colágeno tipo III los más frecuentes en regiones perivasculares y del perimisium en estos pacientes¹³⁷. Brownlee y cols. han sugerido que el depósito de colágeno en los pacientes diabéticos es un reflejo del descontrol metabólico ya que una hiperglucemia mantenida desencadena procesos de glucosilación de proteínas con depósito de estas sustancias en los tejidos y alteraciones subsiguientes de las propiedades acústicas del miocardio¹³⁸.

En esta investigación correlacionamos variables de control metabólico (HbA1, glucemia postprandial y glucemia en ayunas) con los hallazgos de la CTUS, demostrando una importante correlación lineal entre ellos, disminuyendo los valores de variación cíclica de la pared posterior a medida que aumentaban los niveles de estas variables metabólicas.

La glucemia se ha considerado un factor de riesgo independiente para el daño micro y macrovascular. La hiperglucemia, en períodos postprandiales, puede acelerar el proceso de glucosilación y esta sería una de las vías metabólicas que explicarían su influencia sobre el daño vascular¹³⁹. En los últimos años se ha insistido en el impacto sobre el

Con formato: Fuente: (Predeterminado)Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado)Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado)Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado)Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado)Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado)Tahoma

proceso de aterosclerosis de los picos hiperglucémicos postprandiales¹⁴⁰, considerándose un factor de riesgo cardiovascular independiente de mortalidad¹⁴¹.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

En nuestro estudio se encontró una asociación significativa de la hiperglucemia postprandial con las alteraciones ecocardiográficas en el modo 2D a nivel de la pared posterior, con un valor de mayor significación estadística que la que se obtuvo con la glucemia de ayuno, lo que también se detectó con relación a la hemoglobina glucosilada, siendo un hecho reconocido en la literatura previa¹⁴². Otros no han coincidido con estos resultados y la controversia sobre el papel de la glucemia como factor de riesgo macrovascular se mantiene hasta nuestros días¹⁴³. Di Bello y Naito también han encontrado este tipo de correlación, fundamentalmente con HbA1c, que expresa control metabólico de 12 semanas antes de la toma de muestra^{123-124,144}. Gerstein y cols. han reportado que el grado de aterosclerosis se relaciona con el nivel de HbA1c, independientemente de otros marcadores del síndrome metabólico, en distintos grupos étnicos¹⁴⁵.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Estos resultados nos evidencian que los cambios precoces del miocardio diabético detectadas por alteraciones de la CTUS en pacientes asintomáticos están en relación con estados de hiperglucemia, la cual, a través de complejos mecanismos metabólicos pueden traer como consecuencia final depósitos de colágeno, con cambios en las propiedades acústicas del tejido miocárdico, que pueden constituir un indicador temprano del desarrollo posterior de una CMD^{125, 146-149}.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

En este estudio también obtuvimos una importante correlación entre las alteraciones del tejido miocárdico y la presencia de complicaciones microvasculares, así como con el tiempo de evolución de la DM, lo que ha sido reportado previamente^{125, 150}. Es probable que las modificaciones de las propiedades ecocardiográficas del miocardio detectadas por este método, así como por otras técnicas ecocardiográficas¹⁵¹⁻¹⁵² sean una expresión del inicio de las complicaciones microvasculares y/o del intersticio producto de las alteraciones de las proteínas asociadas al proceso de glucosilación, activación de

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

sistemas enzimáticos (PKC-diacilglicerol) o de la influencia de los procesos de estrés oxidativo que acompañan al síndrome diabético y que se expresan en el período de ayuno y postprandial¹⁵³⁻¹⁵⁴

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

De cualquier forma, nuestro estudio ha detectado una asociación que nos debe alertar sobre posibles mecanismos fisiopatológicos, sobre los que debemos y podemos actuar, por lo que se necesitarían nuevos estudios que ayuden a determinar una relación causal entre la hiperglucemia y la reducción de la variación cíclica en el miocardio de pacientes con diabetes.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

CONCLUSIONES.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

- Las alteraciones de la caracterización tisular del miocardio en pacientes con diabetes se asocia a la presencia de complicaciones microvasculares, lo cual es más evidente a medida que progresa el tiempo de evolución de la enfermedad.
- El descontrol glucémico, expresado por hiperglucemia de ayuno, aumento de la hemoglobina glucosilada y de hiperglucemia postprandial, se asoció a alteraciones de la caracterización tisular del miocardio, lo cual fue más evidente en el caso del último parámetro.

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

**IV. VALOR DE LOS ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN TISULAR
MIOCÁRDICA Y SU RELACIÓN CON LA NEUROPATÍA
AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS**

IV. VALOR DE LOS ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN TISULAR MIOCÁRDICA Y SU RELACIÓN CON LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CCARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus (DM) se ha asociado no sólo con el incremento del riesgo de aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria o infarto del miocardio, sino también al incremento de disfunción ventricular izquierda en ausencia de isquemia miocárdica. Estas evidencias han hecho postular la existencia de una nueva entidad: cardiomiopatía diabética (CMD), que justifica la mayor incidencia de fallo cardíaco congestivo en pacientes diabéticos normotensos y con ausencia de enfermedad arterial coronaria.

Con formato: Sangría:
Primera línea: 5,65 pto,
Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas

Como expresamos en el estudio anterior, esta entidad puede ser producida por anomalías de la microcirculación así como por depósitos extravasculares de colágeno y otras sustancias, que en sus primeros estadios se caracteriza por un patrón de disfunción diastólica, que puede evolucionar hasta un cuadro de franca insuficiencia cardíaca¹¹⁶⁻¹²¹.

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Las técnicas de caracterización tisular por ultrasonidos (CTUS) permiten identificar las anomalías físicas e histológicas del miocardio basadas en el análisis de las interacciones entre este tejido y los ultrasonidos. Las ondas ultrasónicas que después de hacer incidencia en el tejido se dispersan en un ángulo de 180° entre el transductor y el tejido se definen como backscatter o retrodispersión. La retrodispersión integrada (RDI) es un parámetro no invasivo de las propiedades acústicas del miocardio que nos permite la cuantificación del ultrasonido que se refleja hacia el transductor desde las estructuras miocárdicas o "scatters". La RDI varía a lo largo del ciclo cardíaco, "variación cíclica de la retrodispersión integrada" (VCRDI), presentando los valores máximos al final de la diástole y los mínimos la final de la sístole¹²³. Estas técnicas se han ido perfeccionando con la utilización de agentes contrastados¹⁵⁵.

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

La disfunción diastólica ventricular izquierda (DDVI) ha sido señalada como el primer estadio de la miocardiopatía diabética¹⁵⁶. Poirier y col. demostraron una mayor prevalencia de DDVI en sujetos diabéticos tipo 2 normotensos y bien controlados, en los cuales no existía ninguna manifestación de enfermedad cardíaca, además de reconocer la importancia del patrón pseudo normalizado como estadio intermedio entre el patrón de relajación prolongada y el restrictivo, este último como estadio más avanzado de disfunción diastólica ventricular izquierda¹⁵⁷⁻¹⁵⁸.

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Por otra parte, la denervación neuropática autonómica del "corazón diabético" puede desempeñar un papel patogénico en la disfunción miocárdica, es usualmente parcial y afecta predominantemente al sistema parasimpático. Se ha sospechado que la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) se encuentra estrechamente relacionada con la presencia de CMD, además de que su presencia aumenta el riesgo de muerte súbita y disminuye la sobrevivencia en este tipo de pacientes¹⁵⁹.

El presente estudio se propuso evaluar las propiedades acústicas del miocardio diabético a través de técnicas de caracterización tisular, teniendo como hipótesis que este estudio es más sensible que los métodos que detectan disfunción diastólica, en la identificación de alteraciones precoces del corazón en pacientes con diabetes mellitus, y que estas alteraciones se presentan más frecuentemente en aquellos con disfunción autonómica a nivel cardíaco.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Objetivos

- a) Identificar si los cambios precoces de la caracterización tisular se relacionan con la presencia de disfunción diastólica en pacientes con diabetes mellitus.
- b) Determinar si existe asociación entre los trastornos tempranos del miocardio, detectados por caracterización tisular, con la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular.

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Material y método

Utilizando esencialmente el mismo diseño de recolección de datos expresado en la investigación precedente, y con los mismos pacientes, se realizó un estudio transversal, prospectivo y controlado de 60 pacientes con diabetes mellitus (DM), que incluyó 40 diabéticos tipo 2 y 20 tipo 1, normotensos, sin cardiopatía isquémica demostrada u otro tipo de miocardiopatías, de ambos sexos y bajo cualquier tratamiento antidiabético.

Rememorando, los grupos se dividieron según la presencia de complicaciones microvasculares, que detallamos posteriormente, de acuerdo a:

- ◆ Grupo 1: Pacientes diabéticos tipo 2 sin complicaciones microvasculares (n=20).
- ◆ Grupo 2: Pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares (n=20).
- ◆ Grupo 3: Pacientes diabéticos tipo 1 con complicaciones microvasculares (n=20)
- ◆ Grupo 4: Control, personas sanas de 15 a 65 años de edad (n=15).

Las complicaciones evaluadas incluyeron:

Neuropatía somática de miembros inferiores: se realizaron estudios de neuroconducción motora y sensitiva a nivel del nervio peroneo y sural considerándose anormal cuando al menos uno de los nervios estudiados presentó valores que excedían el rango de normalidad establecido según el protocolo de nuestro laboratorio.

Neuropatía autonómica cardiovascular (NAC): se utilizó el software RITMOCARD versión 3.2. Se determinó regulación adaptativa cardiovascular e integridad de la vía neurovegetativa cardíaca mediante dos determinaciones básicas: ortostasia y respiratoria.

Nefropatía: se midió la excreción de proteínas en 24 horas por el método azul de Coomassie y se consideró microalbuminuria los valores entre 30 y 300 mg de proteínas y macroalbuminuria por encima de 300mg, para considerarla positiva se confirmó en dos oportunidades y con un mes de intervalo.

Retinopatía: se realizaron fondos de ojos por un oftalmólogo especializado considerando la presencia de retinopatía diabética cuando aparecieron microaneurismas (primera lesión oftalmológica

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato ... [53]

Con formato ... [54]

Con formato ... [55]

Con formato ... [56]

Con formato ... [57]

Con formato ... [58]

Con formato ... [59]

Con formato ... [60]

Con formato ... [61]

Con formato ... [62]

Con formato ... [63]

Con formato ... [64]

Con formato ... [65]

Con formato ... [66]

Con formato ... [67]

Con formato ... [68]

Con formato ... [69]

Con formato ... [70]

Con formato ... [71]

Con formato ... [72]

Con formato ... [73]

Con formato ... [74]

Con formato ... [75]

Con formato ... [76]

Con formato ... [77]

Con formato ... [78]

Con formato ... [79]

Con formato ... [80]

observable), como forma localizada de proliferación celular. Se utilizó oftalmoscopia indirecta, directa y biomicroscopio (lámpara de hendidura)¹⁶⁰.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Ecocardiografía bidimensional (2D), Modo M (MM) y Doppler:

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Se realizó un ecocardiograma bidimensional convencional que fue ejecutado en un equipo ALOKA PROSOUND 5500 con transductor multibanda de 2.5MHz con vistas ecocardiográficas estándar (eje paraesternal largo y corto, vistas de 2 y 4 cámaras) para evaluar anatomía de cámaras cardíacas y función ventricular izquierda global y segmentaria. Con ecocardiograma MM desde las vistas paraesternales se obtuvieron los diámetros telediastólicos (DTDVI) y telesistólico de ventrículo izquierdo (DTSVI), grosor del septum y pared posterior. La fracción de eyección ventricular izquierda (FE) fue calculada como índice de función sistólica.

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Se estudió la función diastólica realizando mediciones con Doppler pulsado de las velocidades de perfil del flujo transmitral, posicionado inicialmente el volumen muestra en el extremo distal de las valvas de la mitral desde la vista apical de cuatro cámaras. Se determinaron las siguientes variables: velocidad pico diastólica temprana (onda E), velocidad pico diastólica tardía (onda A) que fueron medidas en cm/seg y fue determinada la relación E/A. El tiempo de desaceleración de la onda E (TD) fue determinado desde el pico de la velocidad diastólica temprana hasta el punto en el cual la velocidad se extrapola a cero en la mesodiástole y fue medido en milisegundo.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Posicionando el volumen muestra parcialmente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo fueron registradas simultáneamente la velocidad sistólica aórtica y diastólica mitral para determinar el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) que fue medido en milisegundo. Se caracterizaron los siguientes patrones de disfunción diastólica (DD): Relajación Prolongada; relación E/A <1, TD>240ms, TRIV>90ms; Pseudonormalizado; cuando la función diastólica continúa deteriorada existe esa fase de transición donde el flujo mitral por Doppler es aparentemente normal pero se necesitan dos métodos:

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

maniobra de Valsalva y Doppler tisular para diferenciarlo de un patrón normal;
Restictivo: relación E/A > 1.5, TD < 160ms, TRIV < 70ms¹⁶¹.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Este estudio fue realizado por un ecocardiografista entrenado. Este mismo observador (cardiólogo) realizó los estudios de caracterización tisular que detallamos seguidamente.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Caracterización Tisular:

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

El sistema de CTUS empleado fue el análisis de la retrodispersión integrada: imágenes de integrated backscatter, que fueron obtenidas para el septum y la pared posterior desde la vista paraesternal longitudinal utilizando el programa beta de manejo digital del equipo. Se utilizó un transductor de 2.5 MHz y el power Doppler. La región de interés fue colocada en el miocardio medio de los segmentos a estudiar, evitando el contacto con la superficie endocárdica y epicárdica así como la brillantez de la reflexión especular del endocardio y epicardio. Las imágenes fueron sincronizadas con el electrocardiograma tomando como fin de diástole el inicio del QRS ó el cuadro antes del cierre de la válvula mitral en la imagen bidimensional y como fin de sístole la terminación de la onda T del electrocardiograma o el cuadro que precede a la apertura de la válvula mitral en imagen 2D.

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se estudió la magnitud de variación cíclica, que es definida como la magnitud en decibelios (dB) de la variación del ciclo diástole-sístole en RDI y viene dada por el logaritmo de la razón entre la energía dispersada en diástole y la dispersada en sístole (energías), tanto en septum como en pared posterior, y en ambos modos ecocardiográficos¹²². Los criterios de positividad fueron adoptados en dependencia del punto de corte calculado individualmente para cada paciente. Todas las determinaciones fueron realizadas por un mismo observador que desconocía las características clínicas de los pacientes.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Análisis estadístico:

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva

Para comparar los valores medios se utilizó la t-student cuando las asunciones de normalidad fueron satisfechas y cuando las desviaciones estándar fueron significativamente diferentes se utilizó la prueba de Wilcoxon como una alternativa paramétrica a la t-student. El test de Chi-cuadrado se utilizó para determinar relación entre variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron en media \pm desviación estándar (SD).

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Se calcularon dos índices de variación cíclica, uno para MM y otro para 2D, el criterio fue basado en escoger la combinación óptima de las variables pared posterior y septum, el cálculo se basó en un análisis de discriminante lineal. De esta manera se correlacionó la disfunción diastólica con índices de VCRDI para cada modo ecocardiográfico. Las fórmulas fueron: índice MM = $0.27\text{Septum} + 0.65\text{PP}$, índice 2D = $0.36\text{Septum} + 0.63\text{PP}$.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se utilizaron los métodos del remuestreo para testar hipótesis de igualdad de las especificidades y sensibilidades de la variación cíclica con respecto a la función diastólica tomando como base la diferenciación entre pacientes diabéticos complicados y no complicados. Se tomó el valor de $p < 0.05$ como indicador de significación estadística. Para establecer los criterios de positividad de la prueba fue necesario precisar un valor de corte de la RDI con un límite de confianza de manera que se pudiera encontrar en cada caso un valor óptimo en base a los criterios de sensibilidad y especificidad.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

A cada paciente se le pidió su consentimiento informado para la ejecución de las investigaciones incluidas en el estudio. El diseño de la investigación fue presentado y aceptado por el Comité Científico y de Ética de la institución.

RESULTADOS

Las características generales de los pacientes estudiados se resumieron en el estudio anterior (Tabla 6).

Todos los pacientes presentaron una adecuada función sistólica global ventricular izquierda con fracción de eyección media de $(67.9 \pm 6.9 \%)$ siendo los grupos complicados los que más altos niveles alcanzaron ($70.1 \pm 6.2\%$ vs. $63.7 \pm 6.2\%$; $p < 0.0005$) al compararlos con el grupo 1 y ($70.1 \pm 6.2\%$ vs. $62.2 \pm 4.1\%$; $p < 0.001$) al compararlos con los controles (Figura 8). Las dimensiones internas del ventrículo izquierdo se mantuvieron dentro de parámetros normales.

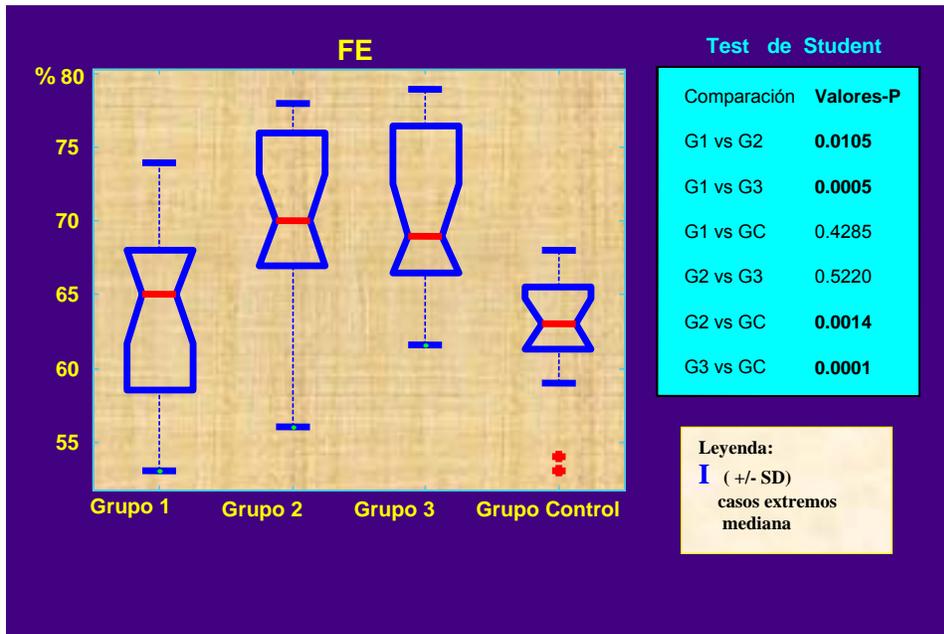


Figura 8: Comportamiento de la Fracción de Eyección.

FE: fracción de eyección

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Diseño: Claro

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

La media de la relación E/A en el estudio del flujo transmitral en los pacientes diabéticos mantuvo niveles más bajos que en el grupo control ($1.11 \pm 0.3\%$ vs. $1.3 \pm 0.17\%$; $p < 0.001$) con diferencias estadísticamente significativas. Los valores de las ondas E y onda A se comportaron de forma similar en todos los pacientes. El TRIV mostró una media de ($86.75 \pm 14.2\text{ms}$) sin diferencias significativas entre los grupos. El TD resultó más elevado en los pacientes diabéticos que en el grupo control (170.6 ± 56.4 vs. $140.5 \pm 23.3\text{ms}$; $p < 0.04$) (Tabla 7).

Tabla 7: Resultados del ecocardiograma convencional y Doppler.

Parámetros Ecocardiográficos	Grupo 1 N=20	Grupo 2 N=20	Grupo 3 N=20	Grupo 4 N=15
Septum	11.2+/-1.6	10.3+/-1.8	9.8+/-1.6	10.0+/-1.5
PPVI	10.5+/-1.3	10.1+/-1.4	9.6+/-1.5	9.2+/-1.0
DTDVI	48.2+/-4.7	42.7+/-3.3	42.2+/-3.3	44.1+/-4.2
DTSVI	32.05+/-5	25.5+/-4.0	25.1+/- 2.7	29.6+/-3.9
FE	63.7+/-6.2	69.4+/-7.1	70.3+/- 5.4	62.2+/-4.1
Onda E	0.8+/-0.2	0.7+/-0.2	0.7+/- 0.17	0.8+/-0.1
Onda A	0.6+/-0.1	0.6+/-0.1	0.6+/- 0.16	0.6+/-0.09
Relación E/A	1.0+/-0.24	1.0+/-0.3	1.2+/- 0.3	1.3+/-0.1
T.D	168+/-47	180+/-70.2	163.1+/- 50.6	140.5+/-23.3
TRIV	84.9+/-10.2	86.4+/-19	88.9+/- 12.5	81.8+/-11.1

DTDVI: Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo. DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. FE: Fracción de eyección. PPVI: pared posterior de VI. TD: tiempo de desaceleración. TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

De los 60 pacientes estudiados 25 (42%) presentaban un patrón de disfunción diastólica, perteneciendo 4 (16%) al grupo 1, 11 (44%) al grupo 2 y 10 (40%) al grupo 3; reflejándose con estos hallazgos que el mayor porcentaje pertenecía a los grupos complicados. Al analizar los diferentes patrones obtuvimos que 15 (60%) presentaron un patrón de relajación prolongada, 7 (28%) pseudonormalizados y 3 (12%) restrictivo. Resultó interesante que en los grupos complicados aparecieran patrones restrictivos y mayores porcentajes de pseudonormalizados lo que nos indica mayores grados de severidad de disfunción diastólica.

Caracterización Tisular:

Cuando comparamos los resultados obtenidos a través de la RDI, en el grupo de pacientes diabéticos con respecto al grupo control sano, encontramos una reducción de la magnitud de la variación cíclica a nivel del septum en los pacientes diabéticos en ambos modos ecocardiográficos: septum MM (3.6 ± 1.2 vs. 4.7 ± 0.5 dB; $p < 0.001$) y septum 2D (3.4 ± 1.3 vs. 4.4 ± 0.4 dB; $p < 0.003$). No obtuvimos diferencias significativas al comparar ambos métodos ecocardiográficos en ninguno de los segmentos estudiados, por eso se escogió el modo bidimensional para su representación (Figura 9). El gráfico correspondiente a la pared posterior se muestra en el estudio anterior.

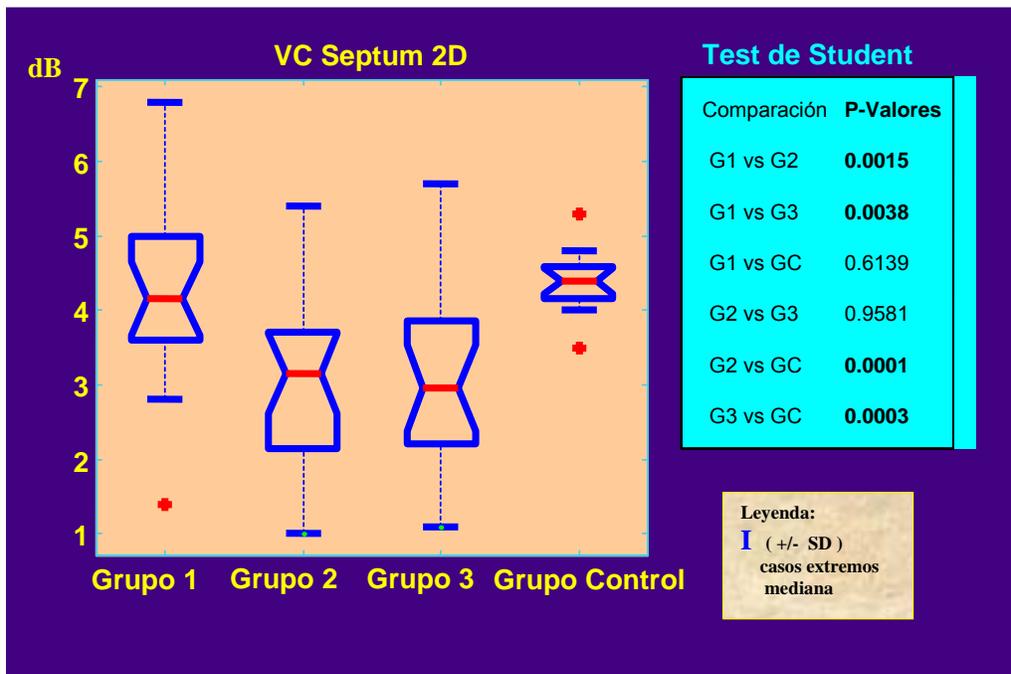


Figura 9: Variación Cíclica Septum 2D.

VC: variación cíclica

- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Cursiva
- Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma
- Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt
- Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita

Como señalamos en el estudio precedente, los que presentaban complicaciones microvasculares exhibieron valores más bajos de VCRDI que el grupo de pacientes no complicados ($p < 0.0001$) en todos los casos a nivel del septum y pared posterior, así como en ambos modos ecocardiográficos.

Caracterización Tisular y Disfunción Diastólica:

Cuando analizamos el grupo de 25 pacientes que presentaban disfunción diastólica, obtuvimos que, en todos los casos, los valores de magnitud de variación cíclica se encontraban alterados (100%) y de 35 pacientes que no presentaban disfunción diastólica, 14 (23.3%) tenían valores bajos de VCRDI, resultando que existía una correlación significativa entre magnitudes bajas de VCRDI y la presencia de disfunción diastólica ($p < 0.001$) (Figura 10).

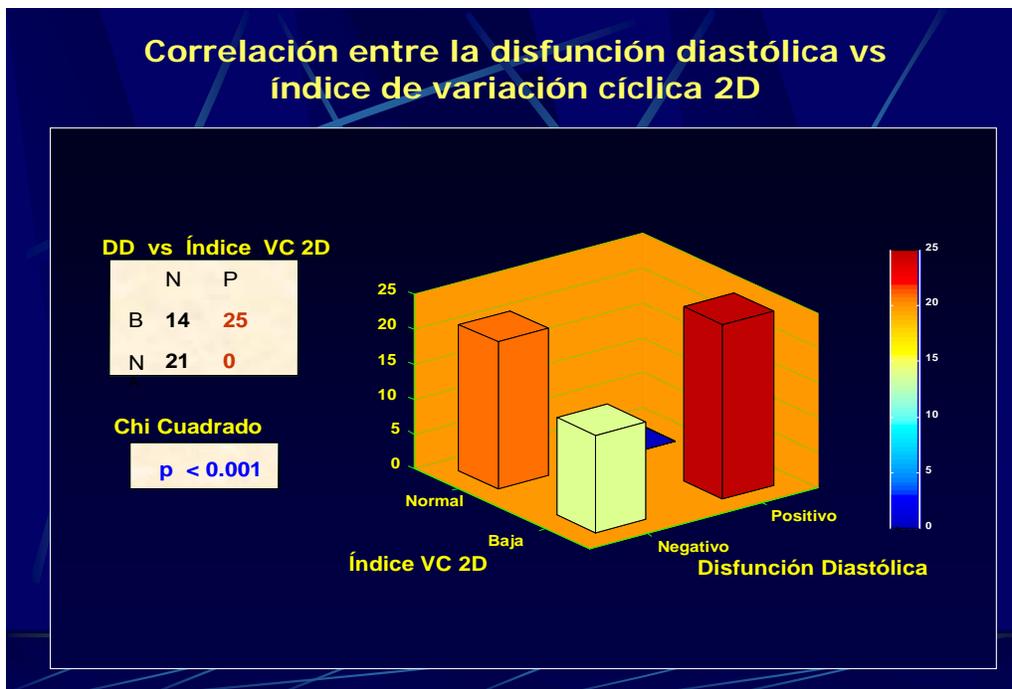


Figura 10: Correlación entre la función diastólica y la caracterización tisular.

DD: disfunción diastólica. VC: variación cíclica.

Con formato: Sangría:
Primera línea: 5,65 pto,
Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma, Sin
Negrita

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma, Sin
Cursiva

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma, Sin
Negrita, Sin Cursiva

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría:
Primera línea: 5,65 pto,
Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma, 11
pt

Al comparar ambas pruebas diagnósticas obtuvimos una mayor sensibilidad del índice de VCRDI comparando la disfunción diastólica en modo 2D (88 vs. 52%; $p < 0.01$) y en MM (75 vs. 52%; $p < 0.01$), sin embargo la especificidad resultó similar con ambas técnicas y en ambos modos ecocardiográficos (75 vs. 80%) (Figura 11).

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

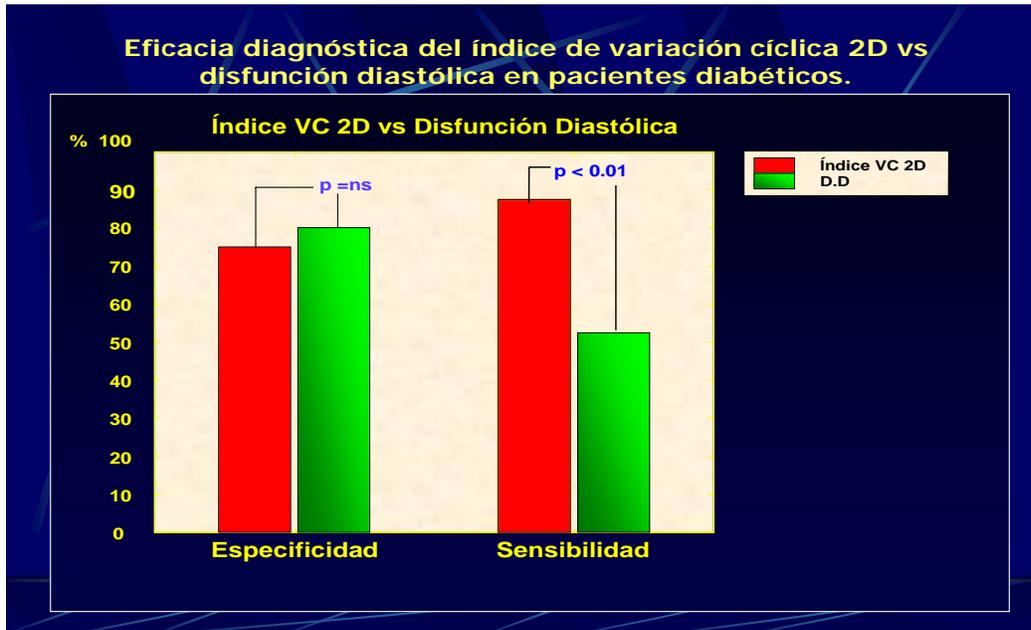


Figura 11: Comparación de la eficacia diagnóstica entre la disfunción diastólica y la caracterización tisular.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

En nuestra investigación fue necesario precisar un valor de corte de la RDI con un límite de confianza para separar individualmente a los pacientes con alteraciones de la variación cíclica de aquellos con variación cíclica normal, ya que no existe un valor de VCRDI a partir del cual podamos delimitar las diferentes poblaciones, encontrando en cada caso una opción de punto de corte (PC) en base a los criterios de sensibilidad (Sen) y especificidad (Esp).

Se determinaron valores de PC para cada uno de los análisis realizados en modo 2D: para diabéticos complicados obtuvimos un valor de variación cíclica para septum de (PC=3.94, Esp= 0.65, Sen=0.85) y PP (PC=3.96, Esp= 0.75, Sen=0.85), lo que se muestra en la siguiente figura:

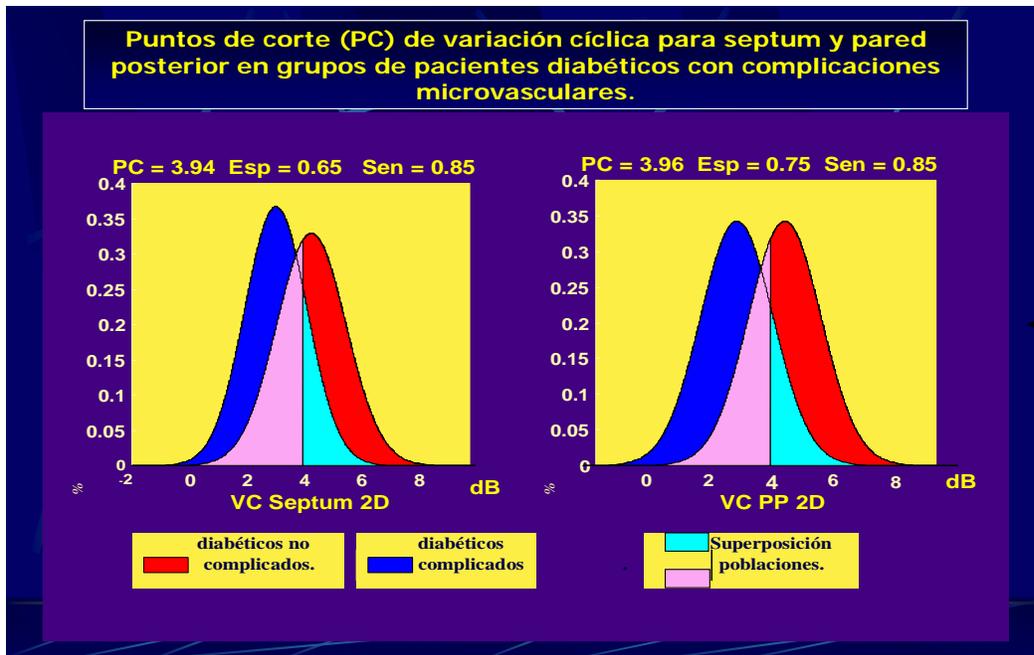


Figura 12: Valores de normalidad para la variación cíclica según la presencia de complicaciones microvasculares

Esp: especificidad Sen: sensibilidad

En el caso de los diabéticos sin complicaciones microvasculares se obtuvo, para septum (PC=4.26, Esp= 0.73, Sen=0.55) y PP (PC=5.68, Esp= 0.9, Sen=0.85). Por último, para todos los pacientes diabéticos, sin diferenciar presencia o no de complicaciones microvasculares, a nivel del septum (PC=4.01, Esp= 0.86, Sen=0.71) y PP (PC=5.61, Esp= 0.93, Sen=0.95). Como resultado de este análisis obtuvimos que los valores de corte de CVIBS son menores para diabéticos complicados comparados con los no complicados.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Izquierda, Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Correlación entre presencia de neuropatía autonómica cardiovascular y los hallazgos de la caracterización tisular

Dentro de los pacientes complicados, 27(67.5%) presentaron una neuropatía autonómica cardiovascular, 13 de ellos con diabetes tipo 2 y 14 con DM tipo 1.

Se analizó la correlación entre la presencia de NAC y los índices de CVIBS para cada modo ecocardiográfico (MM y 2D) hallándose en ambos casos una correlación significativa ($p < 0.001$). En el caso del modo 2D de 27 pacientes que presentaban NAC 24 tenían valores bajos de CVIBS y sólo 3 pacientes valores normales, mientras que de 35 que no tenían NAC sólo 15 presentaron valores bajos de CVIBS. En el caso del modo M el comportamiento fue similar encontrándose una correlación estadísticamente significativa (figura 13).

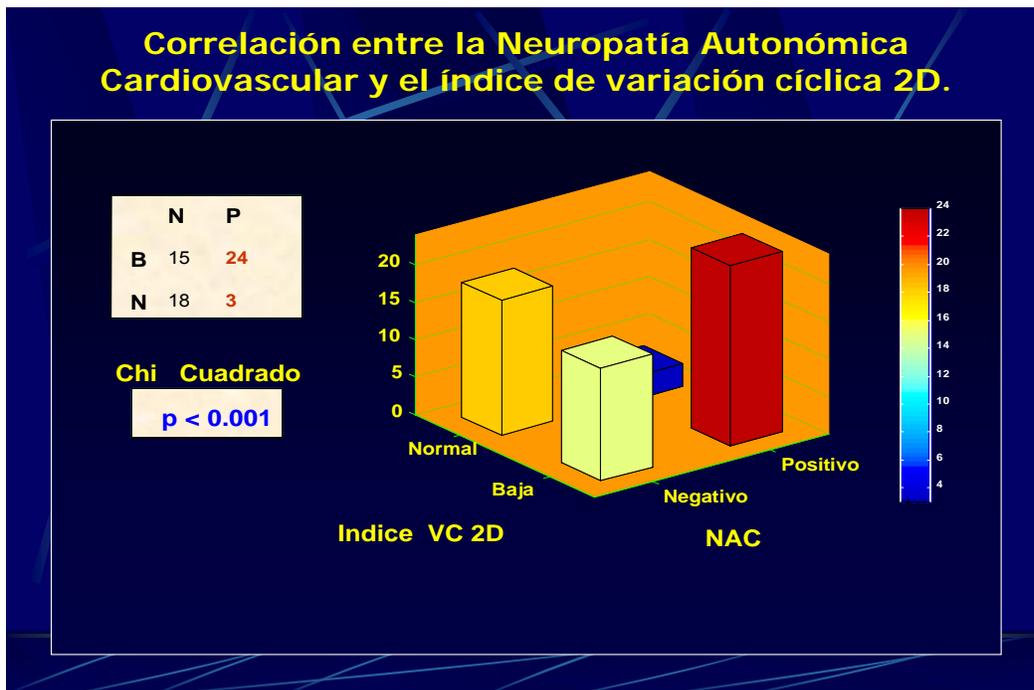


Figura 13: Correlación entre la función autonómica cardiovascular y la caracterización tisular del miocardio

NAC: neuropatía autonómica cardiovascular

DISCUSIÓN

La presencia de una miocardiopatía secundaria a las alteraciones metabólicas vinculadas a la DM, sin evidencia de daño a nivel coronario, ha sido señalada desde hace más de 3 décadas. Evidencias posteriores que apoyan la existencia de esta entidad se obtienen de los resultados del estudio de Framingham, donde se comprobó un aumento de la frecuencia de fallo cardíaco congestivo en diabéticos en ausencia de enfermedad arterial coronaria¹⁶².

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Algunos autores han planteado que diversos componentes estructurales del miocardio son determinantes de sus propiedades acústicas tanto en condiciones fisiológicas como patológicas y que la intensidad de reflexión dispersa o scattering va a depender del tamaño, forma y concentración de las diferentes estructuras reflectantes (scatterers), de las diferencias de las impedancias acústicas entre los scatterers y el medio en que residen, así como su distribución espacial. El colágeno es el determinante principal tanto de la dispersión como de la atenuación del ultrasonido por el tejido miocárdico, al parecer por una sustancia de la que está compuesto llamada hidroxiprolina¹⁶³.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Nuestros resultados, al igual que los obtenidos por estos autores, indican una reducción de la magnitud de la variación cíclica en los pacientes diabéticos a nivel del septum y la pared posterior, en ambos modos ecocardiográficos, al compararlos con el grupo control. También se pudo observar la correlación inversa que presentaban los valores de la variación cíclica con respecto a las complicaciones microvasculares. Este hallazgo sugiere que los pacientes complicados, con función sistólica adecuada, asintomáticos, pueden presentar afectaciones miocárdicas del RDI, más frecuentemente que aquellos sin dichas complicaciones y que es posible detectarlas a través de CTUS.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

A través de las imágenes por CTUS hemos podido identificar propiedades acústicas anormales del miocardio, que han sido reconocidas a pesar de preservar una función sistólica adecuada y dimensiones normales de las cavidades ventriculares izquierda. En esta investigación se detectaron pacientes complicados con valores bajos de VCRDI y función sistólica aumentada. El mecanismo subyacente para explicar la hipercontractilidad miocárdica ventricular aún no se ha esclarecido pero podría ser una respuesta al aumento del tono simpático que se asocia con la hiperglucemia. Así, la coexistencia de complicaciones y pobre control metabólico puede tener efectos opuestos en los resultados de las mediciones ecocardiográficas de la función sistólica¹¹⁷.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Se ha señalado a la disfunción diastólica como un primer estadio de CMD, aún en pacientes asintomáticos. En nuestra investigación, de 60 pacientes estudiados, el 42% correspondía con patrones de DD. Con respecto a la relación E/A, encontramos diferencias significativas entre los pacientes diabéticos y el grupo control, con niveles superiores en este último, coincidiendo con la opinión de autores que consideran que estudiando dicha relación podríamos detectar cambios de la función diastólica en pacientes asintomáticos y con buena función ventricular sistólica¹⁶⁴.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Nuestros hallazgos evidencian una menor sensibilidad del Doppler pulsado en la evaluación de la disfunción diastólica global, comparada con la caracterización tisular, al menos en pacientes sin síntomas clínicos de miocardiopatía, cuando se utilizan ambas técnicas para detectar cambios muy precoces del miocardio diabético, lo cual coincide con lo reportado por otros autores^{123,125}.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Respecto a los segmentos analizados encontramos una mayor sensibilidad de la pared posterior respecto al septum cuando comparamos pacientes sanos y diabéticos, o sanos y diabéticos tipo 2 no complicados. Este comportamiento podría ser explicado sobre la base de que el depósito de colágeno es diferente en los diversos segmentos y al parecer es la pared posterior la primera en afectarse en los estadios muy precoces de la enfermedad, igualándose posteriormente al septum en estadios más avanzados¹⁶⁵.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Aunque las diferencias de la RDI entre pacientes diabéticos y controles son significativas, así como entre diabéticos con complicaciones y sin complicaciones microvasculares, la definición de precisar un valor de corte del backscatter para separar individualmente a los pacientes requiere de un análisis profundo por cada investigador de manera que se pueda encontrar en cada caso una opción de punto de corte óptimo en base a los criterios de sensibilidad y especificidad. Estos valores pueden variar incluso en pacientes sanos en dependencia del segmento analizado así como de la enfermedad que se quiera estudiar y de la anisotropía del tejido (que implica la dependencia del ángulo de incidencia del haz de ultrasonidos respecto a las fibras musculares), así como de otros factores que pueden influir tales como la resolución, la relación señal-ruido, poder acústico y ganancias, de tal forma que pueden superponerse poblaciones de pacientes sanos y enfermos; es por ello que nos basamos en el criterio de elegir un punto óptimo de VCRDI con respecto al cual la suma de valores de sensibilidad y especificidad fuese máxima para cada tipo de discriminación analizada.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

En el estudio de los clasificadores bayesianos se sugiere la individualización de cada tipo de investigación en dependencia del objetivo que se quiera analizar así como el cálculo de un índice de variación cíclica de manera que se pueda diferenciar los grupos de diabéticos complicados y no complicados de la misma manera que fue calculado en nuestro análisis¹⁴⁷.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

En nuestra investigación obtuvimos valores de corte de VCRDI menores en pacientes diabéticos complicados. Esto nos evidencia el hecho de que cuando tratamos con pacientes diabéticos con alguna de las complicaciones microvasculares, los valores de VCRDI que se deben tomar son menores: 3.94 dB para septum y 3.96 dB para PP; mientras que si estamos analizando pacientes diabéticos no complicados se debe tomar un valor de 4.26 dB para septum y 5.68 dB para PP. Si nos encontramos con la situación de realizar una CTUS a un paciente diabético y no conocemos si presenta complicaciones microvasculares, para diferenciarlo de un sano, tomaríamos los valores

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

para septum de 4.01 dB y para PP 5.61 dB. Estos resultados los hemos obtenido de nuestro análisis individual y evidencian la importancia de determinar valores de VCRDI en dependencia del segmento analizado, de la enfermedad que se esté estudiando, así como de la severidad de la misma. Estos hallazgos, al compararlos con futuros análisis podrían constituir un aporte al enfoque práctico de este parámetro en nuestro país.

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

Finalmente, se ha sospechado que la neuropatía autonómica cardiovascular (NAC) podría estar relacionada patogénicamente con la miocardiopatía diabética, además de que su presencia aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares agudos¹⁵⁹.

La NAC se ha considerado como uno de los procesos fisiopatológicos involucrados en la producción de CDM y su prevalencia en pacientes con DM oscila de un 17-22%, según los criterios utilizados para su confirmación¹⁶⁶⁻¹⁶⁷.

Coincidiendo con los resultados de otros investigadores que han planteado la importancia de la presencia de neuropatía autonómica en pacientes con enfermedad muscular cardíaca diabética¹⁶⁸ nuestro estudio detectó una correlación significativa entre la presencia de disfunción autonómica y las alteraciones precoces del miocardio diabético, detectadas a través de técnicas de CTUS¹⁶⁹.

La NAC puede afectar tanto al sistema nervioso simpático como parasimpático considerándose un predictor de arritmias letales y muerte súbita en pacientes con diabetes mellitus asintomáticos¹⁷⁰. Su detección mediante estudios neurofisiológicos se hace cada vez más habitual en la práctica diabetológica¹⁷¹, teniendo en cuenta que como expresión de complicaciones microvasculares en el paciente con DM puede asociarse a otras manifestaciones clínicas o marcadores tempranos del daño vascular, como es la microalbuminuria¹⁷² o alteraciones del miocardio detectadas por ultrasonidos, que preceden el desarrollo de complicaciones macrovasculares a nivel coronario.

El impacto que tiene la disfunción autonómica cardiovascular en la manera de expresarse la cardiopatía isquémica está por definirse pero su detección temprana podría ayudar a trazar estrategias de prevención que permitan reducir los eventos cardiovasculares en la población con DM, que constituyen la principal causa de muerte¹⁷³, lo que es un hecho bien reconocido cuando coinciden la neuropatía autonómica cardiovascular y las enfermedades coronarias¹⁷⁴⁻¹⁷⁵.

Consideramos que nuestra investigación constituye un acercamiento a uno de los objetivos más ambiciosos que persigue la cardiología de nuestros tiempos: identificar de forma no invasiva la estructura normal y las modificaciones patológicas que se producen en el tejido miocárdico, detectando en este caso una entidad silenciosa y mortal como es la CMD, en sus estadios más precoces.

El real significado de estos hallazgos todavía se encuentra bajo un intenso debate. Una de las hipótesis existentes podría ser la consideración de que estas alteraciones precoces del miocardio diabético, sean un índice temprano de CMD probablemente relacionadas con el depósito de colágeno.

CONCLUSIONES:

- Nuestros resultados indican que existe una reducción de la magnitud de la variación cíclica en septum y pared posterior, lo que se relaciona con la presencia de disfunción diastólica, siendo la caracterización tisular una prueba más sensible que el Doppler pulsado para detectar anomalías precoces del miocardio diabético en pacientes asintomáticos.
- La disfunción autonómica del corazón de pacientes con diabetes se asoció con alteraciones del tejido miocárdico, expresada por una reducción de la VCRDI.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

V. Discusión general

Con formato: Centrado,
Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas,
Numerado + Nivel: 1 + Estilo
de numeración: I, II, III, ... +
Iniciar en: 5 + Alineación:
Derecha + Alineación: 27 pto
+ Tabulación después de: 36
pto + Sangría: 36 pto

V. DISCUSIÓN GENERAL

En la última década se ha ofrecido suficiente evidencia sobre la posibilidad de reducir el riesgo cardiovascular en personas con diabetes¹⁷⁶. En esta enfermedad confluyen una serie de factores de riesgo vascular que determinan un modelo, en humanos, de aterosclerosis acelerada, por lo que la detección precoz del daño vascular se ha convertido en un objetivo primario de la práctica clínica, con la intención de prevenir o retrasar el debut de las manifestaciones clínicas, secundaria a eventos cardiovasculares y a complicaciones microvasculares, que causan un número importante de incapacidad y muerte en este grupo de pacientes.

Varios han sido los marcadores de lesión aterosclerótica que se han estudiado en los últimos años, como son:

- ❖ Albuminuria, desde el rango de microalbuminuria¹⁷⁷⁻¹⁷⁸.
- ❖ Engrosamiento del complejo íntima media a nivel carotídeo.
- ❖ Índice de presiones brazo-pierna¹⁷⁹.
- ❖ Disfunción diastólica¹⁸⁰.
- ❖ Proteína C reactiva de alta sensibilidad¹⁸¹.
- ❖ Factores de la coagulación.
- ❖ Cuantificación del calcio a nivel de las arterias coronarias por tomografía axial computarizada (TAC)¹⁸².
- ❖ Coronariografía no invasiva por TAC¹⁸³.

En nuestro hospital se han venido introduciendo sistemáticamente métodos de diagnóstico de probada utilidad en la detección de alteraciones precoces de disfunción vasculoaterosclerótica en población de riesgo, lo que ha permitido aplicar estos estudios a la evaluación de pacientes sin síntomas derivados de las complicaciones crónicas de la diabetes, y de esta suerte poder evaluar el impacto de los mismos en la identificación de pacientes candidatos a medidas de intervención intensivas que intenten reducir el

peligro de enfermedad cardiovascular, lo cual justifica el tratamiento sobre múltiples factores de riesgo, como ha sido demostrado en el estudio de Steno¹⁸⁴.

El primer marcador de daño vascular que tuvimos la oportunidad de estudiar fue la albuminuria, desde el rango de microalbuminuria (MA). Después de reconocerse el valor de la MA como predictor de daño a nivel renal se comenzaron a obtener evidencias de su valor como marcador de afectación macrovascular. Actualmente se acepta a este parámetro como uno de los signos más tempranos del inicio de la vasculopatía sistémica asociada al daño de corazón, cerebro y riñón, lo que justifica la implantación de medidas de control más intensivo sobre la tensión arterial, los lípidos y la glucemia¹⁸⁵.

Aunque se reporta que entre el 20-40% de los pacientes con esta alteración evolucionarán hacia la insuficiencia renal crónica terminal, si no se trata adecuadamente, este porcentaje puede ser mayor si tenemos en cuenta que muchos de ellos morirán primero por infarto del miocardio o accidentes cerebrovasculares¹⁸⁶. Estos conceptos justifican la indicación de drogas con probado efecto vasculoprotector, como se ha reportado recientemente con el uso de los antagonistas del receptor de la angiotensina II durante el estudio LIFE¹⁸⁷, lo que fue más pronunciado en pacientes con diabetes¹⁸⁸.

En el estudio que se muestra al inicio de este trabajo se encontró una tendencia a la asociación de la microalbuminuria con un mayor grosor del complejo íntima media de las arterias carótidas, lo que también se asoció con otros factores de riesgo cardiovascular, como fueron la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la hiperfibrinogenemia. Este hecho puede estar reflejando el valor de la excreción urinaria de albúmina, desde el rango de microalbuminuria, como marcador de daño macrovascular y de la endotelopatía que acompaña al estado diabético, donde confluyen una constelación de factores de riesgo vascular de reconocido impacto en la morbilidad de la población cubana y mundial¹⁸⁹.

En nuestra opinión, la posibilidad de contar con este marcador de riesgo de eventos vasculares se justifica sobre la base de múltiples evidencias sobre la utilidad de aplicarlo en la selección de pacientes que requieren de medidas de intervención orientadas a reducir las complicaciones microvasculares y macrovasculares¹⁹⁰⁻¹⁹¹.

Así mismo, la valoración del territorio carotídeo, con la intención de evaluar el proceso de aterosclerosis, también ha sido motivo de innumerables publicaciones¹⁹². La posibilidad actual de “acceder” a este territorio a través de técnicas no invasivas ha permitido investigar la posible relación de la aterosclerosis con algunos de los factores de riesgo cardiovascular, como es la hiperglucemia de ayuno y postprandial, lo que fue motivo del segundo estudio que aquí presentamos.

La hiperglucemia ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente del daño macrovascular¹⁹³⁻¹⁹⁴. Recientemente, el DCCT/EDIC demostró que el control intensivo de la glucemia puede disminuir el desarrollo del proceso de aterosclerosis a nivel carotídeo¹⁹⁵. En estos momentos se mantiene la controversia de si la diabetes constituye, de forma independiente, un equivalente de riesgo cardiovascular para todas las poblaciones, o solo cuando se asocia a otros factores de riesgo aterosclerótico¹⁹⁶⁻¹⁹⁷ y nuevas evidencias del estudio Whitehall soportan el valor de la glucemia de ayuno y la postprandial como un factor asociado a la mortalidad coronaria¹⁹⁸, por lo que compartimos la opinión de que el control estricto de ambos parámetros es de vital importancia a la hora de trazar estrategias de prevención del daño cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus¹⁹⁹.

Por otra parte, tenemos suficiente evidencia de la existencia de una miocardiopatía diabética, término usualmente aplicado a la presencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca sin enfermedad obstructiva de las arterias coronarias, y que ahora se define como anormalidades ventriculares sin enfermedad coronaria, incluyendo al aumento de la masa del ventrículo izquierdo y a la disfunción diastólica²⁰⁰⁻²⁰². La enfermedad muscular cardíaca diabética (EMCD) ocurre en ambos tipos de diabetes y

Con formato: Fuente:
(Predeterminado) Tahoma

esto indica que la hiperglucemia y los cambios metabólicos asociados probablemente tienen un papel clave en la patogenia de la enfermedad. Un ejemplo es el posible papel de la adiponectina en la prevención del proceso de aterosclerosis en el corazón diabético²⁰³.

Ni los estudios experimentales ni los estudios clínicos han identificado un factor único responsable de las anomalías descritas en los diferentes estadios de la EMCD. En fases tempranas de la enfermedad las alteraciones metabólicas pueden predominar pero en etapas más avanzadas, se observan cambios irreversibles en el miocardio, como son: anomalías estructurales permanentes del colágeno debido a la glucosilación no enzimática de las proteínas, aumento de la fibrosis miocárdica, compromiso de la vasculatura intramural y existencia de una neuropatía autonómica cardiovascular.

Varios estudios se han aplicado para valorar las alteraciones precoces de la estructura cardiaca en personas con diabetes. La ultrasonografía y la resonancia magnética han permitido detectar disfunción diastólica y engrosamiento de la masa miocárdica en estos pacientes y correlacionarlos con la presencia de alteraciones precoces de las arterias coronarias epicárdicas, evaluadas por tomografía axial computarizada²⁰⁴.

Con la introducción en nuestro centro de la técnica de caracterización tisular del miocardio hemos tenido la posibilidad de aplicar, por primera vez en nuestro país, este método diagnóstico a la detección temprana de alteraciones metabólicas y funcionales de los pacientes con diabetes mellitus, lo cual no ha sido suficientemente reportado en la literatura previa por tratarse de una herramienta de reciente incorporación a la investigación clínica.

Las alteraciones de la variación cíclica de las energías detectadas en nuestro estudio podrían reflejar el inicio de la expresión de las complicaciones microvasculares habida cuenta de que se expresó con mayor fuerza en los pacientes en los que se detectaron algunas de las complicaciones clásicas de la enfermedad y que pueden tener una

explicación a través del depósito de colágeno en el intersticio del corazón, como ya ha sido reportado previamente. Nuevamente, tanto la hiperglucemia de ayuno como la postprandial se asociaron a una reducción de las variaciones de energías entre los ciclos cardiacos, así como un descontrol glucémico sostenido, expresado en el aumento de la hemoglobina glucosilada, lo que aporta una nueva evidencia a favor de la probable relación entre la glucemia y el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes.

En el cuarto y último estudio, que se incluye en este trabajo, pudimos determinar que las alteraciones de la caracterización tisular en pacientes con diabetes complicada pueden preceder los trastornos de la función diastólica y de la fracción de eyección, que habitualmente se asumen como indicador precoz de miocardiopatía por cualquier causa. El hecho de establecer puntos de corte como valor de normalidad para los distintos grupos de pacientes estudiados puede constituir un aporte al conocimiento que se tiene alrededor de la utilidad de este indicador de daño microvascular. La asociación significativa que se encontró de este parámetro con la neuropatía autonómica cardiovascular puede ser una expresión de la microangiopatía en distintos niveles, pero no conocemos si ambos fenómenos podrían estar influidos etiológicamente entre ellos.

No obstante, a la luz de los datos que nos ofrece actualmente la angiografía por TAC no podemos asegurar que los hallazgos encontrados en este estudio sean solo dependiente de las modificaciones que en el ámbito de la microcirculación puede establecer la diabetes mellitus. Su probable relación con el daño macrovascular, en etapas subclínicas o asintomáticas, está por determinarse y podría constituir el motivo de próximas investigaciones.

Finalmente, el interés por detectar las afectaciones vasculares en este complejo síndrome clínico, con la intención de prevenir las devastadoras consecuencias del trastorno metabólico que lo acompaña, no puede hacernos olvidar que dicha detección puede y debe comenzar mucho antes, cuando existe un grupo no despreciable de enfermos que aun desconocen que padecen este problema de salud, por lo que la

identificación de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos en grupos de riesgo ha sido ampliamente recomendado como estrategia de prevención primaria de sus complicaciones²⁰⁵. Este esfuerzo debe aglutinar a los distintos niveles del sistema nacional de salud pues la diabetes mellitus es una enfermedad que aumenta su prevalencia, en el mundo y en nuestro país²⁰⁶, y afecta fundamentalmente a personas en plenitud de su vida productiva, con un impacto muy importante en su aporte social y familiar.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

- ❖ Se detectó una tendencia a la asociación entre la microalbuminuria y un aumento del grosor del complejo íntima media a nivel carotídeo de pacientes con diabetes tipo 2, sobre todo en presencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hiperfibrinogenemia, mostrando una especificidad aceptable como marcador de daño macrovascular.
- ❖ La hiperglucemia postprandial se asocia con la presencia de lesión aterosclerótica carotídea en los pacientes diabéticos tipo 2 estudiados, lo cual no ocurrió con la hiperglucemia de ayuno ni la hemoglobina glucosilada. La probabilidad de detectarse dichas lesiones fue mayor en los individuos por encima de 50 años y en fumadores.
- ❖ El descontrol glucémico, expresado por hiperglucemia de ayuno, aumento de la hemoglobina glucosilada y de hiperglucemia postprandial, se asoció a alteraciones de la caracterización tisular del miocardio, lo cual fue más evidente en el caso del último parámetro y de un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.
- ❖ Existen alteraciones de la caracterización tisular en pacientes diabéticos, sobre todo, asociado a complicaciones microvasculares y a disfunción diastólica, siendo una prueba más sensible que el Doppler pulsado para detectar anomalías precoces del miocardio diabético en pacientes asintomáticos.
- ❖ La disfunción autonómica del corazón, de pacientes con diabetes, se asocia con alteraciones ecocardiográficas tempranas del tejido miocárdico, detectadas por caracterización tisular.

VII. Recomendaciones

VII. RECOMENDACIONES

- Sistematizar la determinación de la microalbuminuria en pacientes con diabetes mellitus, con control glucémico adecuado, como marcador de daño carotídeo, sobre los que deben intensificarse las medidas de prevención de accidentes cardiovasculares, sobre todo, cuando se asocian otros factores de riesgo ateroscleróticos.
- Intensificar las estrategias de control glucémico en pacientes con diabetes, particularizando el objetivo de reducir las cifras de glucemia postprandial por debajo de 7.8 mmol/L, con la intención de prevenir o retrasar el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares.
- Utilizar la caracterización del tejido miocárdico del paciente con diabetes como un marcador precoz de miocardiopatía, principalmente en personas con descontrol glucémico, con larga evolución de la enfermedad, o con la evidencia de alguna de las complicaciones microvasculares asociadas a esta enfermedad, aun cuando no estén presentes signos clínicos de cardiopatía isquémica.
- Evaluar el estado de la función autonómica cardiovascular, en pacientes con diabetes, por la probable repercusión que tenga en el desarrollo de la miocardiopatía diabética, así como en su manejo terapéutico.

Con formato: Centrado,
Sangría: Izquierda: 9 pto,
Derecha: -28,35 pto,
Interlineado: 1,5 líneas

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farkouh ME, Rayfield EJ, Fuster V. Diabetes and cardiovascular disease. In Hurst's the heart, V. Fuster, R.W. Alexander, R. O'Rourke. Hurst's the heart 10th ed. 2001 McGraw-Hill New York, eds; 2001. p. 2197.
2. Fuller JH. Mortality trends and causes of death in diabetic patients. Diabetes Metab 1993; 19:969.
3. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1987; 30:12331.
4. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 736-44.
5. Mogensen CE, Osterby R, Gundersen HJG: Early functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state. Diabetología 1979; 17:71.
6. King GL, Brownlee M: The cellular and molecular mechanism of diabetic complications. Endoc and Metab Clin North Am 1996; 25:255-70.
7. Licea M, Santana M, González F. Patogenia de la microangiopatía diabética. En Diabetes Mellitus: Algunos aspectos de interés. Ed. Ciencias Médicas. 1986. La Habana. p 111.
8. Elbert A. Desde la patogenia a la clínica. Rev. ALAD 2004; XII(3):98-113.
9. Murray CJ, López AD, eds. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of Mortality and Disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020 (Pamphlet) Cambridge, Mass. Harvard School of Health 1996.
10. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Colman RR. Framingham, SCORE and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30(5):1292-93.
11. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Rev 1997; 5:294-315.
12. Hee Tan M. Diabetes and Coronary heart disease. Diabetes Spectrum 1999; 12:81-3.
13. Anand MM, Fonseca VA. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Practical Diabetology 1999; 18(2):23-7.
14. Mogensen CE: Management of early nephropathy in diabetic patients. Ann. Rev Med 1995; 46:79-94.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Con formato: Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: I, II, III, ... + Iniciar en: 8 + Alineación: Derecha + Alineación: 27 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Español (España - alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 27 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: ... [128]

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Español (México)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Español (México)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

15. Bloomgarden ZT. American Diabetes association Annual Meeting 1998. Nephropathy and Retinopathy. Diabetes Care 1999; 22:640-44.

16. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T: Microalbuminuria implications for micro and macrovascular disease. Diabetes Care 1992; 15:1181-91.

17. Buchaca EF, Fernández F, Vera Y. La lesión vascular aterosclerótica en pacientes con diabetes tipo 2. Marcadores precoces. Médico Interamericano 2000; 19:513-16.

18. Mogensen CE. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness. International Diabetes Monitor 1998; 10(3):14-15.

19. Tasé JV, Buchaca EF, Licea MP, Fernández FV, Calderón RB, Rodríguez LA, Blanco JA. Captopril en el tratamiento del diabético tipo 2 con neuropatía incipiente. Rev. Asoc. Latinoamericana Diabetes 1995; 3:151.

20. Ishizaka N, Ishizaka I, Takahashi E, Unuma T, Tooda E, Nagai R, Togo, Tsukamoto K, Hashimoto H, Yamakado M. Association Between Insulin Resistance and Carotid Arteriosclerosis in Subjects With Normal Fasting Glucose and Normal Glucose Tolerante. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23(2): 295 – 301.

21. O'Leary DH, Polak JF, Kronnal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Eng J Med 1999; 340(1):14-22.

22. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997; 146:483-94.

23. Stern MP. Do non-insulin dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents? Ann Intern Med 1996; 124:110-16.

24. Pinkney JH, Coen DA, Stehower DA, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: Causes of the Insulin Resistance Syndrome. Diabetes 1997; 46 (Suppl 13):509-13.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita

Con formato: ... [129]

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: ... [130]

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

25. Wong V, Malean M, Boyages S, Cheung N. C - reactive protein levels following Acute Myocardial Infarction effect of insulin infusion and tight glycemic control. Diabetes Care 2004; 27:2971-73.

26. Budoff M, Yu D, Nasir K, Mehrota M, Chen L, Takasu J, et al. Diabetes and Progression of Coronary Calcium Under The Influence of Statin Therapy. Am Heart J. 2005; 149 (4): 695-700.

27. Di Bello V, Giampietro O, Matteucci E, et al. Ultrasonic Tissue Characterization analysis in type 1 diabetes: early index of diabetes cardiomyopathy? G. Italol 1998; 28 (10):1128-37.

28. American Diabetes Association: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1989; 12: 573-79.

29. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. N. Eng J Med 1984; 310:356-60.

30. Messet WC, Elliot TG, Hill RD, Jarett RJ, Keen H, Viberti G: Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty three year follow-up study. Kidney Int 1992; 41:836-39.

31. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA: Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Lancet 1988; 11:530-33.

32. Shimoura H, Spiro RG: Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes: decreased levels of heparin sulfato proteoglycan and laminin. Diabetes 1987; 36:374-81.

33. Dybdahl H, Ladet T: Diabetic macroangiopathy quantitative histopathological studies of the extramural coronary arteries from typo 2 diabetic patients. Diabetologia 1987; 30:882-86.

34. Tarsio JF, Reger LA, Furcht LT: Molecular mechanism in basement membrane complications of diabetes: alterations in heparin, laminin and type IV collagen association. Diabetes 1988; 37:532-39.

35. Bennet PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al: Screening and Management of microalbuminuria in patients with Diabetes Mellitus: Recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the Council on diabetes mellitus of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 1995; 25(1):107-12.

Con formato: Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 27 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto + 108 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato ... [131]

Con formato ... [132]

Con formato ... [133]

Con formato ... [134]

Con formato ... [135]

Con formato ... [136]

Con formato ... [137]

Con formato ... [138]

Con formato ... [139]

Con formato ... [140]

Con formato ... [141]

Con formato ... [142]

Con formato ... [143]

Con formato ... [144]

36. Thyssen L, Christiansen JS, Mogensen CE, Henningsen P: Cardiac hyperfunction in insulin-dependent diabetic patients developing microvascular complications. *Diabetes* 1988; 37:851-56.
37. Endelhag Y, Wiklund O, Wikstrand J: Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1404-11.
38. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B: Urinary albumin excretion in association with the intima media thickness of the carotid artery in hypertensive male with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Hypertension* 1995; 13:463-69.
39. Harati Y. Diabetes and the nervous systems. *Med Clin North Am* 1996; 25(2):325-59.
40. Abbot RD, Donative RP, Mac Mahon SW. Diabetes and the risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987; 257:949-52.
41. Hodis HN, Mack WS, Labree L, Zelzer RH, Lin C, Alien SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-69.
42. Wiley KA, Kidd JF, Harris JP, Xu ZR, Yue DK. Albuminuria is an independent predictor of carotid intima-media thickness and atherosclerosis in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18(11):1502-03.
43. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke* 1994; 25:66-73.
44. Gall MA, Rossing D, Skoh D, Damsbo P, Vaag A, Bech K. Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34:655-61.
45. Gatling W, Knight C, Mullec MA, Hill RD. Microalbuminuria in diabetes: a population study of the prevalence and assessment of three screening tests. *Diabetic Med* 1998; 5:343-47.
46. Damsgaard EM, Mogensen CE. Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patient and controls. *Diabetic Med* 1986; 3:430-35.
47. Alzaid AA. Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview. *Diabetes Care* 1996; 19(1):42-6.
48. Parving HH, Gall MA, Scott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F. Prevalence and causes of albuminuria in non insulin-dependent diabetic patients. *Kidney International* 1992; 41:758-62.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

49. Dybdahl H, Ledet T. Diabetic macroangiopathy. Qualitative histopathological studies of the extramural coronary arteries from type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1987, 30:882-86.
50. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnson K, Jensen T, Kofoed-Enelvosén A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32:219-26.
51. Fitzgerald AP, Jarret RJ. Are conventional risk factors for mortality relevant in type 2 diabetes? *Diabetic Med* 1991, 8:475-80.
52. Niskanen L, Vusitupa M, Sarlund H, Siitonen O, Voutilainen E, Penttilä I: Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33:237-43.
53. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widen E, Groop PH, Erickson J. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetología* 1993, 36: 642-47.
54. Jones SL, Close CF, Mahock MB, Jarret RJ, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 1998; 298:487-90.
55. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parvin HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-09.
56. Klein R, Klein Bek, Moss SE: Prevalence of microalbuminuria in older-onset diabetes. *Diabetes Care* 1993, 16:1325-29.
57. Patrick AW, Leslie PJ, Clark BF, Frier BM. The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. *Diabetic Med* 1990; 7: 902-08.
58. Arauz-Pacheco C, Rasking P. Hypertension in diabetes. *Endocrinology and Metabolism clinics of North Am* 1996, 25(2): 401-23.
59. Howard BM. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613.
60. Lewis GF, Steiner G. Hypertriglyceridemia and its metabolic consequences as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metabolism Reviews* 1996; 12(1):37-56.

61. Dunn FL. Management of hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1992; 21(2): 423-26.
62. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and over nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314(15): 129-34.
63. Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, Falez G, Muggeo M. Intimal-medial thickness of carotid artery in non diabetic and NIDDM patients. Relationships with insulin resistance. *Diabetes Care* 1997; 20: 627-31.
64. Allawi J. Cardiovascular manifestations and complications of diabetes mellitus. Salmast and Strano (eds). *Angiology in Practice* 1996; 419-430.
65. Meade TW, Bloom AI, Thomas DP. *Haemostasis and Thrombosis* (eds), (2nd Ed). Churchill Livingstone 1987; 697-720.
66. Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1998; 31: 142-45.
67. Geiss LS, Herman WH, Smith PH: Mortality in non-insulin-dependent diabetes. En: *Diabetes in America*. 2da ed. Washington DC, US. Govt. Printing Office, 1995, p 233-57.
68. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factors intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
69. Barret-Connor E: Does hyperglycemia really cause Coronary Heart Disease? *Diabetes Care* 1997; 20: 1620-23.
70. Haller H: Postprandial glucose and vascular disease. *Diabetes Medicine* 1997; Suppl 3:50-6.
71. King GL, Brownlee M: The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. En: *Endocrinology and metabolism. Clinics of North America* 1998, p257-64.
72. Lefèbvre PJ, Scheen AJ: The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetes Medicine* 1998; Suppl 4: 563-68.
73. Gerstein HC: Fasting versus postload glucose levels. Why the controversy? *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1855-57.
74. Haffner SM: The importance of hyperglycemia in the non fasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocrinology Review* 1998; 19: 583-92.

Con formato: Normal, Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 18 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Inglés (Reino Unido)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 27 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

75. Perry RC, Baron AD: Impaired Glucose Tolerance: Why is not a disease? Diabetes Care 1999; 22: 883-85. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

76. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K A: Impaired Glucose Tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: The Fumagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999; 22: 920-24. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

77. Mitchell JR, Schawtz CJ: Relationship between arterial diseases at different sites. British Medical Journal 1962; 1: 1293-301. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

78. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Nicolaidis A, Sheridan D, Ekeles R, Shaper AG: Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score. Internal Medicine 1994; 235: 431-33. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

79. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaidis AN: The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. European Heart 1994; 15: 781-85. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

80. Crouse JR 3d, craven TE, Hagaman AP, Bond MG: Association of coronary disease with segment-specific intimal-media thickening of the extracranial carotid artery. Circulation 1995; 92: 1141-47. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

81. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer H, Liu CH, Azen P: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Annals of Internal Medicine 1998; 128: 262-69. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

82. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kubota M, Kajimoto Y, Kamada T: Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. Diabetologia 1995; 38: 585-91. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

83. Levobitz HE: Alpha-glucosidase inhibitors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1997; 26: 539-51. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

84. Beks PH, Mackaay AJ, Bouter JM, Heine RJ: Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. Diabetologia 1997; 40: 290-98. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

85. Avignon A, Raduceanu A, Monnier L: Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. Diabetes Care 1997; 20: 1822-26. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

86. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long term complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New Engl Journal of Medicine* 1993; 329: 977-86. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

87. Bloomgarden ZT: The 32 Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1198-201. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

88. UKPDS Study 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: 837-53. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

89. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1339-446. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

90. Consenso sobre prevención, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes* 1998; 1: 11.

91. The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 7: 1183-97. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

92. American Diabetes Association: Consensus development conference on diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1551-58. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

93. Chimowitz M, Weiss D, Cohen S, Starling M, Hobson R: Cardiac prognosis of patients with carotid stenosis and no history of coronary artery disease: Veterans Affairs Cooperative Study Group 167. *Stroke* 1994; 25: 759-65. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

94. Chambers B, Norris J: Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 860-65. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

95. Chambles L, Heiss G, Folsom A, Rosamond W, Szklo M, Sharrett A, Clegg L: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American Journal of Epidemiology* 1997; 146: 483-94. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

96. O'Brien T, Nguyen T, Zimmerman B: Hyperlipidemia and Diabetes Mellitus. *Mayo Clinic Proc* 1998; 73: 969-76. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Francés (Francia)

97. Lewis G, Steiner G: Hypertriglyceridemia and its metabolic consequences as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes/ Metabolism Reviews* 1996; 12: 37-56. **Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

98. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson T: Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: The Baltimore Coronary Observational Long Term Study. American College of Cardiology 1998; 31: 1252-57. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

99. Haffner S, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage P, Saad M: Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 1999; 22: 562-68. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

100. Patsch J, Miesenbock G, Hopeferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn J, Gotto A Patsch W: Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease studies in the postprandial state. Arterioscler Thromb 1992; 12: 1336-45. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

101. Teno S, Uto Y, Nagashima H, Endoh Y, Iwamoto Y, Omori Y, Takizawa T: Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 1401-06. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

102. Potron G, Nguyen P, Pignon B: Fibrinogen, arterial risk factor. Clinical Hemorheology 1994; 14: 736-67. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

103. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamlet J: Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. J Diabetes Care 1997; 20: 163-69. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

104. Barzilay JI, Spiekerman CF, Kuller LH, Burke GL, Bittner V, Gottdiener JS et al: Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders. The cardiovascular heart study. Diabetes Care 2001; 24 (7): 1233-39. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

105. Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, Pyörälä M, Forhan A, Eschge E: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-age men. 20 years follow up in the Whitehall Study, the Paris prospective Study and the Helsinki Study. Diabetes Care 1998; 21: 360-67. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

106. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP: Effects of Diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1998; 21: 1167-72. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

107. Lebovitz H: Goals of treatment. En: Therapy for Diabetes Mellitus and related disorders. American Diabetes Association 1998; p 1-4.

108. Jovanovic L: Rational for prevention and treatment of postprandial glucose-mediated toxicity. Endocrinologist 1999; 9: 87-92. Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

<p>109. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Kosugui K, Shimizu Y, Kawamori R, Hori M: Carotid Intima-Media Thickness in Japanese type 2 diabetic subjects. Diabetes care 2000; 23: 1310-15.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>110. Vegt F, Dekker J, Ruhé H, Stehouwer C, Nijpels G, Bouter L, Heine R: Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: The Hoorn Study. Diabetologia 1999; 42: 926-31.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>111. Hanefeld M, Fisher S, Schmedel H et al: The DIS Group. Risk factors for Myocardial Infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. J Diabetologia 1996; 39: 1577-83.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>112. Bonora E, Kiechl F, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna C, Muggeo M, Willeit J: Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. Diabetologia 2000; 43: 156-64.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>113. Wagenknecht L, D'Agostino, Haffner S, Savage P, Rewers M: Impaired Glucose Tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 1998; 21: 1812-18.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>114. Saydah S.H., Miret M., Sung J., Varas C. Gause D., Brancati F. L.: Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. Diabetes Care 2001; 24(8): 1397-402.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>115. Bloomgarden ZT: European Association for the study of Diabetes annual meeting, 2000. Pathogenesis of type 2 diabetes, vascular disease and neuropathy. Diabetes Care 2001; 24(6):1115-19.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>116. Golberg R. Risk factor modification for cardiac disease. Cardiovascular disease in diabetic patients. Med Clin North Am 2000; 84:81-9.</p>	<p>Con formato: Texto independiente, Izquierda, Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 27 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto</p>
<p>117. Thanigaraj S, Pérez JE. Detection and diagnosis of heart disease in diabetic and prediabetic subjects. En: Burton E. Sobel, David.J Schneider. Medical Management of Diabetes and Heart Disease. 1ra ed. Marcel Decker, Inc. New York; 2001:100-12.</p>	<p>Con formato ... [145]</p>
<p>118. Batista ME, Licea MP. Corazón y diabetes mellitus. Enfermedad muscular cardíaca diabética. Endocrinología y Nutrición 1999; 46 (1):43-56.</p>	<p>Con formato ... [146]</p>
<p>119. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? Diabetes Care 1995; 18 (5):708-14.</p>	<p>Con formato ... [147]</p>
<p>120. Bell DSH. Diabetic Cardiomyopathy. Diabetes Care; 2003; 26(10): 2949-51.</p>	<p>Con formato ... [148]</p>
	<p>Con formato ... [149]</p>
	<p>Con formato ... [150]</p>
	<p>Con formato ... [151]</p>
	<p>Con formato ... [152]</p>
	<p>Con formato ... [153]</p>
	<p>Con formato ... [154]</p>
	<p>Con formato ... [155]</p>
	<p>Con formato ... [156]</p>

121. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and Idiopathic Cardiomyopathy: A nationwide case-control study. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26(10): 2791 – 95.	Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt
122. Segovia E; Pérez JE. Caracterización tisular miocárdica por ultrasonidos: Backscatter. <i>Rev Española de Cardiología</i> 1999; 52:708-15.	Con formato: Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 9 pto, Lista con tabulaciones + 27 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto
123. Di Bello V, Giampietro O, Matteucci E, et al: Ultrasonic Videodensitometric analysis in type 1 diabetic myocardium. <i>Coron Artery Dis</i> 1996; 7:895-901.	
124. Di Bello V, Talarico L, Picano E, Di Muro C, Landini L, Patterni M, et al: Increased ecodensity of myocardial wall in the diabetic heart and ultrasound tissue characterization study. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1995; 25:1408-15.	
125. Pérez JE, McGill JB, Santiago JV, Schechtman KB, Waggoner AD, Miller JG, Sobel BE. Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease. <i>J Am Cardiol</i> 1992; 19 (6):1154-62.	Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva
126. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 38). <i>BMJ</i> , 1998; 317:703-13.	Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt
127. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Care</i> 2001; 24 (Suppl 1):S33-S43.	Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt
128. Frank QN. Comparison of percent total GHb with percent Hba1c in people with and without known diabetes. <i>Diabetes care</i> 1998; 21 (9):1475-80.	Con formato ... [157]
129. Bodor GS, Little RR, Brown W, Golstein DE, Nahm MH. Standarization of glycohemoglobin determinations in the clinical laboratory: three years of experience. <i>Clinical Chem</i> 1998; 28:2414-18.	Con formato ... [158]
130. Finch-Johnston AE, Gussak HM, Mobley J, Holland MR, Petrovic O, Pérez JE, Miller JG. Cyclic variation of integrated backscatter: dependence of time delay on the ecocardiographic view used and the myocardial segment analyzed. <i>J Am Soc Echocardiogr</i> 2000; 13:9-17.	Con formato ... [159]
131. Cai L, Kang YJ. Oxidative stress and diabetic cardiomiopathy: a brief review. <i>Cardiovascular Toxicol</i> 2001; 1 (3): 181-93.	Con formato ... [160]
132. Codinach HP, Freixa PR. Diabetic cardiomiopathy: concept, heart function, and pathogenesis. <i>Ann Med Interna</i> 2002; 19 (6):313-20.	Con formato ... [161]
133. Paredes MP. Caracterización tisular mediante ultrasonidos. <i>Rev Esp Cardiol</i> 1995; 16:32-8.	Con formato ... [162]
	Con formato ... [163]
	Con formato ... [164]
	Con formato ... [165]
	Con formato ... [166]
	Con formato ... [167]
	Con formato ... [168]
	Con formato ... [169]
	Con formato ... [170]
	Con formato ... [171]
	Con formato ... [172]
	Con formato ... [173]
	Con formato ... [174]
	Con formato ... [175]
	Con formato ... [176]
	Con formato ... [177]
	Con formato ... [178]

134. Segovia E, Yee RR, Holland MR, Wallace KD, Millar G. Digital echocardiography preserves tissue acoustic parameters. Analysis of fundamental and harmonic imaging. <i>J Am Soc Echocardiogr</i> 1998; 11:549.	Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva
135. Monteagudo PT, Moises VA, Kohlman O, Ribeiro AB, Lima VC, Zanella MT. Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction insulin-dependent diabetic patients. <i>Clin Cardiol</i> 2000; 23:371-75.	Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Portugués (Brasil)
136. Fernández FA, Cabrera R, Hernández A. Cardiomiopatía en diabetes mellitus. <i>Med Clin (Barc)</i> 2000; 115 (1):27-35.	Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva
137. Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, Yoshio H, Ino H, Takeda R, Okada Y, Nakanishi I. Collagen remodelling in myocardium of patients with diabetes. <i>J Clin Pathol</i> 1998; 46 (1):32-6.	Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt
138. Brownlee MB, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. <i>N England J Med</i> 1998; 318: 1315-21.	Con formato Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt
139. Beisswenger P, Howell S, O'Dell R, Word M, Touchette A, Szwegold B: alfa dicarbonyls increase in the postprandial period and reflect the degree of hyperglycemia. <i>Diabetes Care</i> 2001; 24: 726-32.	Con formato ... [179]
140. Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M: Postchallenge plasma glucose an glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. <i>Diabetes Care</i> 2000; 23:1830-34.	Con formato ... [180]
141. Saydah S, Miret M, SPNG J, Varas C, Gause D, Brancati F: Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of US. Adults. <i>Diabetes Care</i> 2001; 24: 1397-402.	Con formato ... [181]
142. The DECODE Study Group on Behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26:688-96.	Con formato ... [182]
143. Orchard T, Olson J, Erbey J, Williams K, Forrest K Y, Zinder LS, Ellis D, Becker D: Insulin Resistance-Related Factors, but not Glycaemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26: 1374-79.	Con formato ... [183]
144. Naito J, Masuyama Y, Mano T, Yamamoto K, Doi Y, Kondo H, et al. Influence of preload, afterload, and contractility on myocardial ultrasonic backscatter. <i>Ultrasound Med Biol</i> 1996; 22:305-12.	Con formato ... [184]
	Con formato ... [185]
	Con formato ... [186]
	Con formato ... [187]
	Con formato ... [188]
	Con formato ... [189]
	Con formato ... [190]
	Con formato ... [191]
	Con formato ... [192]
	Con formato ... [193]
	Con formato ... [194]
	Con formato ... [195]
	Con formato ... [196]
	Con formato ... [197]
	Con formato ... [198]
	Con formato ... [199]
	Con formato ... [200]
	Con formato ... [201]
	Con formato ... [202]
	Con formato ... [203]
	Con formato ... [204]
	Con formato ... [205]

<p>145. Gerstein H, Anand S, Long Yi QQ, Vuksan V, Lonn E, Teo K, et al. The relationship between dysglycemia and atherosclerosis in South Asian, Chinese, and European individuals in Canada. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26: 144-49.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>146. Sniderman A, Michel C, Racine. Heart disease in patients with diabetes mellitus. <i>J Clin Epidemiol</i> 1992; 45:1357-70.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>147. Wagner RF, Wear KA, Pérez JE, Megill JB, Schechtman KB, Miller JG. Quantitative assessment of myocardial ultrasound tissue characterization through receiver operating characteristics analysis of bayesian classifiers. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1995; 25 (7):1706-11.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva</p>
<p>148. Naito J, Koretsune Y, Shuta R, Yoshida J, et al. Transmural heterogeneity of myocardial</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>integrated backscatter in diabetic patients without over cardiac disease. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2001; 52 (1):11-20.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>149. Pérez JE, E Miller, and Holland MR. Ultrasonic tissue characterization: integrated</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>backscatter imaging for detecting myocardial structural properties and on line quantization of cardiac function. <i>J Am Cardiac Imag</i> 1994; 8 (2):106.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>150. Le Winter MM. Diabetic cardiomiopathy: an overview. <i>Coron Artery Dis</i> 1996; 7:95-8.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>151. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JRTC, Van Domburg RT, Schinkel AFL, Vourvouri EC, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26: 1074-78.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>152. Bigi R, Desideri A, Cortigiani L, Bax J, Celegon L, Fiorentini C. Stress echocardiography for</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva</p>
<p>risk stratification of diabetic patients with known or suspected coronary artery disease. <i>Diabetes Care</i> 2001; 24:1596-601.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>153. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease: executive summary. The</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for the Study of Diabetes (EASD). <i>Eur Heart J</i> 2007; 28(1): 88-136.</p>	<p>Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva</p>
<p>154. Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> 2000; 16:125-32.</p>	<p>Con formato Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>155. Grayburn PA, Weiss JL, Hack TC, Klodas E, Raichlen JS, Vannan MA, Klein AL, Kitzman DW,</p>	<p>Con formato Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>
<p>Chrysant SG, Cohen JL, Abrahamson D, Foster E, Perez JE, Aurigemma GP, Panza JA, Picard MH, Byrd BF, Segar DS, Jacobson SA, Sahn DJ, DeMaria AN. Phase III multicenter trial comparing the efficacy of 2% dodecafluoropentane emulsion (EchoGen) and sonicated</p>	<p>Con formato Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt</p>

5% human albumin (Albunex) as ultrasound contrast agents in patients with suboptimal echocardiograms. *J. Am. Coll. Cardiol.*, Jul 1998; 32: 230 - 36.

156. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Ender EL, Smit JWA, Bax JJ, Romijn JA, Roos A, Radder JK. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(2): 328 – 35.

157. Poirier O, Garneau C, Marois L, Jobin JF, Dumesnil JG. Impact of diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in type 2 diabetic patients without over cardiac disease. *Med Sci Sports Exercise Med* 1999; 31:S361.

158. Poirier O, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Jobin JF, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:5-10.

159. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:1553-79.

160. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1):S33-S43.

161. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA: Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527–33.

162. Ho KK, Pinski JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of the heart failure: The Framingham study. *J Am Cardiol* 1993; 22:6-13.

163. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL: New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865–75.

164. Fernández AF, Cabrera R, Hernández A, Resquejo R, Rueda A, Fernández FZ, Beato JL. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53(5):603-10.

165. Finch-Johnston AE, Gussak HM, Mobley J, Holland MR, Petrovic O, Pérez JE, Miller JG. Cyclic variation of integrated backscatter: dependence of time delay on the echocardiography view used and the myocardial segment analyzed. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:9-17.

166. Sniderman A, Michel C, Racine. Heart disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1357-70.

Con formato: Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 9 pto, Lista con tabulaciones + 27 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Inglés (Reino Unido)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Con formato ... [208]

Con formato ... [209]

Con formato ... [210]

Con formato ... [211]

Con formato ... [212]

Con formato ... [213]

Con formato ... [214]

Con formato ... [215]

Con formato ... [216]

Con formato ... [217]

Con formato ... [218]

Con formato ... [219]

Con formato ... [220]

Con formato ... [221]

Con formato ... [222]

Con formato ... [223]

Con formato ... [224]

Con formato ... [225]

Con formato ... [226]

Con formato ... [227]

Con formato ... [228]

Con formato ... [229]

Con formato ... [230]

Con formato ... [231]

167. Zeigler D: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1992, 6:49–57.
168. Vinik A, Freeman R, Erbas T: Diabetic Autonomic Neuropathy. *Semin Neurol* 2003, 23 (4): 365-72.
169. Vera Fernández Y, Buchaca Faxas E, Castro A, Prohías J, Rodríguez Amador L, Hdez N. Caracterización tisular miocárdica por ultrasonido y neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes* 2005; 13(4): 52.
170. Vinik A, Maser R, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. Technical Review. *Diabetes Care* 2003, 26:1553-79.
171. Low P, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking T, Weigand S, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck PJ. Autonomic Symptoms and Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 2004, 27: 2942-47.
172. Moran A, Palmas W, Field L, Bhattarai J, Schwartz JE, Weinstock RS, Shea S: Cardiovascular Autonomic Neuropathy Is Associated With Microalbuminuria in Older Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27:972-77.
173. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998, 339:229–34.
174. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD: Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2001, 24:1793–98.
175. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, Lee YS, Weih MJ, Hsiao LC, Lin SH, Ho LT: Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001, 18:268–73.
176. McCallum RW, Fisher M. From 4S to FIELD and PROactive: 10 years of CV Trials in People with Diabetes *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2005; 5(4):218-25.

177. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. The Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–82.
178. Yuyun MF, Adler AI, Wareham NJ: What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:271–76.
179. Wild S, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG: Low Ankle-Brachial Pressure Index Predicts Increased Risk of Cardiovascular Disease Independent of the Metabolic Syndrome and Conventional Cardiovascular Risk Factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 2006; 29:637-42.
180. Young LH: Diastolic Function and Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2081-83.
181. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P: C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J* 2003; 145:1094–101.
182. Budoff MJ, Yu D, Nasir K, Mehrotra R, Chen L, Takasu J, Agrawal N, Liu ST, Blumenthal RS. Diabetes and Progression of Coronary Calcium under the Influence of Statin Therapy *Am Heart J*. 2005; 149 (4): 695-700.
183. Lawler LP, Pannu HK, Fishman EK. MDCT Evaluation of the Coronary Arteries, 2004: How We Do It-Data Acquisition, Postprocessing, Display, and Interpretation *Am J Roentgenol*. 2005; 184 (5): 1402-12.
184. Gaede P, Pernille V, Larsen N et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in patients with Type 2 Diabetes (Steno-2). *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.
185. Weir MW. Microalbuminuria in type 2 diabetics: An important, overlooked cardiovascular risk factor. *J Clin Hypertens* 2004; 6(3):134-43.
186. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005; 28(suppl 1):S4-S36.
187. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y, the LIFE Substudy: Does albuminuria predict

cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension and left ventricular hypertrophy? A LIFE Substudy. *J Hypertens* 2004; 22:1805–11.

188. Ibsen H, Olsen MO, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does Albuminuria Predict Cardiovascular Outcomes on Treatment With Losartan Versus Atenolol in Patients With Diabetes, Hypertension, and Left Ventricular Hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; 29:595-600.
189. Sasso FC, Nicola L, Carbonara O, Nasti R, Minutolo R, Salvatore T, et al. Cardiovascular risk factor and disease management in type 2 diabetes patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006; 29:498-503.
190. Lehnert H, Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. Regression of microalbuminuria in type 2 diabetics after switch to irbesartan treatment. An observational Study in 38016 patients in primary care. *Clin Drug Invest* 2004; 24(4):217-25.
191. Remuzzi G, Weening JJ. Albuminuria as early test for vascular disease. *Lancet* 2005; 365(9459):556-57.
192. Fernández-Brito J, Falcón L, Castillo J, Guski H, Affeld K: Atherosclerosis de las carótidas: estudio patomorfológico y morfométrico utilizando el sistema aterométrico. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 1998; 17: 143-51.
193. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW. Glycemic Control, Atherosclerosis, and Risk Factors for Cardiovascular Disease in Individuals with Diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities study *Diabetes Care* 2005; 28:1965-73.
194. Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications. Is It Time to Treat? *Diabetes* 2005; 54(1):1-7.
195. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Eng J Med* 2005; 353 (25):2643-53.
196. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, Ratner RE, Resnick HE, Devereux RB. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006; 29(2):391-97.

Con formato: Sangría 2 de t. independiente, Sangría Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 27 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto

197. Grundy SM. Diabetes and coronary risk equivalence: what does it mean? *Diabetes Care* 2006; 29(2):457-60.
198. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall study. *Diabetes care* 2006; 29:26-31.
199. Lara Molina E, Buchaca E, Rodríguez L, Valdés M. Asociación de hiperglucemia postprandial y lesión aterosclerótica carotídea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev. Asoc. Latinoam. Diabetes* 2003, XI (2):69-78.
200. Bell DS: Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2433-41.
201. Henry RM, Kamp O, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, van Eijck R, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD: Left ventricular mass increases with deteriorating glucose tolerance, especially in women: independence of increased arterial stiffness or decreased flow-mediated dilation: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2004; 27:522-29.
202. Piccini JP, Klein L, Gheorghiade M, Bonow RO: New insights into diastolic heart failure: role of diabetes mellitus. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl. 5A):64S-75S.
203. Furuhashi M, Ura N, Moniwa N, Shinshi Y, Kousu H, Nishihara M, et al. Possible impairment of transcardiac utilization of adiponectin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2217-21.
204. Bertoni AG, Goff DC, D'Agostino RB, Liu K, Hundley WG, Lima JA, Polak JF, Saad MF, Szklo M, Tracy RP, Siscovick DS. Diabetic Cardiomyopathy and Subclinical Cardiovascular Disease The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Diabetes Care* 2006; 29:588-94.
205. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29:S4-42.
206. Buchaca EF, Suárez del Villar Y, Rodríguez L, Roselló N, Bermúdez S, Alonso C, Valdés M. Insulin resistance and prediabetes within population at risk. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007, 4(1):S102.

IX. BIBLIOGRAFIA DEL AUTOR RELACIONADA CON LA TESIS

IX. BIBLIOGRAFIA DEL AUTOR RELACIONADA CON LA TESIS

- Tasé JV, Buchaca EF, Licea MP, Fernández FV, Calderón RB, Rodríguez LA, Blanco JA. Captopril en el tratamiento del diabético tipo 2 con nefropatía incipiente. Rev. Asoc. Latinoamericana Diabetes 1995; 3(2):151
- Lara E, Buchaca E, Valdés M., López C., Blanco J., Del Valle Z., Calderón R., González F., Rodríguez L., Jiménez R. Hiperglucemia Postprandial y daño carotídeo en diabéticos tipo 2. Rev. Cubana Endoc. 1999, 10:23. R-12.
- Buchaca EF, Fernández F, Vera Y. La lesión vascular aterosclerótica en pacientes con diabetes tipo 2. Marcadores precoces. Médico Interamericano 2000; 19(11):513-16
- Lara Molina E, Buchaca E, Rodríguez L, Valdés M. Asociación de hiperglucemia postprandial y lesión aterosclerótica carotídea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Rev. Asoc. Latinoam Diabetes 2003, XI (2):69-78.
- Vera Fernández Y, Buchaca Faxas E, Castro A, Prohías J, Rodríguez Amador L, Hdez N. Caracterización tisular miocárdica por ultrasonido y neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. Rev. Asoc. Latinoam Diabetes 2005; 13(4): 52.
- Buchaca EF, Suárez del Villar Y, Rdguez L, Roselló N, Bermúdez S, Alonso C, Valdés M. Insulin resistance and prediabetes within population at risk. Diabetes and Vascular Disease Research 2007, 4(1):S102.

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Español (España - alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Español (España - alfab. internacional)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Español (España - alfab. internacional)

Anexo 1

PROTOCOLO DE ESTUDIOS DE NEUROCONDUCCIÓN NERVIOSA MOTORA (CNM) Hospital Hermanos Ameijeiras

Consideraciones preliminares

Se trata de estudios en los cuales resultan imprescindibles alcanzar y mantener un nivel de estandarización elevado.

Objetivos

- Garantizar la realización óptima de estos estudios y la obtención de resultados con valor diagnóstico.

Responsabilidad

- Ejecutados por los técnicos con la supervisión de un médico especialista.
- Informados por un médico especialista.
- Controlados por el Jefe de Servicio.

Materiales y equipos

Equipos

- Electrodo de registro, de tierra y de estimulación
- Estimulador eléctrico
- Pasta conductora, alcohol, acetona, gasa, esparadrapo
- Impresora y su papel.

Orientaciones

- Pueden ser realizados con electrodos de aguja o electrodos de superficie, siendo preferible utilizar los de superficie ya que es posible obtener, además, información sobre el número de unidades motoras subyacentes en el músculo desde el cual se realiza el estudio de CNM.
- El electrodo de registro se coloca sobre el punto motor donde el nervio entra al músculo y debe ser recordado que la medida que se obtiene en este punto es la referente a la velocidad de conducción nerviosa motora máxima.
- El tamaño de la onda **m** (potencial de acción muscular compuesto evocado) debe ser maximizado buscando la mejor posición del electrodo de registro y asegurando que se esté realizando una estimulación supramaximal.
- La distancia entre los electrodos de estimulación y registro debe ser estandarizada lo más posible, en particular si se reporta la latencia distal además de la **vc**, así debemos utilizar distancias de 7 u 8 cm para los nervios cubital y mediano y de 9 cm para los nervios peroneo profundo y tibial posterior como distancias distales.
- La estimulación debe ser realizada incrementando gradualmente la cantidad de voltaje o corriente hasta que el incremento en la intensidad del estímulo aún 10-20 % más y recoger entonces la respuesta motora.
- La medición de la longitud del segmento nervioso que se esté estudiando debe seguir el curso anatómico de dicho nervio.
- Para reducir el tamaño del artefacto de estímulo debe:

- ❖ Colocar el electrodo de tierra entre los electrodos de estimulación y los de registro.
 - ❖ Asegurar que la piel entre los electrodos de estimulación, registro y tierra esté bien seca.
 - ❖ Abrir el filtro de corte a las bajas incluso hasta 2 hz o menos.
 - ❖ Incrementar tanto como sea prácticamente posible la distancia entre los electrodos de estimulación y los de registro.
 - ❖ Reducir la intensidad de estímulo tanto como sea posible sin dejar de estimular supramaximalmente.
 - ❖ Limpiar e incluso raspar adecuadamente la piel en las regiones de los electrodos de registro y de estimulación y aplicar algún gel, crema o pasta conductora en pequeñas cantidades.
 - ❖ Humedecer las puntas conductoras de electrodos de estimulación y el electrodo de tierra en solución salina.
- La temperatura del nervio y del músculo en estudio debe ser cuidadosamente controlada: la temperatura de la superficie corporal debe ser mayor de 32 grados tanto en miembros superiores como inferiores.
- Los estudios de rutina se realizarán de acuerdo a las dudas diagnósticas en cada paciente en los nervios: cubital, mediano, radial, peroneo profundo y tibial posterior y la colocación de electrodos en cada uno de ellos se realizará de acuerdo a lo descrito por Jun Kimura (Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: principles and practice 2nd edition. f.a. davis, Philadelphia, 1989).

Nervio mediano

- Antebrazo en posición de decúbito supino.
- Estimulación:
 - ❖ En el codo (sobre el pulso braquial con el **cátodo** en el pliegue volar) y en la muñeca (el cátodo 3 cm proximal al pliegue distal sobre la superficie volar).
 - ❖ El **ánodo** siempre 2 cm proximal al cátodo y el electrodo de tierra alrededor del antebrazo.
- Registro:
 - ❖ **g1** (electrodo activo): sobre el abductor pollicis brevis.
 - ❖ **g2** (electrodo indiferente): directamente distal a la articulación metacarpofalángica.

Nervio cubital

- Antebrazo en flexión a 90° durante la estimulación del nervio y durante la medición de la distancia sobre la superficie corporal.
- Estimulación: encima, por debajo y en el codo y en la muñeca.
- Registro:
 - ❖ **g1** sobre el abductor digital minimi.
 - ❖ **g2** sobre su tendón, 3 cm distalmente.

Nervio radial

- Antebrazo en pronación
- Estimulación: en la axila (en el canal entre el músculo coracobraquial y el borde medial del músculo tríceps, alrededor de 18 cm proximal al epicóndilo medial), por encima del codo (entre el músculo braquioradial y el tendón del músculo bíceps, alrededor de 6 cm proximal al epicóndilo lateral), en el antebrazo (sobre la cara dorsal del cúbito, alrededor de 8-10 cm proximal al proceso estiloides).
- Registro:
 - ❖ **g1** en el extensor digitorum communis o en el extensor indicis (con electrodo de aguja o de superficie).
 - ❖ **g2** sobre el dorso lateral de la mano

Nervio peroneo

- Estimulación: por encima y por debajo de la cabeza del peroné y exactamente sobre el dorso del pie cerca del tobillo, a 7 cm distante del electrodo de registro **g1**.
- Registro:
 - ❖ **g1** sobre el músculo extensor digitorum brevis.
 - ❖ **g2** sobre su tendón.

Nervio tibial

- Estimulación: en la fosa poplíteica y encima (nervio plantar medial) o debajo (nervio plantar lateral) del maleolo medial de 10 cm de los electrodos de registro.
- Registro:
 - ❖ **g1** sobre el abductor hallucis.
 - ❖ **g2** sobre su tendón plantar medial.
 - ❖ **g1** sobre el abductor digiti quinti
 - ❖ **g2** sobre su tendón (nervio plantar lateral).

Cuando el músculo desde el cual se desea registrar está atrofiado debe considerarse la variante de registrar desde un músculo más proximal perteneciente al mismo nervio.

Se sospechará un bloqueo parcial de la conducción cuando haya una caída mayor de 20 % en la amplitud pico a pico en el área del pico-negativo y un incremento en la duración del pico-negativo de < 15 %. Si el incremento en la duración es > 15 % será sugestivo de una dispersión temporal anormal.

ESTUDIOS DE CONDUCCION NERVIOSA SENSITIVA

Consideraciones preliminares

Los estudios de conducción nerviosa sensitiva demandan más requerimientos técnicos que los de conducción nerviosa motora; son además, internacionalmente, los estudios menos estandarizados entre los laboratorios de neurofisiología clínica y por tanto sus resultados son los menos comparables entre laboratorios y, finalmente, sus cambios son más difíciles de interpretar debido a su alta sensibilidad ante determinadas variables físicas y fisiológicas.

Ningún procedimiento para realizar estudios de conducción nerviosa sensitiva es "ideal" o "el más correcto" ya que muchas variaciones son igualmente adecuadas y aportan resultados confiables.

En nuestro laboratorio de neurofisiología clínica procedemos de rutina de acuerdo a las sugerencias del Taller sobre Neurofisiología Clínica celebrado en la reunión de la Academia Americana de Neurología en Seattle en mayo de 1995 y aceptamos como valores normativos los reportados por el laboratorio de EMG de la Clínica de Cleveland.

Se trata, por tanto, de estudios en los cuales resulta imprescindible alcanzar un nivel de estandarización elevado y un riguroso cumplimiento de estas orientaciones.

Objetivos

- Garantizar la realización óptima de estos estudios y la obtención de resultados confiables con valor diagnóstico.

Responsabilidad

- Ejecutados por los técnicos con la supervisión de un médico especialista.
- Informados por un médico especialista.
- Controla: el Jefe de la Unidad.

Materiales y equipos

- Equipo Neurocid M
- Neurocid 4M
- Neurónica.
- Electrodo de registro, de tierra y de estimulación.
- Estimulador eléctrico
- Pasta conductora, alcohol, acetona, gasa y esparadrapo.
- Impresora y su papel.

Orientaciones

Se realizarán los estudios de acuerdo a las siguientes orientaciones:

Nervio Mediano

- Antebrazo en posición de decúbito supino.
- Técnica antidrómica:
 - ❖ **Electrodos de registro:** anillos digitales sobre las falanges proximal y media del dedo índice, con **g1** proximal y **g2** 3 cm distal.
 - ❖ **Electrodos de estimulación:** cátodo distal al ánodo, sobre el nervio mediano en la muñeca, a 13 cm en línea recta de **g1**.

Los valores límites de la normalidad que serán aceptados son

Amplitud (línea base-pico negativo > 19 μv > 9 μv)

Latencia (artefacto de estimulación-pico negativo < 3,4 ms 3,8 ms)

Nervio Cubital

- Antebrazo en posición de decúbito supino.
- Técnica antidrómica:
 - ❖ **Electrodos de registro:** anillos digitales sobre las falanges proximal y distal del dedo pequeño, con **g1** proximal y **g2** 3 cm distal.
 - ❖ **Electrodos de estimulación:** cátodo distal al ánodo, sobre el nervio cubital en la muñeca, a 11 cm en línea recta de **g1**.

Los valores límites de la normalidad que serán aceptados son

Amplitud (línea base-pico negativo > 17 μv > 4 μv)

Latencia (artefacto de estimulación-pico negativo < 3,1 ms 3,3 ms)

Nervio Radial

- Antebrazo en posición neutral (entre pronación y supinación).
- Técnica antidrómica:
 - ❖ **Electrodos de registro:** sobre el dorso lateral de la mano, con **g1** proximal y colocado sobre el nervio donde éste se cruza el tendón del extensor pollicis longus en la base del dedo pulgar y **g2** sobre el dorso de la falange proximal del pulgar.
 - ❖ **Electrodos de estimulación:** sobre el aspecto dorsolateral del antebrazo distal con el cátodo distalmente colocado sobre el nervio radial superficial y 10 cm proximal en relación a **g1**.

Los valores límites de la normalidad que serán aceptados son

Amplitud (pico positivo inicial si existe o línea base-pico negativo > 17 μv)

Latencia (artefacto de estimulación-pico negativo 2,9 ms)

Nervio Sural

- Paciente acostado sobre el lado contralateral (de espaldas al examinador) con la pierna de abajo extendida y la pierna de arriba (la estudiada) flexionada ligeramente descansando sobre la mesa de examen
- Técnica antidrómica:
 - ❖ **Electrodos de registro:** sobre la cara lateral del tobillo y el pie, con **g1** inmediatamente posterior o posterior inferior al maleolo lateral y **g2** 4 cm distalmente a lo largo del dorso lateral del pie.
 - ❖ **Electrodos de estimulación:** sobre la cara posterior de la pierna distal con el cátodo 14 cm proximal en relación con **g1** para el estudio básico (latencia

distal solamente) y 7 y 21 cm para determinar **vc**, siempre con el ánodo proximal al cátodo.

Los valores límites de la normalidad que serán aceptados son

Amplitud (línea base-pico negativo $> 6 \mu\text{v}$ $> 3 \mu\text{v}$)

Latencia (artefacto de estimulación-pico negativo para los 14 cm) (artefacto de estimulación-inicio respuesta para **vc** (7 y 21 cm) $< 4,4 \text{ ms}$ $< 4,6 \text{ ms}$ estudio básico)

La temperatura estándar de la superficie corporal debe ser de al menos 31 grados en los pies y de 32 grados en las manos.

Además, los siguientes parámetros deben observarse también:

- ❖ Duración del pulso de estimulación de 0,05 – 10 ms
- ❖ Sensibilidad de los amplificadores de 5-20 $\mu\text{v/cm}$
- ❖ Velocidad de barrido 1 – 5 ms/div

Tanto técnicas visuales (sobre imposición de trazos) como de promediación (digital) son admitidos.

Para disminuir al máximo posible el artefacto de estímulo deben aplicarse los mismos procedimientos descritos en este manual en el procedimiento no. 1 "Estudios de neuroconducción motora".

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR

Hospital Hermanos Ameijeiras

Diagnóstico

RECURSOS

Humanos

- Médico Especialista de Medicina Interna adiestrado en la realización e interpretación de las pruebas de función autonómica cardiovascular.
- Licenciada en enfermería adiestrada en la realización de estudios de función autonómica cardiovascular.

Materiales

- Cinta y electrodos de electrocardiograma convencional de 12 derivaciones.
- Equipo de amplificación de señal electrocardiográfica tipo Pasek.
- Computadora con programa Ritmocard versión 3.2

Procedimiento

- Los pacientes procedentes de consulta externa o salas de hospitalización son atendidos en el laboratorio previa coordinación con la enfermera.
- La enfermera toma los datos de identidad personal: Nombre y apellidos del paciente, número de historia clínica del hospital, enfermedades asociadas y tiempo de evolución de las mismas.
- Se procede a realizar las pruebas de función autonómica cardiovascular por parte del médico o la enfermera (seis respiraciones por minuto, bipedestación activa y maniobra de Valsava):
 1. Seis respiraciones por minuto: En condiciones normales la frecuencia cardiaca aumenta con la inspiración profunda (acortamiento de los espacios R-R) y disminuye con la espiración (espaciamiento de los espacios R-R). El sujeto permanece en decúbito desde los 5 minutos previos al comienzo del registro y se le orientó que realizara 6 inspiraciones y espiraciones de 10 segundos de duración, 5 segundos cada una.
 2. Bipedestación activa: Al pasar del decúbito a la bipedestación se produce un aumento rápido de la frecuencia cardiaca, que es máximo entre los intervalos R-R 5-25, con un enlentecimiento máximo en los intervalos 20-40. El paciente permanece en decúbito durante 5 minutos. A continuación se le ordena que se levante de forma rápida y se determina la relación entre los intervalos R-R max/min (índice 30:15), contando a partir del comienzo de la ortostasia. Se mide la tensión arterial cada 30s desde la ortostasia hasta el final de la prueba.
 3. Maniobra de Valsalva: La maniobra de Valsalva consiste en la espiración forzada contra una resistencia estandarizada durante un tiempo específico, durante esta maniobra la frecuencia cardiaca aumenta y posteriormente

disminuye tras ceder la presión abdominal. La maniobra se realiza elevando una columna de mercurio a 40 mm Hg durante 15 segundos, determinándose el índice de Valsalva como el intervalo R-R más largo (al final de la prueba) entre el intervalo R-R más corto (durante la prueba).

El médico realiza el procesamiento de los estudios autonómicos con el software Ritmocard versión 3.2 y confecciona informe final del resultado de los estudios, que se entregará a los pacientes

Información a los pacientes

- Antes de comenzar se le informa detalladamente en que consiste el estudio y la ausencia de riesgo durante el procedimiento.
- Una vez entregado el informe final se le explicara el resultado del mismo y la necesidad de entregárselo a su médico de asistencia.

Página 13: [1] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Izquierda: 27 pto, Primera línea: 0 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Izquierda + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto ...		
Página 13: [2] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas		
Página 13: [3] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas		
Página 17: [4] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Justificado, Sangría: Primera línea: 45 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas		
Página 17: [5] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita		
Página 17: [6] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [7] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [8] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [9] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [10] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [11] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [12] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [13] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [14] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Justificado, Sangría: Izquierda: 59,55 pto, Sangría francesa: 17,85 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: Doble, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 59,65 pto + Tabulación d...		
Página 17: [15] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [16] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [17] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [18] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [19] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [20] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 17: [21] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 20: [22] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita

Página 20: [23] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
-----------------------------	---------	-----------------

Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Página 20: [24] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Portugués (Brasil)

Página 20: [25] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Portugués (Brasil)

Página 20: [26] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Portugués (Brasil)

Página 40: [27] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [28] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [29] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [30] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [31] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [32] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [33] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [34] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [35] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [36] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [37] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [38] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [39] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita

Página 40: [40] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [41] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [42] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [43] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
-----------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma

Página 40: [44] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita		
Página 40: [45] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 50: [46] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita		
Página 50: [47] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita		
Página 50: [48] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita		
Página 50: [49] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita		
Página 50: [50] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita		
Página 50: [51] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita		
Página 50: [52] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas		
Página 60: [53] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [54] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva		
Página 60: [55] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto + Sangría: 36 pto, Tabulaciones: 30,35 pto, Lista con tabulaciones + No en 36 pto		
Página 60: [56] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [57] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [58] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva		
Página 60: [59] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [60] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [61] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva		
Página 60: [62] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [63] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [64] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [65] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva		

Página 60: [66] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [67] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [68] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [69] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [70] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita		
Página 60: [71] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [72] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita		
Página 60: [73] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [74] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [75] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita		
Página 60: [76] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [77] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita		
Página 60: [78] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 60: [79] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita		
Página 60: [80] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [81] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [82] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva		
Página 65: [83] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [84] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva		
Página 65: [85] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [86] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva		
Página 65: [87] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [88] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Sin Negrita, Sin Cursiva		

Página 65: [89] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [90] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [91] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [92] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [93] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas		
Página 65: [94] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [95] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita		
Página 65: [96] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma		
Página 65: [97] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, Negrita		
Página 65: [98] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [99] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [100] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 65: [101] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [102] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 65: [103] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [104] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 65: [105] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [106] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 65: [107] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [108] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 65: [109] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [110] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 65: [111] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29

Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas

Página 65: [112] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [113] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 65: [114] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas		
Página 65: [115] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [116] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 65: [117] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas		
Página 65: [118] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita		
Página 65: [119] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 65: [120] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas		
Página 65: [121] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita		
Página 65: [122] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita		
Página 65: [123] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita		
Página 65: [124] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita		
Página 65: [125] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita		
Página 65: [126] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 10 pt, Sin Negrita		
Página 65: [127] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Primera línea: 5,65 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas		
Página 89: [128] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto...		
Página 90: [129] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto...		
Página 90: [130] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto...		
Página 91: [131] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29

Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto...

Página 91: [132] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [133] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [134] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [135] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [136] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [137] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [138] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [139] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [140] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [141] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [142] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [143] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 91: [144] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 98: [145] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita, Inglés (Estados Unidos)		
Página 98: [146] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto...		
Página 98: [147] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 98: [148] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva		
Página 98: [149] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 98: [150] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 98: [151] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 98: [152] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 98: [153] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 98: [154] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva

Página 98: [155] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 98: [156] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [157] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [158] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva

Página 99: [159] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [160] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [161] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva

Página 99: [162] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [163] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [164] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [165] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva

Página 99: [166] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [167] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [168] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [169] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva

Página 99: [170] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [171] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva

Página 99: [172] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [173] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [174] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
------------------------------	---------	-----------------

Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt

Página 99: [175] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 99: [176] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 99: [177] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva		
Página 99: [178] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [179] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva		
Página 100: [180] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [181] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [182] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Inglés (Estados Unidos)		
Página 100: [183] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Inglés (Estados Unidos)		
Página 100: [184] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [185] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [186] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva		
Página 100: [187] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [188] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [189] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Inglés (Reino Unido)		
Página 100: [190] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Inglés (Reino Unido)		
Página 100: [191] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [192] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [193] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [194] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [195] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [196] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [197] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Inglés (Reino Unido)		

Página 100: [198] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Inglés (Reino Unido)		
Página 100: [199] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [200] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [201] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [202] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [203] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 100: [204] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva		
Página 100: [205] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 101: [206] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto...		
Página 101: [207] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Negrita, Inglés (Estados Unidos)		
Página 102: [208] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Francés (Francia)		
Página 102: [209] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [210] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva		
Página 102: [211] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [212] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [213] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha + Alineación: 18 pto + Tabulación después de: 36 pto...		
Página 102: [214] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [215] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [216] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva		
Página 102: [217] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [218] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		

Página 102: [219] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [220] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:29
Normal, Sangría: Izquierda: 18 pto, Sangría francesa: 9 pto, Derecha: -28,35 pto, Espacio Antes: Automático, Después: Automático, Interlineado: 1,5 líneas, Numerado + Nivel: 1 + Estilo de numeración: 1, 2, 3, ... + Iniciar en: 1 + Alineación: Derecha		
Página 102: [221] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [222] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva		
Página 102: [223] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [224] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [225] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Portugués (Brasil)		
Página 102: [226] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [227] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [228] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt		
Página 102: [229] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva, Inglés (Reino Unido)		
Página 102: [230] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Inglés (Reino Unido)		
Página 102: [231] Con formato	buchaca	21/12/2004 3:28
Fuente: (Predeterminado) Tahoma, 11 pt, Sin Cursiva		