

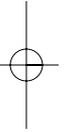


10^º Aniversario

Grupo MAPA-MADRID

(1993-2003)

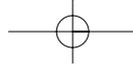
Colaboración Hospital LA PAZ - Atención Primaria



EVALUACIÓN GLOBAL
del **RIESGO VASCULAR**

Viernes, 25 de Abril de 2003





Grupo MAPA-MADRID ¿Quiénes somos?

Dr. Juan García Puig

*Servicio de Medicina Interna, Hospital LA PAZ
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid*

ANTECEDENTES

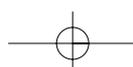
Hace unos días, un médico de un Hospital Universitario de Madrid me preguntó: "Yo sé que tú coordinas un Grupo de médicos del Hospital LA PAZ y de Atención Primaria, ¿me podrías decir cómo surgió?"

El siguiente relato fue, aproximadamente, mi contestación a este médico. En los próximos minutos voy a intentar referirles cómo nació el Grupo MAPA-MADRID.

Hace 10 años comenzaron a difundirse en España instrumentos para determinar la Presión Arterial (PA) de forma ambulatoria. La **M**onitorización **A**mbulatoria de la **P**resión **A**rterial (MAPA) se empezaba a revelar como una técnica sencilla y de gran utilidad para conocer la PA de un determinado sujeto fuera del ambiente sanitario. Yo adquirí uno de estos instrumentos. Desde que empezamos a usarlo percibimos la bondad de la información que nos proporcionaba: algunos enfermos, supuestamente hipertensos, "dejaban de serlo" cuando la PA se determinaba fuera del Hospital; su PA era normal. En otros en cambio, la PA estaba elevada no solo durante el día, sino

también durante la noche (Fig. 1). Otros pacientes acudían a nosotros porque tenían la PA elevada, a pesar de estar tomando 2, 3, 4 ó más fármacos antihipertensivos. Se encontraban en ese lugar de la decisión clínica en el que no disponemos de "señalización". Algunos de estos enfermos nos sorprendían con un perfil tensional rigurosamente normal. En consecuencia, estaban bien controlados y no teníamos que modificar el tratamiento antihipertensivo. Enseguida percibimos un camino de investigación que podía ayudar a muchos pacientes y médicos en un área tan cotidiana y de tanta incertidumbre como la hipertensión arterial (HTA). Yo quise poner este instrumento a disposición de todo aquél que pudiera beneficiarse del mismo.

Hace 10 años también, yo desempeñaba el cargo de Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital LA PAZ. Por entonces, el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) había experimentado una notable transformación de la mano del Dr. José Ramón Ricoy. Una de las convocatorias del FIS se denominaba "Convocatoria de infraestructura". Esta



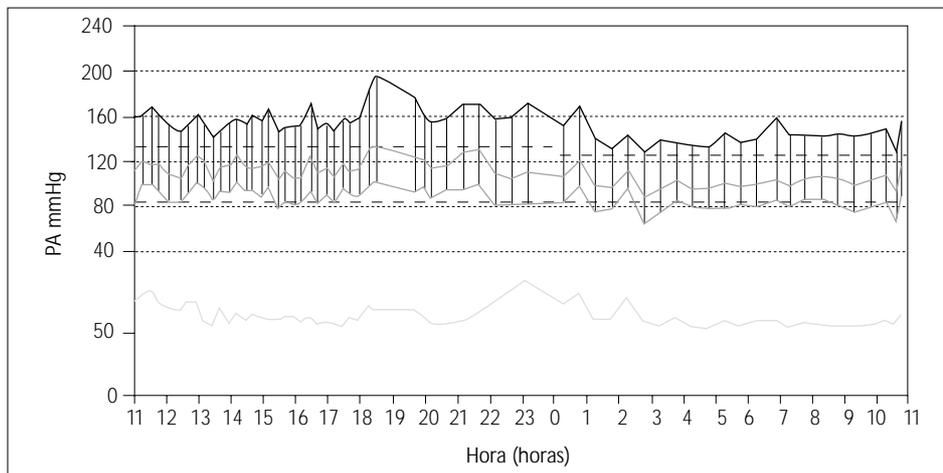
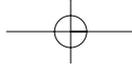


Figura 1. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) en un paciente con HTA sostenida que no desciende durante la noche.

convocatoria pretendía dotar a los Centros Sanitarios y de Investigación de equipos y material inventariable que pudieran compartir varios grupos en cada centro. Los centros cuyas memorias reflejasen una mayor coordinación y espíritu de equipo, probablemente, accederían a más recursos que aquellos cuyas solicitudes de material no fuese compartido o apareciese disperso. Este principio, a mi entender sumamente razonable, motivó que convocáramos a varios médicos de Atención Primaria (MAP) para explorar su posible interés en un tema de investigación que pudiésemos abordar de forma conjunta. Esta es la carta que enviamos el 18 de Mayo del año 1993 a los Centros de Salud del Área V, área territorial de cuya atención hospitalaria se ocupaba el Hospital LA PAZ (Fig. 2). A la reunión programada para el 03.06.93. acudieron unas 8-10 personas.

Hace 10 años también, la Dra. M^a Angeles Martínez López estaba concluyendo un

curso sobre Metodología de la Investigación. Este curso se impartía en el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) para dotar a los Centros Sanitarios de personas cualificadas en el diseño y desarrollo de proyectos de investigación que pudiesen asesorar a todos los profesionales sanitarios interesados en la actividad investigadora. Como Proyecto fin de Curso, la Dra. M^a Angeles Martínez nos ofreció su tiempo y esfuerzo para elaborar un protocolo de investigación. Teníamos pues los tres elementos necesarios que describiera Sackett¹ para abordar una idea de investigación: (1) PREGUNTA importante: ¿Cuál es la prevalencia de "HTA de bata blanca" en nuestro área de salud?, (2) METODOLOGIA: contábamos con una experta, la Dra. M^a Angeles Martínez López, y con profesionales capaces de colaborar en la resolución de la PREGUNTA: los médicos de AP y del Hospital LA PAZ, y (3) BENEFICIO POTENCIAL : el cambio que pretendíamos conseguir, la cultura de la "cola-

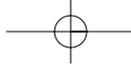


Figura 2. Carta dirigida a los Médicos del Area V de la C.A.M. el 18 Mayo 1993 para iniciar el "Grupo MAPA".

boración", debía ser positiva para los enfermos. Así surgió el Grupo MAPA-AREA V.

En un principio, conseguimos suscitar el interés de 10 centros de salud para contestar esa primera pregunta de investigación (¿Cuál es la prevalencia de "HTA de bata blanca" en nuestro área de salud?)². Entre los 10 centros había uno en Getafe, que no pertenecía al Area V. Tras esa primera pregunta, que contestamos al cabo de dos años, surgió otra y otra y otra. Suele suceder que la investigación de calidad además de contestar algunos interrogantes, permite formular nuevas pre-

guntas, antes ni siquiera imaginadas. En años sucesivos, algunos de los coordinadores de cada centro de salud se trasladaron de centro. Pero muchos siguieron acudiendo a las reuniones mensuales que desde la primavera de 1993 hemos venido manteniendo, desde hace ahora 10 años, los últimos lunes de cada mes. Poco a poco el Grupo MAPA-AREA V fue creciendo. Médicos de AP de otras áreas de salud de Madrid, como Getafe (Area XI), Coslada (Area II), etc, acudían a las reuniones mensuales y nos manifestaron su deseo de participar en proyectos de investigación. De



Figura 3. Despacho del Prof. Julio Ortiz Vázquez. Sobre la modesta silla donde se sentaba, una reproducción del cuadro de Goya. A la derecha del cuadro, fotografías de quienes consideraba sus "maestros".

ahí que el nombre del Grupo MAPA-AREA V no reflejase, por entonces, la procedencia y trabajo de sus integrantes. En 1999 coincidiendo con la presentación del tercer proyecto de investigación al FIS, consideramos oportuno rebautizar al Grupo con el nombre de "Grupo MAPA-MADRID". Dábamos así cabida a todo profesional vinculado a la sanidad de Madrid, que quisiera colaborar con nosotros.

IDEARIO

Detrás de toda actividad humana se reflejan, a modo de sombra, los principios que la sustentan. ¿Por qué empezamos a trabajar juntos y qué ideas sustentan nuestra actividad? ¿Qué nos anima a seguir reuniéndonos una vez al mes, desde hace ya 10 años?

Tres han sido los principios en los que hemos basado la creación y el desarrollo del Grupo MAPA-MADRID: (1) Colaboración Hospital LA PAZ – Atención Primaria en igualdad ("tanto monta – monta tanto"), (2) Resolución de problemas asistenciales cotidianos, y (3) Distribución equitativa de los beneficios de la investigación (autoría, ensayos clínicos, etc). Para un médico como yo, cuyos inicios profesionales se enmarcaron en el ámbito rural, la explicación de estos principios resulta totalmente innecesaria. Pero entendíamos, allá por el año 1993, que estos principios obvios, NO se daban. Y decidimos resumir los tres principios en uno: TENEMOS que COLABORAR para prestar una MEJOR ATENCION al PACIENTE. Y esa idea de colaborar, de realizar



Figura 4. Reproducción del cuadro de Goya que tenía el Prof. Ortiz Vázquez en su despacho. Me dijo que tenía esta reproducción para recordarle "lo que era España". Y así, no hacer lo mismo, sino todo lo contrario: conciliar posturas con las "4 haches": humanidad, honestidad, humildad y sentido del humor.

nuestro ejercicio profesional BIEN y si es posible cada vez mejor, de NO creernos en posesión de casi ninguna verdad, de procurar contribuir al edificio de la ciencia con los humildes materiales de que disponemos, han sido, le decía yo a ese médico amigo, hace tan solo unos días, los mimbres que han sustentado al Grupo MAPA-MADRID durante estos 10 años.

En el despacho de quien da nombre al Aula Magna del Hospital LA PAZ, el Prof. Julio Ortiz Vázquez, había un cuadro (Fig. 3). De espaldas a su mesa el Prof. Ortiz Vázquez, D. Julio, este cuadro violento. El cuadro lo pintó Goya y refleja dos hombres, con barro hasta las rodillas, que intentan resolver sus diferencias... a golpes (Fig. 4).

Recuerdo que en cierta ocasión, próximo ya a jubilarse, le pregunté a D. Julio:

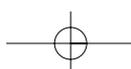
- Oiga Vd., D. Julio, ¿cómo es que tiene ese cuadro tan feo presidiendo su despacho y todas sus actuaciones? Es horroroso. D. Julio me contestó:
- Pues está bien claro, Juan. Porque esto

–dirigiendo su mirada y una mano hacia el cuadro- es España. La España que reflejó Goya. Dos españolitos dándose de mamporros porque no saben resolver sus diferencias de otro modo más civilizado. Y yo durante toda mi vida he intentado conciliar posturas con un talante que no sea el "orden y mando", sino la lógica y la razón. Aceptar la crítica razonable y razonada, considerarla, y todo ello siguiendo el principio de las 4 haches. ¿Sabe Vd. cuáles son esas 4 haches?

- Pues no, contesté sorprendido. D. Julio, el Prof. Ortiz Vázquez, prosiguió:
- Honestidad, Humildad, Humanidad y sentido del Humor.

PERSPECTIVA

Decía unas líneas más arriba que detrás de las personas que realizan una actividad profesional se refleja, a modo de sombra, los principios que sustentan su actividad. Y esos principios son sólidos si suscitan adhesio-



nes. Es el "¿Y qué?" de cualquier investigación: "¿En qué medida los resultados de esta investigación modifican mi práctica clínica?" Apliquemos esta pregunta al Grupo MAPA-MADRID: ¿En qué medida las actuaciones y resultados de estos profesionales ha servido para que: (1) el Hospital LA PAZ colabore con Atención Primaria en igualdad ("tanto monta – monta tanto"), para que Atención Primaria colabore con el Hospital LA PAZ? y (2) ¿En qué medida el Grupo MAPA-MADRID ha servido para resolver mejor los problemas asistenciales cotidianos de los enfermos? Las contestaciones a estas preguntas nos las van a exponer a continuación, de una parte la Dra. M^a Angeles Martínez que ha sido la responsable del día a día de nuestro grupo, el Grupo MAPA-MADRID. Seguidamente, el Dr. Armando Nevado nos expondrá: "¿Para qué ha servido el Grupo MAPA-MADRID?" Es decir, el trabajo coordinado de los profesionales del Hospital y de Atención Primaria ¿qué beneficios ha proporcionado a los pacientes, a los médicos, enfermeras, y gestores sanitarios?

Después tomaremos un café, para saludar a tantos y tantos amigos médicos que han colaborado en parte o durante todos estos 10 años para contestar preguntas emanadas de la práctica clínica diaria. También tendremos ocasión de saludar a quienes nos manifiestan su afecto acompañándonos en esta efemérides tan importante para nosotros.

La segunda parte de la reunión que conmemora el X Aniversario del Grupo MAPA-MADRID, es un programa de REFLEXION. Pretendemos reflexionar sobre la EVALUACION INTEGRAL del RIESGO VASCULAR. Para ello, no hemos escatimado esfuerzos en reunir hoy aquí a excelentes profesionales que lle-

van años estudiando diferentes aspectos del RIESGO VASCULAR. Todos ellos son líderes de opinión en sus áreas respectivas. Y todos ellos tienen dos características que compartimos los miembros del Grupo MAPA-MADRID: en primer lugar tienen una visión unitaria del RIESGO VASCULAR, porque el enfermo no es un conjunto de órganos y sistemas, sino una persona con diversos órganos y sistemas. La segunda característica común de nuestros invitados de hoy es que sus opiniones están moduladas por el contacto diario con pacientes.

En esta reunión y de forma especial, pero como lo he venido haciendo en los últimos 10 años, quiero dar las gracias a AstraZeneca, y particularmente a D. Fernando Paino, por habernos posibilitado invitar al Prof. Gerald Reaven. El Prof. Reaven ha venido desde San Francisco, exclusivamente para este acto. Por ello quiero expresarle en mi nombre y en el de todos los miembros del Grupo MAPA-MADRID nuestra gratitud. A la hora de reflexionar sobre el RIESGO VASCULAR, nos ha parecido que el tema más adecuado era el Síndrome Plurimetabólico. ¿Y quién mejor para reflexionar sobre este problema, que va adquiriendo proporciones casi epidémicas, que la persona que lo describiera, el Prof. Gerald Reaven? Decía D. Julio en el Prólogo de un libro sobre Enfermedades Autoinmunes del Tejido Conectivo³ que *"en Medicina, el progreso depende no solo del descubrimiento de lo antes ignorado, sino también de la justa proyección de un hecho ya conocido pero no interpretado, o de la ordenación racional de las verdades conocidas y dispersas, sobre el esquema general del saber"*. Al Prof. Gerald Reaven le cabe este gran mérito:

haber ordenado verdades ya conocidas pero dispersas y haber propuesto un nombre único para explicar la constelación de síntomas y signos aparentemente inconexos que con frecuencia presentan muchos pacientes: el síndrome plurimetabólico.

Y ya termino. De la segunda parte de la reunión de hoy, de esta reflexión sobre el RIESGO VASCULAR, no pretendemos extraer conclusiones concretas, sino aportar los elementos de juicio para que cada uno de Vds. obtenga las suyas. Como el poeta⁴, que el Prof. Ortiz Vázquez recordara, quisieramos que nuestra *"pasión (por la colaboración Hospital – Atención Primaria) fuera sin llanto y sin reproche, y sobre todo, sin magisterio vano, sin clamar nuestra experiencia para escarmentar al que viene detrás y va por su camino ... ellos sabrán por sí y a costa de su sangre ..."*

Las actividades del Grupo MAPA-MADRID han excedido ampliamente el campo de la investigación. Poco a poco hemos ido adquiriendo una cultura de colaboración estrecha con los Médicos de Familia en la atención clínica de los pacientes con HTA y RIESGO VASCULAR del Área 5 y de otras Áreas de la Comunidad de Madrid, especialmente cuando se plantean dificultades terapéuticas o los enfermos requieren un abordaje multidisciplinar.

La coordinación de esta actividad ha sido posible gracias al trabajo ilusionado y desinteresado de varios especialistas del Hospital LA PAZ que han dedicado mucho tiempo y esfuerzos a esta labor. Su aspiración es disponer de una estructura organizada que inte-

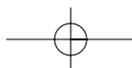
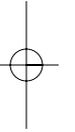
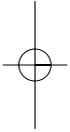
gre la Atención Primaria con el Hospital LA PAZ; el Hospital LA PAZ con la Atención Primaria ("tanto monta – monta tanto"). A nosotros, a los profesionales de la medicina nos corresponde demostrar la eficiencia de una intervención. Si lo hemos conseguido o no corresponde a Vds., los gestores de la sanidad juzgar si al cabo de 10 años esta colaboración ha sido o no eficiente. De su respuesta dependerá el futuro del Grupo MAPA-MADRID y el modelo de colaboración Hospital - Atención Primaria, Atención Primaria – Hospital.

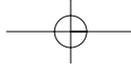
AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar gratitud, en mi nombre y en el de todos los que han colaborado con el Grupo MAPA-MADRID, y al Laboratorios AstraZeneca por hacer posible esta reunión y el desarrollo de las investigaciones que ha realizado el Grupo MAPA-MADRID.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes B. Medicina basada en la evidencia. Ed. Española. Madrid: Churchill y Livingston, 1997.
2. Martínez López M^o A. et al. Proyecto Coordinado FIS (95/26 del 00 al 10): Frecuencia y determinantes de la HTA de "bata blanca".
3. Ortiz Vázquez J. Prólogo. En: Enfermedades Autoinmunes del Tejido Conectivo. Kamashta MA, Font J, Hughes GRV. Eds. Ediciones Doyma, S.A. Barcelona, 1992:XI-XIV.
4. Ortiz Vázquez J. Prólogo. En: Veinte años de la Facultad de Medicina de la UAM. Ortiz Vázquez J. Artes Gráficas GRUPO, S.A. 1989:9-13.





Grupo MAPA-MADRID

¿Qué hemos hecho?

Dra. M^a Ángeles Martínez López

Servicio de Urgencias. Hospital La Paz. Madrid

OBJETIVOS DEL GRUPO

El objetivo principal –y más ambicioso– del grupo *MAPA* es mejorar la asistencia de pacientes con alto riesgo cardiovascular, incrementando la colaboración entre atención primaria y especializada. Para ello hemos llevado a cabo desde 1993 reuniones mensuales que han servido para intercambiar información sobre las dificultades en la atención coordinada de estos pacientes y proponer algunas soluciones a nuestro alcance.

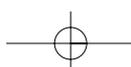
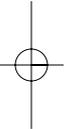
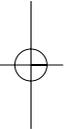
Un segundo objetivo es actualizar nuestro conocimiento en el área cardiovascular. Con este propósito hemos organizado sesiones clínicas periódicas, a menudo con la participación de expertos, que nos han ayudado a resolver muchas dudas en la prevención y tratamiento de esta patología. Precisamente han sido las dudas y controversias derivadas de nuestra práctica diaria las que han generado *preguntas de investigación* a las que hemos intentado responder dentro de nuestras posibilidades.

El diseño y ejecución de proyectos de investigación ha sido probablemente la acti-

vidad más atractiva y fructífera del grupo *MAPA*. Por esta razón, dedicaré a ella el resto de la exposición.

ACTIVIDAD INVESTIGADORA

A comienzos de los años 90 los dispositivos de *MAPA* estaban al alcance de muy pocos profesionales, casi todos pertenecientes a hospitales o unidades especializadas, de modo que su utilidad en el ámbito de la atención primaria apenas había sido explorada. Pocos años antes, Pickering había acuñado el término *hipertensión de bata blanca*¹ para denominar una situación frecuente, pero de significado clínico incierto: la de aquellos pacientes que presentan cifras elevadas de PA durante su estancia en un centro sanitario pero rigurosamente normales cuando se encuentran fuera de él. Por tanto, nos propusimos investigar la prevalencia y características de esta situación clínica en la población hipertensa atendida en nuestros centros de salud (Fig. 1)^{2,3}. Con estos objetivos diseñamos un primer proyecto de investigación multicéntrico (FIS 95/46) cuya financiación nos permitió adquirir aparatos de



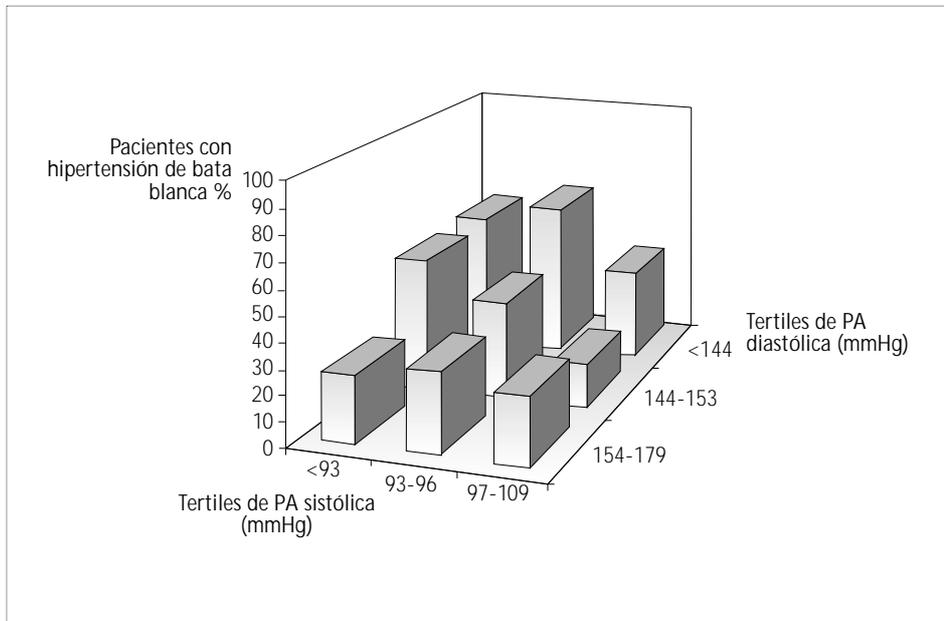


Figura 1. Frecuencia de la hipertensión de bata blanca en los pacientes con hipertensión arterial ligera (por tertiles de PA clínica).²

MAPA para los Centros de Salud y especialistas participantes. Aprovechando esta experiencia estudiamos también el descenso nocturno de la PA y su asociación a daño orgánico en los pacientes hipertensos⁴.

Una observación frecuente de los profesionales que atendemos a pacientes con hipertensión arterial es la influencia de los cambios atmosféricos en las cifras de PA. Aunque en los años 90 este tema había sido objeto de varias publicaciones, ninguna de ellas había evaluado la influencia de las estaciones sobre la PA ambulatoria en hipertensos de un país mediterráneo. Un estudio sencillo realizado por nuestro grupo nos permitió confirmar que efectivamente las cifras de PA diurna media se incrementan considerablemente en invierno

no en comparación con la PA obtenida en verano, si bien la PA nocturna apenas se modifica (Fig. 2)⁵.

Desde su inicio, el grupo MAPA ha contado con la importante colaboración de personal de enfermería. Gracias a ello pudimos responder a una cuestión muchas veces planteada y apenas estudiada: *¿Quién debe tomar la PA en la consulta de atención primaria?* Nuestros datos confirmaron lo que todos sospechábamos: la enfermera desencadena un menor *efecto de bata blanca* durante la medición de la PA y sus lecturas de PA se correlacionan mejor con los indicadores habituales de daño orgánico (Fig. 3), por lo que es ella -y no el médico- quien debe tomar rutinariamente la PA^{6,7}.

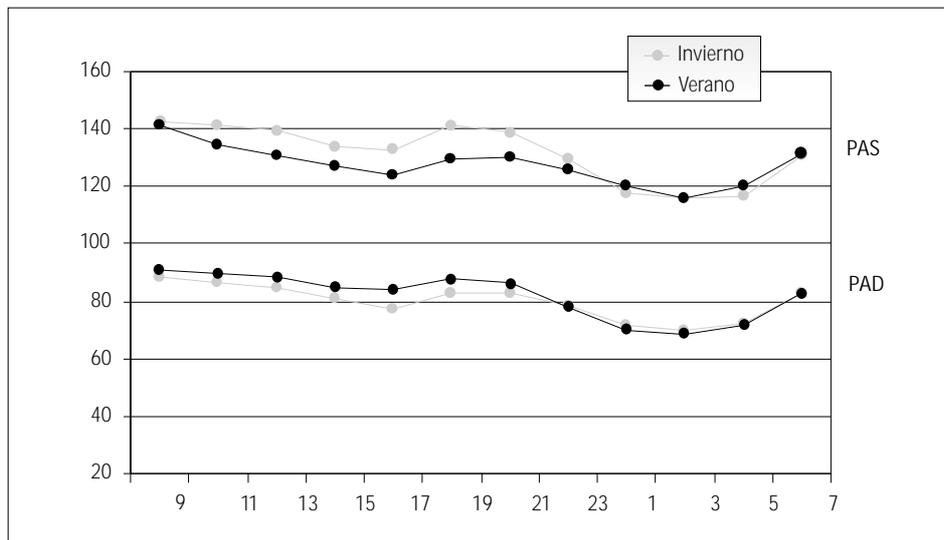


Figura 2. Cifras de PA ambulatoria en invierno y verano.⁵

Una tarea básica en la atención de los pacientes con HTA es la evaluación de su riesgo cardiovascular global, tal como recomiendan las guías de expertos internacionales (OMS/SH y JNC). Para ello, deben considerarse en cada paciente tanto los factores de riesgo asociados como los indicadores de daño orgánico secundario a HTA. Recientemente realizamos dos estudios para evaluar la prevalencia de dos de estos indicadores, la microalbuminuria y la hipertrofia del ventrículo izquierdo, en nuestros pacientes con HTA ligera y analizamos su interés en la estratificación del riesgo cardiovascular. Demostramos que la determinación de microalbuminuria es un procedimiento útil y accesible en la valoración del riesgo cardiovascular en atención primaria⁸, mientras que la realización de una ecocardiografía mejora de modo

importante la valoración del riesgo global⁹ (Fig. 4).

Nuestro último proyecto trató sobre la utilidad de la automedición domiciliar de la PA, en comparación con la MAPA, en el control del tratamiento antihipertensivo. A juzgar por nuestros resultados, dicha técnica es una alternativa válida a la MAPA en la evaluación del paciente hipertenso, con la ventaja de su sencillez y bajo precio¹⁰.

En el momento actual estamos estudiando a los pacientes hipertensos no diabéticos de atención primaria que presentan *glucemia anómala en ayunas* (glucemia basal entre 110 y 126 mg/dL) con el objetivo de diseñar una estrategia de intervención terapéutica que reduzca la evolución a diabetes y con ello el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

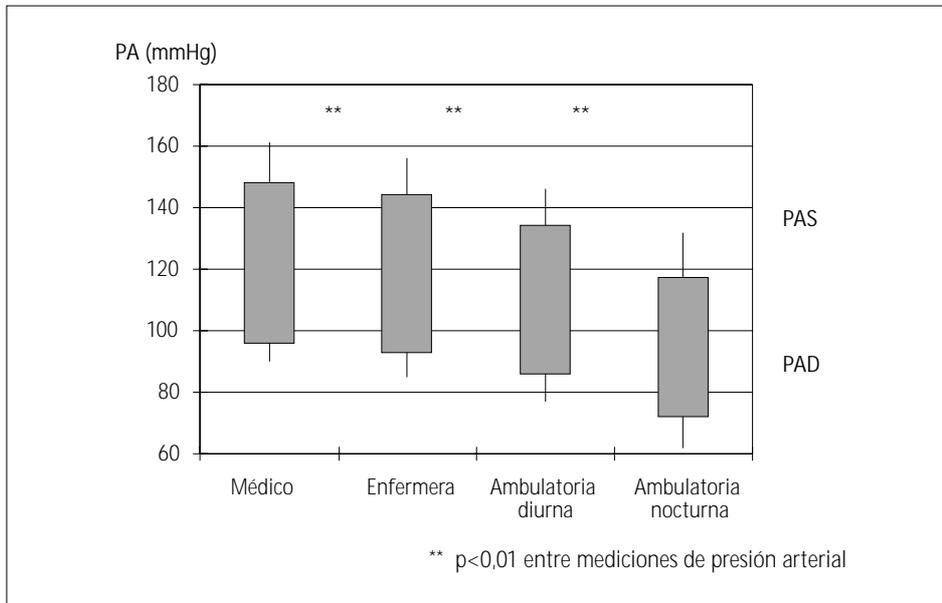


Figura 3. Comparación entre las lecturas de presión arterial realizadas en consulta por el médico y la enfermera y las realizadas fuera de ella (mediante monitorización ambulatoria).⁶

Con independencia de los estudios comentados, el grupo MAPA ha participado en proyectos propuestos por otros grupos de trabajo, así como en ensayos clínicos relacionados con nuestro ámbito.

Es interesante destacar el carácter docente de la mayor parte de nuestra actividad, tanto para los miembros más veteranos como para los más inexpertos (alumnos y médicos residentes), que han sido invitados a participar en todos los estudios llevados a cabo. Dos de nuestros proyectos de investigación han sido presentados como tesis doctorales. La última de ellas recibió recientemente el premio de la Sociedad Española de Medicina General (SEMERGEN) a la mejor tesis doctoral realizada en atención primaria.

En resumen, al cabo de diez años de anda-

dura estamos satisfechos de haber conseguido los objetivos que motivaron nuestra unión: mejorar la relación entre atención primaria y especializada (al menos en el área cardiovascular), generar un conocimiento científico relevante y como consecuencia de lo anterior, mejorar la atención que reciben nuestros pacientes con HTA.

AGRADECIMIENTOS

Las actividades del Grupo MAPA han sido posibles gracias a la financiación recibida del Fondo de Investigación Sanitaria (proyectos FIS 95/46, 97/56 y 99/56), de la Sociedad Española-Liga/Liga para La Lucha contra la Hipertensión Arterial (becas de investigación años 1995 y 1996) y del Laboratorio Astra-Zeneca.

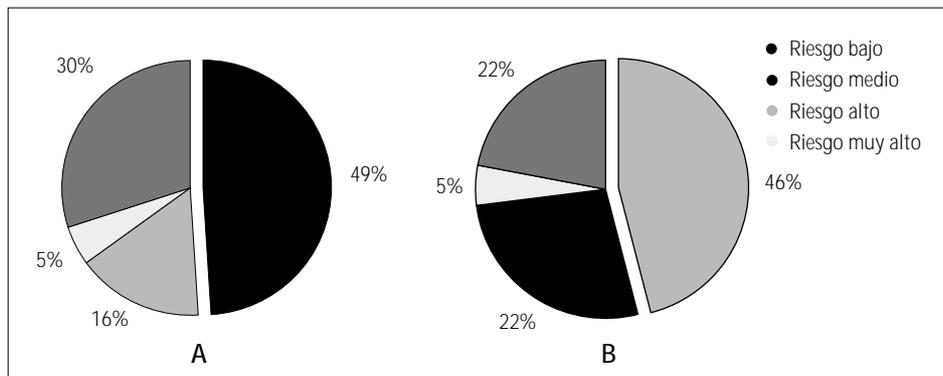


Figura 4. Porcentajes de pacientes clasificados en cada categoría de riesgo cardiovascular mediante procedimientos rutinarios (A) y después de evaluación ecocardiográfica (B).⁹

BIBLIOGRAFÍA

- Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH: How common is white coat hypertension?. *JAMA* 1988; 259: 225-228.
- Martínez MA, García-Puig J, Martín JC, Guallar-Castillón P, Aguirre de Cárcer A, Torre A, Armada A, Nevado A, Madero R: Frequency and determinants of white coat hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:251-259.
- Martínez MA, Puig JG. Hipertensión de bata blanca: ¿tratar o no tratar? *Med Clin (Bar)* 2000;115:221-223.
- Cabrera R, Martínez MA, Torre A, Aguirre de Cárcer A, Seguido P, Sáenz I et al.. Descenso nocturno de la presión arterial: factores determinantes y relación con daño orgánico secundario a hipertensión. *Aten Primaria* 2000; 26(10):560-564.
- Miquel A, Martínez MA, Vendrell FJ, Torre A, Hidalgo Y, Aguirre de Cárcer A, Nevado A y Puig JG. Variaciones estacionales de la presión arterial. *Med Clin* 2001;117:372-374.
- Martínez MA, Aguirre A, Sánchez M, Nevado A, Laguna I, Torre A, Manuel E, Villar C, Puig JG. Determinación de la presión arterial por médico o enfermera: relación con la presión ambulatoria y la masa del ventrículo izquierdo. *Med Clin (Bar)* 1999;113:770-774.
- Martínez MA, Puig JG. ¿Quién debe tomar la presión arterial en la consulta médica? *Hipertensión* 2000;18:132-136.
- Martínez MA, Moreno A, Aguirre de Cárcer A, Cabrera R, Rocha R, Torre A, et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study. *J Hypertens* 2001;19:319-326.
- Martínez MA, Sancho T, Armada E, Rubio JM, Antón JL, Torre A, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertension* 2003 (en prensa).
- Sancho T, Rubio JM, Cirujano F, Sanz C, Laguna I, Casquero R et al. ¿Podemos sustituir la monitorización ambulatoria de la presión arterial por la automedición de la presión arterial en la evaluación de pacientes con mal control terapéutico?. *Hipertensión* 2002.; 19 Suppl 2:69-129.

APÉNDICE

El grupo MAPA está compuesto por los siguientes investigadores:

Hospital La Paz, Unidad de Investigación: Rosario Madero; Servicio de Medicina Interna: Juan G Puig, Teresa Sancho, José I Bernardino; Servicio de Nefrología: Alberto Torre; Servicio de Urgencias: María A Martínez; Servicio de Bioquímica: Teresa Ramos, Rosa Torres; Servicio de Cardiología: J Oliver, E Armada. *Ambulatorio de Fuencarral*: José L Martínez, José L Antón, Milagros Quesada, Mercedes Gutiérrez, Angeles Acedo, Marta Hernáinz, Fernando de la Cuadra-Salcedo, F Miguel A Alvaro, Juan B Herrero, José L Manzanares; *CS Bustarviejo*: Isabel Laguna, Isabel Sáenz, Monserrat Aza, Yolanda Hidalgo, Mercedes Martínez, Alejandra Rabanal, Carmen Villar; Gerardo Antón; *CS El Escorial*: Francisco J Palau, Josefa Pechero, Aurora Barbera, Isabel Hernández, Raúl Nieto, Juan C de la Fuente, Elena Navarro; *CS Espronceda*: Armando Nevado, Roberto Cabrera, Alberto Galgo; Paloma Pujol, Yolanda Díez, Carmen Casas, Juan Pedro Justel, Carmen Aldudo, Emilio Cervera, Ana Alcántara, Ana Martín-Pozuelo; *CS Chopera*: Paloma Seguido, Luisa Pascual, Antonio González, Jaime Gallo, Juan J González, Luis Zorita-Viota, Mariano Ferrer,

Concepción Miranda, Carmen Villar, Amparo de la Cuesta, Concepción Seco, María J Gómez; Ana B García; *CS Paracuellos*: José M Rubio, Monserrat Blas, Carmen Conles, Sonia Puerta, Matilde del Castillo, Rosario Paramio, Elena Aymerich, Carlos del Valle, Javier Salas, Ignacio Valverde; *CS Dr Tammes (Coslada)*: José L Antón, Gema Herranz, Luis F Gimbel, José Sanz, María J Gomera, Sol Blesa, Eva Cruz, Raquel Martínez, Teresa Sánchez-Villares, María J Jarabo, Victorina de Blas, Salvador, A Rodríguez, Clara Martínez, Angeles Francisco, Ana M Mínguez, Pilar F Sánchez, Gema Rodríguez, Antonia Palomino, Luisa Revuelta, Begoña Guantes, Teresa Mijares, Pelayo, J Sánchez; *CS Sánchez Morate*: Elisa M Rodríguez, Mercedes Segovia; *CS Sector III*: Jesús Neri, Enrique Polo; *CS Potes*: Javier González, Javier Castellanos, Juan L González, Francisco J San Andrés, Eva M Medrano. *CS Jazmín*: Jose Suero, Clemente Aguila, Carmen Morrión, Alicia Sánchez, Inmaculada Peya, A Rey. *CS Mar Báltico*: Teresa Mantilla, Javier Rosado, Esmeralda Alonso, Dolores Sánchez, Victoria Martínez, Pilar García, Silvia Lafuente. *Consultorio de Guadalupe*: Pascual O'Dhogerty, Isabel Izquierdo; *CS La Ventilla*: Álvaro Aguirre; *CS Prosperidad*: Francisco Cirujano, I. González Casado; *CS Villa de Vallecas*: Ana Miquel.



Grupo MAPA-MADRID

¿Para qué ha servido?

Dr. Armando Nevado Loro

Centro de Salud Espronceda. Madrid

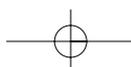
¿PARA QUÉ HA SERVIDO?

Bonita pregunta y complicada respuesta. Tan complicada que puede haber más de 200 respuestas diferentes, tantas como miembros del grupo MAPA somos o han sido. El grupo nació hace 10 años y el grado de participación e implicación en las tareas ha sido, como es natural, muy variable. Algunos resistimos desde el principio, otros se fueron quedando en el camino y otros se fueron incorporando poco a poco; de éstos, algunos siguen participando con fuerza y otros fueron casi de ida y vuelta. Es lógico, en 10 años van más de 100 reuniones *regulares* de lunes a la 1 en La Paz (fue un gran acierto establecer un día fijo de reunión) y casi 20 reuniones *más lúdicas* en Fuencarral y otros garitos, y pocos cuerpos serranos han podido seguir el ritmo.

Las becas FIS fueron un gancho perfecto en los primeros años. Permitían iniciarse en el mundo de la investigación, publicar, mejorar el currículum, etc. y ayudaban a financiar participaciones en cursos y congresos. Pero la burocracia del propio FIS y de las gerencias de Atención Primaria también desanimó a

muchos que estaban ya hartos de que los fondos del FIS solo se pudieran destinar a comprar pilas. Esto, unido a la sobrecarga asistencial y –sobre todo– burocrática de los Centros de Salud, hizo que algunos compañeros muy entusiastas al principio, dejaran de venir a las reuniones y finalmente se desvincularan del grupo. En cualquier caso, a estos que llamo discontinuos les ha servido –supongo– para saber un poco más de hipertensión, de coordinación entre niveles, de investigación, etc.

A los de plantilla nos ha servido para saber mucho más de hipertensión, diabetes, riesgo cardiovascular, etc. Hemos tenido muchas más ocasiones de participar en congresos y publicaciones². Varios ensayos clínicos multicéntricos han contado con la participación de distintos miembros del grupo MAPA-MADRID: Insight (Bayer), FOAM (BMS), SCOPE (AstraZeneca), AIDA (Parque Davis), Mitiglinida (Servier), etc. y otros trabajos de investigación. Algunos pertenecemos a los grupos de trabajo de HTA de la semFYC y de la SMMFYC, y de Dislipemias de dichas sociedades científicas.



Muchos centros de salud disponen ahora de aparataje no previsto por la empresa: tensiómetros electrónicos, monitores de MAPA, ordenadores, libros, suscripciones a revistas, etc., gracias a las ayudas del FIS y de nuestro sponsor habitual, AstraZeneca.

La coordinación entre niveles ha mejorado la formación y la actitud de todos los miembros del grupo, los de primaria "sabemos más de hospital" y los de hospital "saben mucho más de primaria": esto redundo en una mejor atención a los pacientes tanto en el Centro de Salud como en el Hospital, las derivaciones son mucho menos frecuentes por innecesarias, pero mucho más fluidas, rápidas y útiles cuando son necesarias. Nuestros pacientes se han hecho exploraciones como MAPA, ecocardio, ecografía de carótida, determinación de microalbuminuria, etc. con las que ni podíamos soñar hace 10 años y con las que, todavía hoy, no pueden soñar los médicos de familia que no están organizados en grupos de investigación (y si sueñan abandonan enseguida porque la cruda realidad les aconseja tirar por el camino de en medio para no soportar esperas de muchos meses).

Un grupo de investigación multicéntrico, coordinado e interdisciplinario es un foro espléndido para cualquiera que tenga un mínimo de curiosidad científica y valore el debate y el contraste de pareceres. Nuestro grupo ha superado de largo las expectativas iniciales en estos 10 años y la famosa *n* es ahora ya casi tan grande como la protesta mundial contra la guerra.

En 1993, cuando nació el grupo MAPA, empezaban a ponerse de moda la monitorización ambulatoria de la presión arterial y la hipertensión de bata blanca. En el Tratado

de Hipertensión¹ de Rodicio, Romero y Ruilope, de 1993, se llaman -respectivamente- MAAPA, "monitoreo ambulatorio automatizado de la presión arterial" e hipertensión de guardapolvo blanco; otros libros clásicos como el Harrison de Medicina Interna de 1990 y el Taylor de Medicina de Familia de 1995 ni la nombran.

Nosotros debutamos como grupo haciendo MAPA a un grupo considerable de pacientes de los que más de un 35% tenían hipertensión de bata blanca y -por tanto- NO ERAN HIPERTENSOS, según los criterios de entonces².

En cambio hoy MAPA y AMPA o ADPA (automedición o automedición domiciliaria de la presión arterial) son técnicas de uso común en todas las unidades de hipertensión, servicios de Medicina Interna como el del Hospital La Paz y no pocos centros de salud, donde los médicos de familia y enfermeras de atención primaria hacen el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del 90% de los hipertensos.

De las 276 comunicaciones libres aceptadas en el congreso de 2003 de la SEH-LELHA3, casi la mitad hacen alguna referencia en el título, métodos o resultados a las técnicas de MAPA y AMPA, y/o presentan trabajos relacionados con HTA pseudorresistente, HTA refractaria, glucemia anómala en ayunas, detección de microalbuminuria, etc. Esas fueron también nuestras líneas de investigación en estos 10 años (Ver tabla). Las reuniones de LOS ÚLTIMOS LUNES DE CADA MES EN LA PAZ y las cenas de Junio y Diciembre han contado también con la participación de artistas invitados que nos han enriquecido con sus visitas. Para todo esto y mucho más ha servi-



Comunicaciones	MAPA-AMPA	Microalbuminuria	HTA resistente	GAA	Total
Fisiopatología 49	3	4	2	5	14
Epidemiología 57	15	6	1	5	27
Clínica 88	36	14	5	-	55
Terapéutica 82	24	4	7	-	35
Total 276	78	28	15	10	131

do. El grupo MAPA-MADRID merece seguir no 10 sino 100 años más.

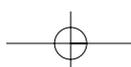
BIBLIOGRAFÍA

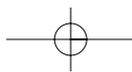
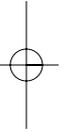
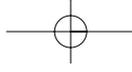
1. Rodicio J.L., Romero J.C. y Ruilope L.M. Tratado de Hipertensión. 2ª edición. Fundación para el estudio de las enfermedades cardiovasculares. Madrid. 1993. Páginas 277-281 y 289-303.
2. Ver referencias en el capítulo "¿Qué hemos hecho? Publicaciones del grupo MAPA-MADRID (1993-2003)"
3. Hipertensión 2003; 20 Supl 1:30-54.

RESUMEN

Ha servido para:

- Saber más de HTA y riesgo cardiovascular.
- Mejorar la coordinación entre niveles.
- Participar más y mejor en diferentes foros de opinión, publicaciones, trabajos de investigación y ensayos clínicos.
- Mejorar las condiciones intelectuales y materiales de los Hospitales y Centros de Salud donde trabajamos.
- Mejorar nuestra autoestima.
- Mejorar la atención global a nuestros pacientes.
- Fomentar relaciones de amistad.







Lo peor es... LA EDAD

Dr. Mariano de la Figuera

CAP La Mina. San Adrián del Besós. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La edad es uno de los factores de riesgo cardiovascular (CV) no-modificables, junto con el género y los condicionantes genéticos, por citar solo algunos. La incidencia de enfermedades CV está en relación directa con la edad, en parte por el propio "envejecimiento" del sistema CV, pero también por la mayor prevalencia de otros factores de riesgo. Por desgracia no podemos hacer nada para modificarla –el rejuvenecimiento cronológico es ciencia ficción- por lo que la edad será uno de los factores que marcará de forma incuestionable el riesgo CV de nuestro pacientes, tal como se refleja en las tablas de estratificación del riesgo. Sin embargo, los beneficios de las intervenciones terapéuticas, por ejemplo sobre la Hipertensión Arterial, son superiores en los pacientes ancianos en comparación con individuos más jóvenes, razón para no ser excluidos de los programas de prevención primaria CV.

"LO PEOR ES LA EDAD". Sin embargo, es conveniente asumir que cuando un anciano presenta un problema clínico, éste es el resultado de una enfermedad, no del mero hecho

"hacerse viejo" como si ello fuera un delito o una fatalidad. Ahora bien, también hay que ser realistas y entender las relaciones entre el proceso de envejecimiento y el riesgo CV. La información más consistente procede de estudios epidemiológicos y de la investigación clínica.

Relación de la edad con el "envejecimiento vascular"

Desde el punto de vista vascular el paso del tiempo condiciona determinadas alteraciones anatómicas y funcionales que, en sí mismas, podrían considerarse "fisiológicas" si bien determinan que todo el sistema sea más vulnerable e inestable. A nivel cardíaco se produce una disminución tanto de volumen sistólico como de la distensibilidad miocárdica. A nivel vascular las arterias se hacen más rígidas y menos elásticas de manera que, progresivamente, aumenta la velocidad de la onda de pulso y se produce una reflexión precoz de la misma hacia el corazón lo que contribuye a una mayor sobrecarga hemodinámica. A partir de los 60 años se observa un incremento progresivo de la Presión Arterial

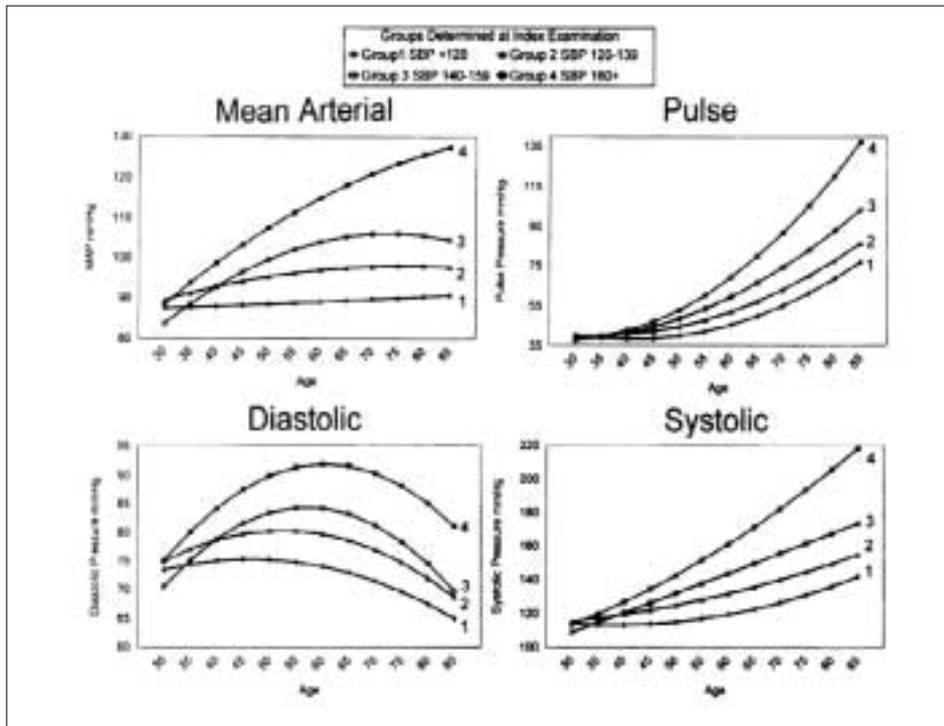


Figura 1. Evolución de los componentes de la presión arterial en función de la edad. Estudio de Framingham¹.

Sistólica, una disminución de la Presión Arterial Diastólica y, en consecuencia un incremento de la presión diferencial o Presión del Pulso¹ (Fig. 1); por ello, la prevalencia de Hipertensión Sistólica Aislada (HSA) es más elevada entre la población anciana en comparación con individuos más jóvenes^{1,2}. A nivel renal se produce una caída progresiva del filtrado glomerular. Todas estas alteraciones se ven agravadas en aquellos pacientes que, además, son hipertensos.

Relación de la edad con la prevalencia de factores de riesgo CV

La prevalencia de algunos de los factores de riesgo CV clásicos como la HTA (especial-

mente la ya mencionada HSA del anciano), la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, aumenta con la edad. Los estilos de vida poco saludables, como el sedentarismo y dietas poco equilibradas mantenidas durante muchos años, pueden ser algunos de los factores subyacentes. Todo ello tiene unas implicaciones preventivas innegables.

Relación de la edad con el impacto de otros factores de riesgo CV

La asociación de la presión arterial con el riesgo vascular, puede matizarse en función tanto de los tres componentes más conocidos de las misma - Presión Arterial Sistólica/PAS, Presión Arterial Diastólica/PAD y Pre-

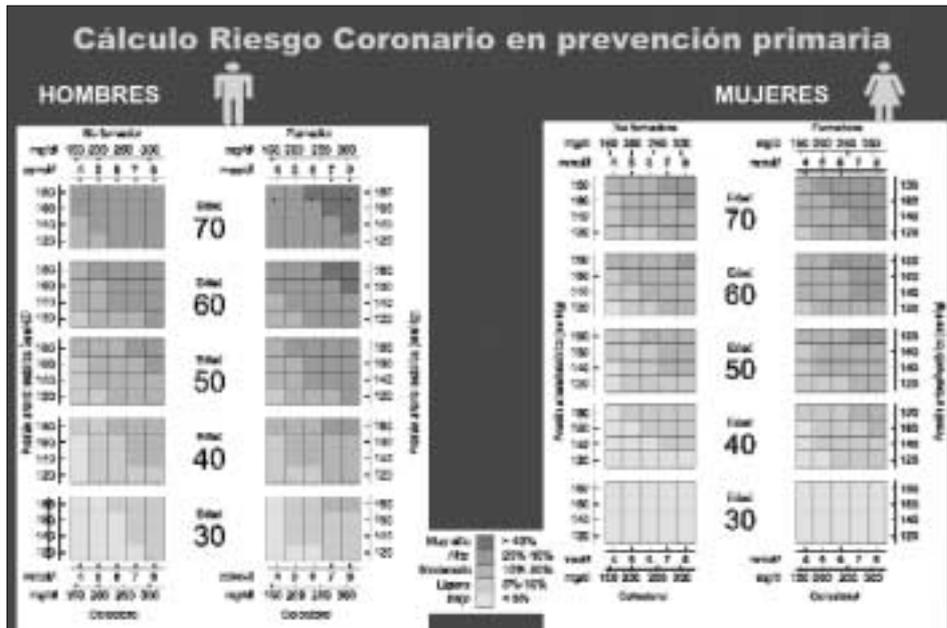


Figura 2. Tabla de estratificación del riesgo coronario. Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention.⁵

sión del Pulso/PP- como de de la edad de los sujetos estudiados³. Un reciente metanálisis, que incluyó un millón de adultos procedentes de 61 estudios prospectivos ha permitido relacionar la mortalidad en cada década de la vida con la PA⁴. Tras analizar las 56.000 muertes vasculares que se produjeron (34.000 por cardiopatía isquémica, 12.000 por ictus y 10.000 por otras causas vasculares), entre los 40-69 años, cada diferencia de PAS de 20 mm Hg (10 mmHg para la PAD) se asociaba a una incidencia dos veces superior de ictus y enfermedad coronaria. Estas diferencias se reducían a la mitad entre los 80-89 años y 40-49 años de edad, aunque la diferencia absoluta era superior en los pacientes de mayor edad. La tabla 1 muestra, en números absolutos, las

mueres observadas en diferentes grupos de edad. En la figura 3 se muestran los riesgos (*hazard ratios*) por los grupos de edad y PA usual.

Relación de la edad con la estimación del riesgo CV

Todas las tablas de estratificación del riesgo CV basadas en el modelo de predicción de la población de Framingham incluye la edad como uno de los elementos a considerar. A mayor edad, con igualdad del resto de variables, tanto si son continuas (presión arterial o colesterol) como discretas (diabetes) aumenta el riesgo CV absoluto. Ello sitúa a la mayoría de pacientes de más de 70 años en el grupo de alto riesgo^{5,6} (Fig. 2).

TABLA I. Número de muertes atribuibles a ictus, enfermedad coronaria (EC) otras causas vasculares y causas no vasculares por edad⁴

Edad	Personas-año (x10 ³)	NÚMERO DE MUERTES POR SU CAUSA ATRIBUIBLE					Total
		Ictus	EC	Otras vasculares	Otras no vasculares	Desconocida	
<40	2020	74	98	57	1302	91	1622
40-49	3269	414	1322	386	4386	265	6773
50-59	3843	1372	5594	1377	12228	847	21418
60-69	2482	2939	10450	2549	18771	1686	36395
70-79	913	4327	19582	3227	16112	1716	36234
80-89	177	2636	5649	2251	7436	895	18867
>90	7	198	318	245	562	84	1407
Total	12711	11960	34283	10092	60797	5584	122716

Relación de la edad con el beneficio de la intervención sobre otros factores de riesgo

Los ensayos clínicos en HSA (SHEP⁷ y Syst-Eur⁸), con mayoría de pacientes ancianos, así como algunos recientes ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes, (Heart Protection Study/HPS⁹ y PROSPER¹⁰), han demostrado que el beneficio de las intervenciones, expresadas como el número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento (NNT), es considerablemente más bajo en individuos ancianos. En definitiva, el beneficio absoluto es más alto cuanto mayor se hace el individuo.

Complicaciones añadidas

Sin duda, los pacientes ancianos reciben mayor número de medicamentos que los individuos más jóvenes. La frecuente asociación de múltiples factores de riesgo CV, junto con la presencia de otras patologías cónicas (enfermedad degenerativa articular, patología mental, enfermedades respiratorias y cardiovasculares) tienen como consecuencia el uso

simultáneo de gran número de fármacos. Uno de los problemas potenciales son las interacciones medicamentosas, a las que el médico prescriptor debe estar atento. Sin embargo, un problema especialmente importante es el incumplimiento terapéutico que conlleva el recibir múltiples fármacos para múltiples patologías. El deterioro cognitivo que también puede acompañar a la edad, junto con las deficiencias visuales y auditivas solo hacen que empeorar las cosas máxime si el paciente anciano no recibe la necesaria asistencia por parte de sus familiares.

Conclusiones finales

La edad es el factor de riesgo CV no modificable sobre el que existe un gran volumen de información no solamente epidemiológica sino también fisiopatológica y terapéutica. Sobre este último aspecto, los pacientes ancianos que presentan factores de riesgo CV modificables, como HTA o hiperlipidemia, se benefician claramente de intervenciones farmacológicas, por lo que no deben ser exclui-

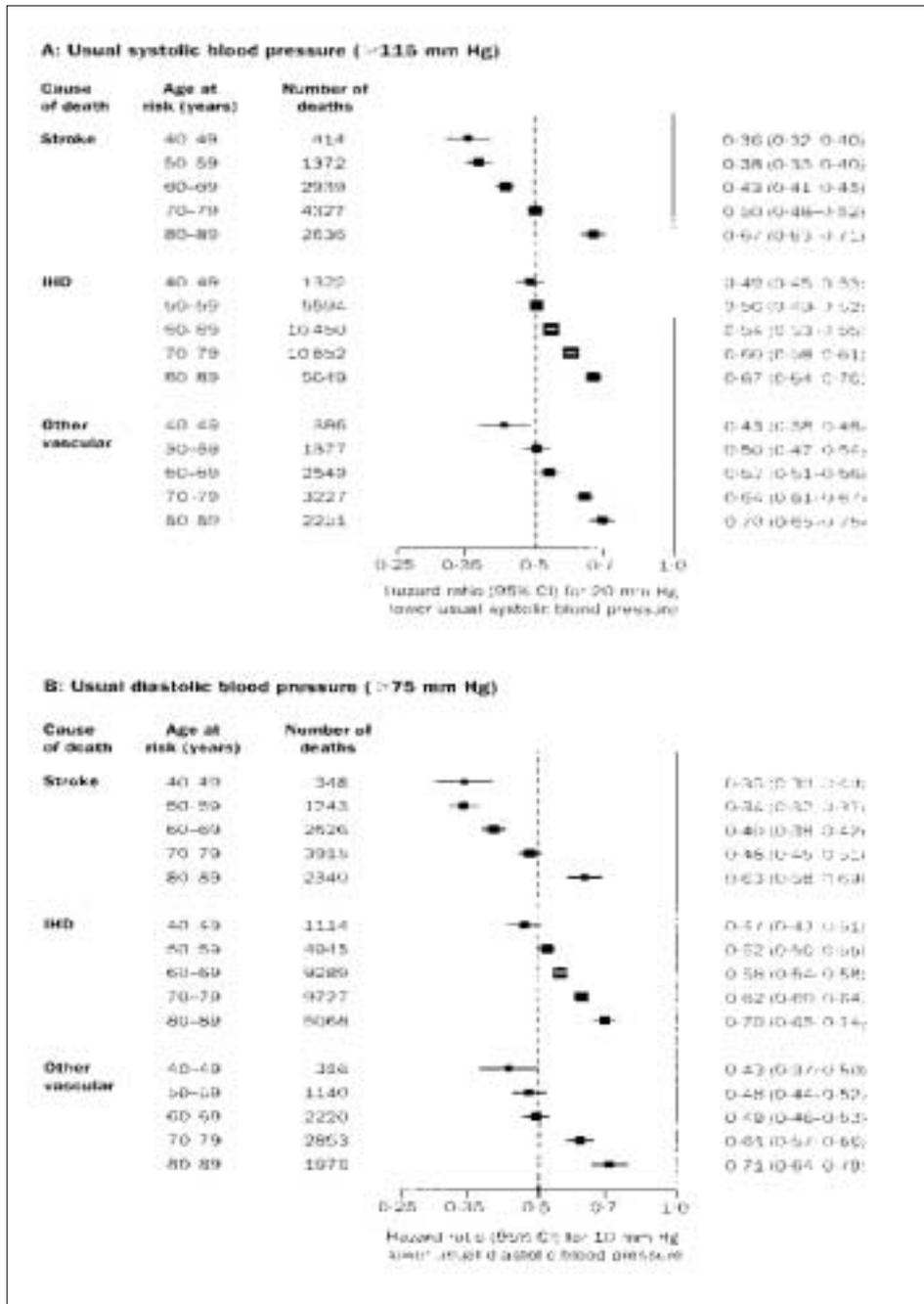
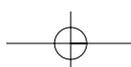


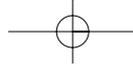
Figura 3. Mortalidad por ictus, enfermedad coronaria y otras muertes vasculares: riesgo (*hazard ratio*) por edad y por diferencias de PA usual.⁴



dos, más bien al contrario, de los programas de prevención CV. Por desgracia, y porque tiene que ser así, otras enfermedades ligadas a la edad, como las demencias, neoplasias etc, también harán acto de presencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franklin SS, Gustin WG, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
2. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1101-8.
3. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change within aging? The Framingham Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.
4. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13
5. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
6. Guía de Prevención cardiovascular. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. SemFYC, 1996.
7. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 1991: 3255-64.
8. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al for the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and Mortality in the placebo controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
9. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial *Lancet* 2002; 360:1623-30.



Lo peor es... EL TABACO

Dr. Victor López García Aranda

*Profesor A. de Cardiología. Coordinador del Area Externa Cardiovascular y de la Unidad de Investigación Cardiovascular del Hospital Universitario "Virgen Macarena" de Sevilla
Ex-Presidente del Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT). Vocal (portavoz) del CNPT
Presidente del Grupo de Trabajo de Tabaquismo de la Sociedad Española de Cardiología*

RESUMEN

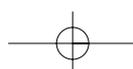
Las evidencias epidemiológicas del incremento de la morbimortalidad cardiovascular en relación con el tabaco tienen un amplio respaldo en la investigación experimental y clínica. Los fumadores tienen enfermedad coronaria más precozmente, y una vez que ésta aparece, tienen peor pronóstico si no abandonan el hábito. Ninguna forma de inhalar tabaco se puede declarar exenta de riesgo y no hay dosis inocentes por pequeña que sea. El sólo hecho de convivir con personas fumadoras conlleva un incremento de riesgo de padecer enfermedad coronaria.

Las evidencias epidemiológicas siguen aumentando

Lo peor ha de ser lo que más morbi-mortalidad cause y la fuerza de la evidencia recae en el tabaco que ocasiona más de 50.000 muertes todos los años. No hay ningún otro factor de riesgo más generalizado, asumido, tolerado y lo que es más preocupante en ocasiones, potenciado. Los primeros hitos en la demostración de una relación significativa

entre el tabaco y la incidencia de enfermedad cardiovascular datan ya de la primera mitad del siglo XX¹, aunque los primeros estudios prospectivos no se publicaron hasta el último tercio del siglo, mereciendo mencionarse por su repercusión el Minnesota Business Men Study, y el Framingham Study²⁻⁵. Éste último estableció la conocida relación dosis-efecto (cada 10 cigarrillos diarios = 18% de incremento de mortalidad en hombres y 31% en mujeres). Surgió de estos estudios pioneros el término "factor de riesgo", que se utilizó por primera vez en 1961⁵.

El efecto sinérgico de los factores de riesgo fue bien estudiado por el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), y por el estudio de Framingham (Fig. 1). El primero analizó la mortalidad por enfermedad coronaria en una cohorte de 316.099 varones. El número de cigarrillos diarios fue un fuerte predictor, y su efecto fue sinérgico con los demás factores. Así, los fumadores con la presión sistólica y el colesterol total en el quintil superior tuvieron una mortalidad coronaria 20 veces mayor que la de los no fumadores en



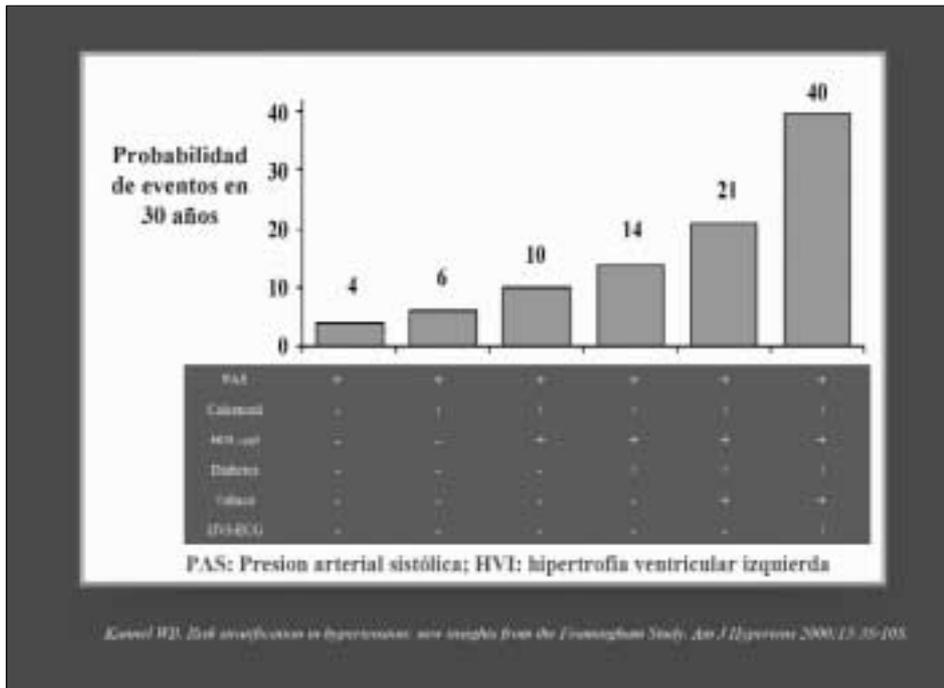
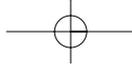


Figura 1. Agregación de factores de riesgo y eventos coronarios.

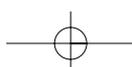
el quintil inferior de colesterol y presión sistólica⁶. El efecto inverso, es decir, la delimitación de un grupo de características que definen a un grupo de población como de muy bajo riesgo también ha sido demostrado recientemente. Así, se ha encontrado que entre personas sanas, la coexistencia de: colesterol < 200 mg/dL, tensión arterial < 120/80 y no fumar, producen una disminución en la mortalidad de origen coronario de hasta el 90% según los grupos de edad, y del 50% en la mortalidad total⁷.

El tabaco ha estado entre los factores de riesgo desde los primeros estudios, y en las guías de actuación del ACC/AHA para valoración del riesgo cardiovascular, aparece dentro del grupo de los 6 factores de riesgo independientes mayores⁸: Consumo de Cigarrillos,

hipertensión arterial, colesterol total (y LDL) elevado, colesterol HDL bajo, diabetes mellitus y edad avanzada. Se ha observado además una buena correlación de la incidencia de enfermedad coronaria con los marcadores bioquímicos de la intensidad del consumo: concentración de nicotina, cotinina, o monóxido de carbono⁹.

Respuesta de la industria

La demostración del efecto perjudicial del tabaco indujo la comercialización de productos que se suponían "cardiosaludables": los cigarrillos bajos en nicotina. Sin embargo, éstos no reducen el riesgo cardiovascular. En un seguimiento de más de 100.000 varones durante 12 años, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular aumentó el 40%





en los fumadores de tabaco bajo en nicotina con respecto a los no fumadores¹⁰. Otra alternativa más reciente ha sido la potenciación del consumo de cigarrillos puros, que se popularizaron en la década de los 90. Tampoco ha resultado. En un extenso estudio prospectivo de la American Cancer Society entre varones adultos que nunca fumaron cigarrillos ni pipa, se concluye que el consumo de cigarrillos puros produce un incremento significativo de mortalidad coronaria¹¹. Las evidencias actuales no respaldan el consumo de tabaco en ninguna de sus presentaciones ni a ninguna dosis como supuestamente inocua.

Nuevas evidencias

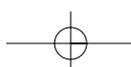
Desde hace una década se sabe que el abandono del hábito tabáquico conlleva una disminución significativa del riesgo cardiovascular, llegando en 2-3 años a niveles de riesgo similares a los de la población no fumadora, aunque ya hay efectos significativos a partir del primer año¹²⁻¹⁴. Los últimos datos van más allá, demostrando que una política de divulgación de los efectos nocivos del tabaco puede no ser suficiente. Así lo demuestran los resultados de las campañas de control del tabaco realizadas en los estados de California y Massachusetts^{15,16}. Así, en California se aprobó una normativa en 1988 con un nuevo impuesto que gravaba el precio del paquete de cigarrillo en 25 centavos, destinando 5 de éstos a una campaña divulgativa. El impacto de estas medidas sobre el consumo de tabaco fue significativo en comparación con el resto de USA, pese a seguir el resto del país una política antitabaco bastante activa. De forma paralela, la mortalidad cardiovascular también declinó

de forma significativamente más rápida al descenso del resto del país. A partir de 1992, se produjeron dificultades en la aplicación de esta política, y los descensos tanto en el consumo de tabaco como en de la mortalidad cardiovascular se ralentizaron significativamente. Una legislación similar se aprobó en el estado de Massachusetts en 1992, consiguiendo una reducción anual del 4% en el consumo de tabaco, en comparación con el 1% en el resto del país.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

La enfermedad coronaria es una de las principales causas de muerte y enfermedad en los países desarrollados. En USA y Australia, después de registrar un aumento importante de en la mortalidad por enfermedad coronaria a partir de los 40, se produjo un brusco descenso en los años 1966-68¹⁷. De forma similar aunque con una década de atraso, en España hubo un incremento rápido de 1950 a 1975, disminuyendo a partir de este año. Nuestra tasa de fallecimientos por cardiopatía isquémica es aún de las más bajas de occidente, con 104 varones y 46 mujeres por 100.000^{18,19}, teniendo el descenso del hábito tabáquico una importancia significativa.

Son actualmente las poblaciones de los países en desarrollo las que se van incorporando a esta moderna epidemia, con un aumento simultáneo del tabaquismo y de la incidencia de cardiopatía coronaria y enfermedades cardiovasculares. Así, la prevalencia del tabaquismo en los varones de la población rural de la India está en torno al 50%, y en Shangai alcanza el 60%, superando la de muchos países occidentales^{20,21}.



MECANISMOS

En el humo del tabaco hay más de 4000 componentes, derivados tanto de la hoja de tabaco como del proceso de curación del mismo y de las distintas sustancias aditivas, como azúcares, humectantes y sustancias aromáticas. Con la aspiración del cigarrillo, la temperatura de combustión llega a unos 900°C, y se genera la denominada corriente principal de humo, que contiene numerosas sustancias vaporizadas junto con partículas mayores y radicales libres²².

El monóxido de carbono constituye alrededor del 5% del humo de tabaco, e interfiere con la capacidad transportadora de oxígeno al formar carboxihemoglobina, que en los fumadores típicos está en torno al 15%, con lo que disminuye sensiblemente su capacidad de esfuerzo. Con cada inhalación se aspiran de 50 a 150 microgramos de nicotina. Esta actúa produce liberación de norepinefrina y aumento de adrenalina circulante, con una elevación inmediata de la presión arterial y las resistencias periféricas. Esto unido al efecto del monóxido de carbono puede desencadenar un episodio de isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria⁹, o en trabajadores expuestos a niveles algo elevados de CO ambiental, entre los cuales el hecho de ser fumadores hace que la concentración de CO en sangre pueda llegar a niveles suficientemente tóxicos como para ello²³.

El efecto agudo del tabaco (Fig. 2) provoca una disminución de la capacidad de la circulación coronaria de incrementar el flujo de acuerdo con los requerimientos miocárdicos de oxígeno²⁴. La función endotelial se altera inmediatamente después de fumar un cigarrillo. Esto se ha comprobado en las arterias

coronarias epicárdicas, disminuyendo el flujo coronario incluso en individuos sin enfermedad coronaria. En algunos individuos se observan reducciones de la luz de los vasos coronarios del 40%. Además, el tabaco es un conocido factor de riesgo para la producción de espasmo coronario. Esta vasoconstricción puede iniciar fácilmente la rotura de una placa aterosclerótica. La integridad función endotelial se puede valorar midiendo la capacidad vasodilatadora de las arterias del antebrazo. Esta capacidad dilatadora está progresivamente más disminuida según se incrementa el número de cigarrillos. Los exfumadores tienen una función endotelial similar a la de los no fumadores, lo que indica que esta alteración es reversible²⁵.

Fumar tan sólo dos cigarrillo puede multiplicar por 100 la actividad plaquetaria, y tanto en fumadores crónicos como de forma aguda, hay un aumento de los prostanooides tromboxano B₂, tromboxano A₂, prostaglandina F1 α , factor plaquetar 4 y beta-tromboglobulina^{9,26}. Otros factores protrombóticos no mediados por plaquetas también están alterados en los fumadores, como el fibrinógeno, factor VII, o factor XIIa²⁷. El aumento de factor VII conlleva una disminución de trombomodulina, y de los efectos anticoagulantes y fibrinolíticos de las proteínas C y S y del activador tisular del plasminógeno. El fibrinógeno que persiste elevado durante años después de abandonar el tabaco. Los fumadores tienen además una marcada inhibición de la liberación de activador tisular del plasminógeno endógeno (tPA). Todo esto implica una mayor facilidad a que se produzcan fenómenos trombóticos arteriales²⁸.

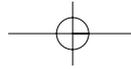


Figura 2. Acciones cardiovasculares del tabaco.

Hung et al estudiaron la capacidad trombogénica de la sangre de 12 fumadores habituales antes de fumar y 5 minutos después de fumar dos cigarrillos. Después de fumar se producía un incremento de noradrenalina, agregación plaquetar frente a trombina y formación de trombo a distinto nivel de fuerzas de cizallamiento²⁹ (Fig. 3).

El epitelio pulmonar permite el paso de partículas relativamente grandes, y en el pulmón puede interactuar con macrófagos, mastocitos y linfocitos, liberando numerosas sustancias incluyendo citoquinas. Las personas que tienen hipersensibilidad a alguno de los componentes del humo de tabaco tendrán una mayor liberación de mediadores por las células del pulmón, especialmente los mediadores de la inflamación procedentes de

los mastocitos, componentes de complemento activado y factores de la coagulación³⁰.

Los fumadores presentan mayores niveles de triglicéridos, colesterol total y c-LDL, y menores niveles de c-HDL y apoproteína A-1 que los no fumadores, cambios que son mayores en relación con el mayor consumo de tabaco^{31,32}. El tabaco hace a las LDL más susceptibles a la oxidación, especialmente en presencia de ácidos grasos poliinsaturados, por lo que una dieta rica en éstos podría ser perjudicial si no se abandona el consumo de cigarrillos, puesto que las LDL oxidadas tienen un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis. Estos cambios se pueden observar ya en adolescentes con un consumo de tan sólo 6 cigarrillos diarios³³. Se ha demostrado in vitro que el humo de tabaco

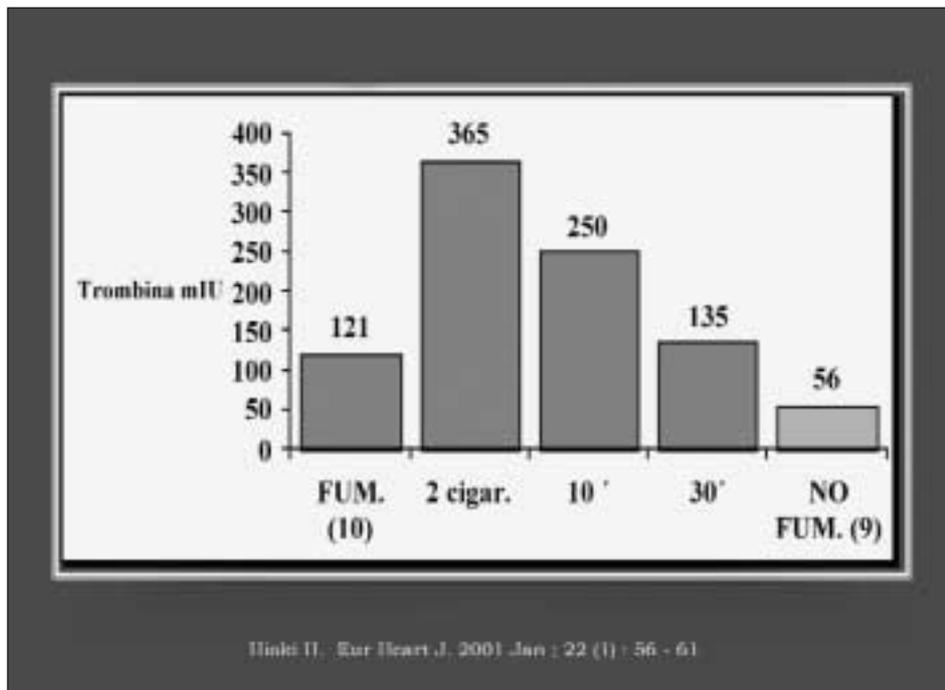


Figura 3. Efecto agudo del tabaquismo en la generación de trombina dependiente de plaquetas.

inhibe la prooxonasa, una enzima que protege las lipoproteínas de la peroxidación. James et al estudiaron en un grupo de pacientes la relación del hábito tabáquico con las estenosis coronarias, el perfil lipídico y la actividad de prooxonasa. La actividad de esta enzima era menor en fumadores y exfumadores recientes, igualándose los niveles con los no fumadores al cabo de unos 2 años de dejar el tabaco. Hubo una correlación entre los niveles bajos de prooxonasa con una mayor severidad de la enfermedad coronaria y con menor protección de las LDL frente a la oxidación³⁴.

Si bien está claro el papel del tabaco en la aparición de enfermedad coronaria, los individuos con la misma exposición al tabaco no tienen un grado proporcional de enfermedad,

ni aun ajustándolo a los demás factores de riesgo.

Hay numerosas investigaciones acerca de la mayor predisposición genética a sufrir enfermedad coronaria en unos fumadores que en otros. Se ha estudiado la relación entre el polimorfismo de la enzima glutatión-S-transferasa y el efecto tóxico del humo del tabaco, encontrando que la presencia de la forma GSTT1 multiplica por 3 el riesgo de enfermedad coronaria asociado al consumo de cigarrillos³⁵. Otros polimorfismos que hacen más sensibles a los pacientes al efecto cardiovascular del tabaco son el polimorfismo de la metionina sintetasa, el receptor de la vitamina D la proteína p53 (una proteína tumor-supresora), y el polimorfismo 4a/b de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS)³⁶⁻³⁹.

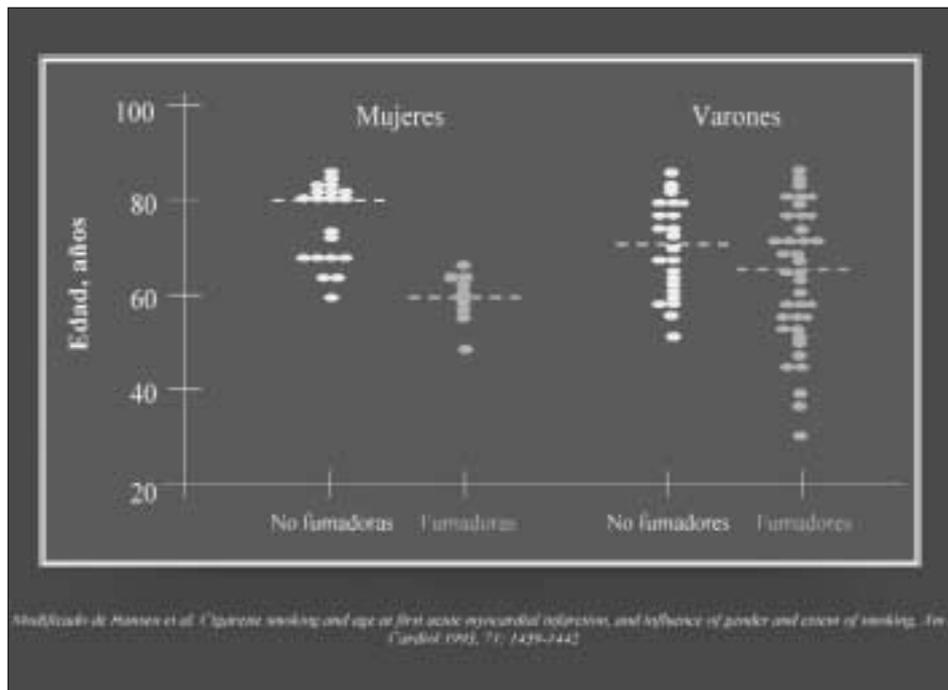


Figura 4. Mujeres, tabaquismo e infarto agudo de miocardio.

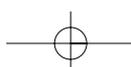
INFLUENCIA DEL TABACO EN LAS DISTINTAS MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Las evidencias epidemiológicas, clínicas y experimentales asocian de forma abrumadora el tabaco con el riesgo de infarto tanto en hombres como en mujeres (Fig. 4). Al contrario de la influencia pronóstica del tabaquismo una vez que se ingresa por infarto, el seguir fumando después del mismo es un predictor de mal pronóstico. En estudios a corto y a largo plazo, aquéllos que continuaron fumando tuvieron reinfarcto cuatro veces más a menudo que los que dejaron el tabaco⁴⁰.

El tabaco está implicado tanto en el proceso crónico de la aterosclerosis y de los eventos isquémicos agudos como en la producción intermitente de angina. Entre fuma-

dores, la isquemia es cinco veces más probable que ocurra mientras están fumando que cuando no lo hacen⁴¹. Entre los pacientes estudiados mediante coronariografía, se ha encontrado una correlación entre el número de cigarrillos y el número de arterias afectadas. Igualmente, la edad de los fumadores con enfermedad coronaria significativa es de unos 10 años más joven que entre los no fumadores⁴².

El tabaco es un factor de riesgo de muerte súbita. Es predictor de muerte súbita tanto en personas con coronariopatía conocida como en casos de muerte súbita inesperada⁴³. El 75% de los casos de muerte súbita debido a trombosis coronaria se dan en fumadores⁴⁴. Los fumadores que sobreviven de una parada cardíaca tienen menos recurrencias si abandonan el tabaco (19% versus 27%)⁴⁰.



En un seguimiento de 20 años sobre mil pacientes intervenidos de injerto aortocoronario, el hábito tabáquico previo a la intervención no tuvo influencia en el pronóstico. Sin embargo, el abandono del tabaco fue un predictor importante. Los que siguieron fumando tuvieron un incremento ajustado del 75% en la mortalidad de origen cardíaco, junto con una mayor necesidad de nueva revascularización⁴⁵. Similar influencia se ha observado en el pronóstico de los pacientes tras angioplastia coronaria, que ven limitada no sólo su supervivencia, sino su calidad de vida^{46,47}.

BIBLIOGRAFÍA

- English JP, Willius FA, Berkson J. Tobacco and coronary disease. *JAMA* 1940;115:1327-9.
- Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed 15 years. *Circulation*. 1963;28: 381-395.
- Kannel Wg, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990;8(5): S3-S8.
- Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976;37:269-282.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie L, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease: six-year follow-up experience. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992 Jan;152(1): 56-64.
- Gottlieb S. Some people are at very low risk from heart disease. *BMJ* 1999;319:1522.
- Scott M, Grundy, MD, PhD; Richard Pasternak, MD; Philip Greenland, MD; Sidney Smith, Jr, MD; Valentin Fuster, MD, PhD. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-1492.
- Woodward M, Moohan M, Tunstall-Pedoe H. Self-reported smoking, cigarette yields and inhalation biochemistry related to the incidence of coronary heart disease: results from the Scottish Heart Health Study. *J Epidemiol Biostat* 1999;4(4):285-95.
- Rigotti NA, Pasternak RC. Cigarette smoking and coronary heart disease. *Cardiol Clin North* 1996, 14: 51-68.
- Jacobs EJ, Thun MJ, Apicella LF. Cigar smoking and death from coronary heart disease in a prospective study of US men. *Arch Intern Med* 1999 Nov 8;159(20):2413-8.
- US Department of Health and Human Services: The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Office on Smoking and Health. DHHS Publication 1990,nº (CDC) 90: 8416.
- Waters D, Lesperance J, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Hudgin R et al. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996, 94: 614-621.
- Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, Meilahn E. The relationship of smoking cessation to coro-

- nary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Public Health* 1990;80(8):954-8.
15. Biener L, Harris JE, Hamilton W. Impact of the Massachusetts tobacco control programme: population based trend analysis. *BMJ* 2000;321:351-354.
 16. Fichtenberg CM, Glantz S. Association of the California Tobacco Control Program with decline in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Eng J Med* 2000, 343:1772-1777.
 17. Dwyer T, Hetzel BS. A comparison of trends of coronary heart disease mortality in Australia, USA and England and Wales with reference to three major risk factors-hypertension, cigarette smoking and diet. *Int J Epidemiol* 1980; 9(1):65-71.
 18. Barrado MJ, Medrano MJ, Almazán J. Mortalidad por cardiopatía isquémica en España: tendencia y distribución geográfica. *Rev Esp Cardiol* 1995, 48: 106-114.
 19. Banegas JR, Villar F, Rodríguez F. Enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo. Importancia sanitaria en España. *Hipertensión* 1996, 13: 329-341.
 20. Gupta R, Sharma S, Gupta VP, Gupta KD. Smoking and alcohol intake in a rural Indian population and correlation with hypertension and coronary heart disease prevalence. *J Assoc Physicians India* 1995 Apr;43(4):253-8.
 21. Chen ZM- Xu Z- Collins R- Li WX- Peto R- Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China. A 16-year prospective study. *JAMA* 1997 Nov; 278(18):1500-4.
 22. Hoffmann D, Wynder EL. Chemical constituents and bioactivity of tobacco smoke. *IARC Sci Publ* 1986, 74: 145-165.
 23. Wickramatillake HD, Gun RT, Ryan P. Carbon monoxide exposures in Australian workplaces could precipitate myocardial ischaemia in smoking workers with coronary artery disease. *Aust N Z J Public Health* 1998;22(3 Suppl):389-93.
 24. Martin JL, Wilson JR, Ferraro N, Laskey WK, Kleveland JP, Hirshfeld JW Jr. Acute coronary vasoconstrictive effects of cigarette smoking in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1984 Jul 1;54(1):56-60.
 25. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993, 88: 2149-2155.
 26. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988, 319:1318-1330.
 27. Miller GJ, Esnouf MP, Burgess AI, Cooper JA, Mitchell JP. Risk of coronary heart disease and activation of factor XII in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 2103-6.
 28. Newby DE., Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA., Fox KAA., Boon NA, Webb, DJ. Endothelial Dysfunction, Impaired Endogenous Fibrinolysis, and Cigarette Smoking A Mechanism for Arterial Thrombosis and Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999;99:1411-1415.
 29. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995 Nov 1;92(9):2432-6.
 30. Stafford RS, Becker CG. Cigarette smoking and atherosclerosis. En Fuster V, Ross R, Topol EJ eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia 1996, Lippincott-Raven: 303-325.
 31. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein con-

- centrations: An analysis of published data. *Br Med J* 1989; 298: 784-788.
32. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998 Nov;19(11):1632-41.
33. Raftopoulos C, Bermingham MA, Steinbeck KS. Coronary heart disease risk factors in male adolescents, with particular reference to smoking and blood lipids. *J Adolesc Health* 1999 Jul;25(1):68-74.
34. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000 May 16;101(19):2252-7.
35. Li R, Boerwinkle E, Olshan AF, Chambless LE, Pankow JS, Tyroler HA, Bray M, Pittman GS, Bell DA, Heiss G. Glutathione S-transferase genotype as a susceptibility factor in smoking-related coronary heart disease.: *Atherosclerosis* 2000 Apr;149(2):451-62.
36. Wang XL, Cai H, Cranney G, Wilcken DE. The frequency of a common mutation of the methionine synthase gene in the Australian population and its relation to smoking and coronary artery disease. *J Cardiovasc Risk* 1998 Oct-Dec;5(5-6):289-95.
37. Van Schooten FJ, Hirvonen A, Maas LM, De Mol BA, Kleinjans JC, Bell DA, Durrer JD. Putative susceptibility markers of coronary artery disease: association between VDR genotype, smoking, and aromatic DNA adduct levels in human right atrial tissue. *FASEB J* 1998 Oct;12(13):1409-17.
38. Wang XL, Wang J, Wilcken DE. Interactive effect of the p53 gene and cigarette smoking on coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 1997 Aug;35(2):250-5.
39. Wang XL, Sim AS, Badenhop RF, McCredie RM, Wilcken DE. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene.: *Nat Med* 1996 Jan;2(1):41-5.
40. Ockene IS. Smoking after acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 297-299.
41. Gabbay FH, Krantz DS, Kop WJ, Hedges SM, Klein J, Gottdiener JS, Rozanski A. Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: physical and mental activities, anger and smoking. *J Am Coll Cardiol* 1996 Mar 1;27(3):585-92.
42. Herbert WH. Cigarette smoking and arteriographically demonstrable coronary artery disease. *Chest* 1975 Jan;67(1):49-52.
43. Escobedo LG, Caspersen CJ. Risk factors for sudden coronary death in the United States. *Epidemiology* 1997 Mar;8(2):175-80.
44. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang YH, Smaillek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary artery disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336: 1276-1282.
45. van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, Veldkamp RF, van Herwerden LA, Bogers AJ. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2000 Sep;36(3): 878-83.
46. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 1997;336:755-761.
47. Taira DA, Seto TB, Ho KKL, Krumholz HM, Cutlip DE, Berezin R, Kuntz RE, Cohen DJ. Impact of Smoking on Health-Related Quality of Life After Percutaneous Coronary Revascularization. *Circulation*. 2000;102:1369.

Lo peor es... La Hipertensión

Dr. Luis M. Ruilope, Dr. Julián Segura, Dr. Carlos Campo

Unidad de Hipertensión. Hospital 12 de Octubre. Madrid

La Hipertensión arterial constituye una de las causas corregibles más frecuentes de muerte prematura en la población general¹. Las evidencias recogidas en la literatura sobre los beneficios asociados con el control de las cifras de presión arterial son numerosas, y aparecen recogidas en la tabla 1. Dichos beneficios quedaron claramente establecidos en los estudios iniciales que compararon medicación antihipertensiva activa frente a placebo. De forma sucesiva asistimos a la demostración de los efectos beneficiosos del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial severa, moderada y finalmente leve. Posteriormente se han realizado estudios comparativos entre las diferentes clases de fármacos antihipertensivos en un intento demostrar la existencia de efectos independientes entre las distintas clases de fármacos antihipertensivos. La publicación de un reciente metaanálisis que recoge las experiencias habidas hasta finales de 1999 mostró que la capacidad de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y de los antagonistas del calcio para reducir la prevalencia

TABLA I. Datos a favor del control de la presión arterial.

- Estudios frente a placebo
- Estudios comparativos
- Ventajas de pequeñas variaciones de presión arterial en pacientes con riesgo cardiovascular muy elevado
- Modificaciones importantes de la presión arterial por mecanismos no propiamente antihipertensivos
- Prevención de aparición de diabetes dependiendo del tipo de terapia antihipertensiva

de eventos cardiovasculares mortales y no mortales no difería de la encontrada con diuréticos y betabloqueantes². La ulterior publicación del estudio ALLHAT vino a confirmar la similitud entre estas clases de fármacos, y lo hizo en niveles de presión inicial y final más bajas que cualquiera de los estudios previos³. Sin embargo, los datos de los estudios LIFE, SCOPE y ANBP 2⁴⁻⁶ parecen indicar que si bloqueamos los efectos de la angiotensina II, sea con un inhibidor del enzima de conversión o con un antagonista del receptor AT1 de angio-

tensina, cabe esperar un beneficio mas allá del obtenido con el mero control de la presión arterial.

La importancia de las modificaciones de la presión arterial es particularmente llamativa en los pacientes con un riesgo cardiovascular global elevado de origen multifactorial. El mejor ejemplo lo constituyen los pacientes diabéticos, que conforman un grupo en el que la agregación de factores de riesgo cardiovascular es la norma. En estos pacientes pequeñas modificaciones de la presión arterial se traducen en beneficios muy significativos en la prevención de complicaciones y mortalidad de causa cardiovascular⁷. Estos datos refuerzan de manera importante la necesidad de conseguir un control estricto de presión arterial en los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado, y demuestran cómo en esta última situación, pequeñas elevaciones de la presión arterial actúan como una caja de resonancia a la hora de potenciar el efecto dañino que sobre el sistema cardiovascular y renal de un individuo ejercen los otros factores de riesgo.

En el futuro, el mejor control de la presión arterial se verá facilitado por una intervención terapéutica más temprana en pacientes de riesgo. En otras palabras, el umbral de presión para iniciar el tratamiento farmacológico descenderá de forma importante, no tanto en las Guías por aparecer, en las que esta posibilidad ya se contempla, como en nuestra práctica clínica, venciendo a nuestra habitual inercia de actuación⁸.

Un aspecto interesante de la actuación temprana sobre las cifras de presión arterial aparece en estudios recientes^{9,10} que muestran cómo intervenciones farmacológicas no

directamente relacionadas con un efecto antihipertensivo, lo poseen a través de efectos sobre los mecanismos que facilitan la subida de la presión arterial. En este sentido el uso de acarbosa y/o de sensibilizadores de insulina se han mostrado capaces de prevenir o de contribuir de forma relevante a facilitar el control de la presión arterial.

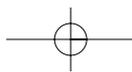
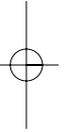
Igualmente, la prevención del desarrollo de diabetes de nuevo cuño en relación con el tipo de terapia antihipertensiva³⁻⁵ facilitará sin duda el control de la presión arterial a largo plazo.

En resumen, intervenciones más precoces y diversas vienen a demostrar que en el riesgo cardiovascular global la presión arterial juega un papel primordial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
2. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356:1955-1964.
3. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.

4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE): randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
5. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hoffman A, Olofsson B, Trenkwalder P and Zanchetti A, for the SCOPE Study Group. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* (en prensa).
6. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, Johnston CI, et al, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-592.
7. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20:2099-2110.
8. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, et al. Clinical Inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135:825-834.
9. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.
10. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003; 26:172-178.





Lo peor es... El Colesterol

Dr. Pedro Mata

*Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna
Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

Las enfermedades cardiovasculares representan el mayor problema de salud en nuestro medio. La enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica (CI) es la complicación clínica principal de la aterosclerosis, lesión en la pared vascular que se produce por la interacción entre el colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las células sanguíneas y de la pared vascular. Actualmente está aceptado que las concentraciones plasmáticas de colesterol, y en particular, las concentraciones de colesterol-LDL son factores mayores de riesgo para el desarrollo de CI. Esta relación ha sido bien identificada en estudios epidemiológicos observacionales de grandes cohortes a las que se ha seguido prospectivamente mediante la incidencia de episodios de enfermedad coronaria¹⁻³. Los estudios observacionales realizados en diferentes poblaciones indican una relación positiva continua entre el riesgo de enfermedad coronaria y la concentración plasmática de colesterol-LDL, que se extiende hasta valores inferiores a los que actualmente se

observan en las poblaciones occidentales, sin que exista un "umbral" definido por debajo del cual las concentraciones inferiores no se asocien a un menor riesgo².

EVIDENCIA OBSERVACIONAL

Los últimos 50 años han sido testigos del avance más notable en el entendimiento del papel del colesterol en la patogenia de la enfermedad coronaria. La evidencia epidemiológica de que el colesterol plasmático, y particularmente el colesterol-LDL, tienen un papel causal en el desarrollo de la aterosclerosis se ha establecido en tres estudios históricos. El primero, el estudio de los Siete Países, demostró que la mortalidad por cardiopatía isquémica puede predecirse con el conocimiento de las concentraciones plasmáticas de colesterol en un determinado país. Además, se observó que las diferencias entre el consumo de grasas saturadas se correlacionaban con las concentraciones de colesterol y con el riesgo de CI en diferentes países¹. En el segundo estudio, se demostró que la relación entre el colesterol plasmático y

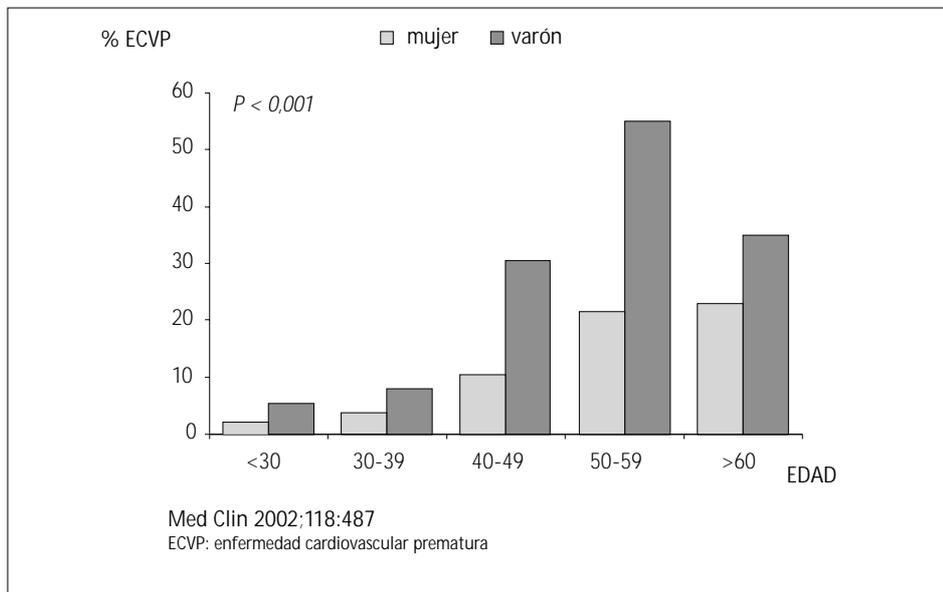


Figura 1. Enfermedad cardiovascular en hipercolesterolemia familiar heterocigota.

la CI es gradual y continua, especialmente con concentraciones de colesterol superiores a 200 mg/dL². La historia del papel del colesterol en la patogenia de la enfermedad coronaria, realmente comienza alrededor de 1950 con el establecimiento de un estudio epidemiológico prospectivo en la pequeña ciudad americana de Framingham. Su objetivo fue identificar los factores comunes que contribuyen al desarrollo de la CI en un grupo de más de 5.000 hombres y mujeres que todavía no habían desarrollado una enfermedad coronaria o un ictus. Después de un largo período de observación, el estudio del corazón de Framingham demostró un mayor riesgo de enfermedad coronaria en las personas con concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol³. Este estudio permanece como el "patrón oro" para los estudios de su clase.

COLESTEROL Y ENFERMEDAD CORONARIA

En ninguna situación ha sido mejor ilustrada la relación entre la hipercolesterolemia y la enfermedad coronaria prematura como en el síndrome clínico de hipercolesterolemia familiar. En 1964 Kachadurian demostró su patrón de herencia autosómico dominante⁴. La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes en la población general, estimándose su frecuencia en una de cada 400-500 personas. Cursa con concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol total y colesterol-LDL, xantomas tendinosos y enfermedad cardiovascular prematura, especialmente CI^{5,6} como se muestra en el registro español de HF (Fig. 1). Este aumento en el colesterol total y colesterol-LDL se debe a un defecto catabólico del colesterol-LDL que



condujo al histórico trabajo de Brown y Goldstein, quienes demostraron en pacientes con hipercolesterolemia familiar que éste defecto catabólico era el resultado de un fallo en la expresión de los receptores específicos celulares para las LDL⁷. Con este resultado, ambos investigadores recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1985. Este descubrimiento ha tenido una extraordinaria importancia para la práctica de la medicina clínica.

La relevancia de la hipótesis lipídica, específicamente que el descenso del colesterol LDL se asociaba con una reducción en los episodios coronarios, fue finalmente establecida en 1984 con la publicación del estudio de prevención primaria con colestiramina de las clínicas de investigación en lípidos. Este estudio marcó el comienzo de la hipótesis lipídica, al menos para los lipidólogos, aunque otros muchos profesionales médicos continuaron escépticos.

Una evidencia posterior de la eficacia del tratamiento hipolipemiante, independientemente de los medios por los que se alcance, se obtuvo con la publicación del estudio POSCH (programa de control quirúrgico de la hipercolesterolemia). El estudio comparó los efectos de la dieta y la cirugía de derivación parcial intestinal con más de 800 supervivientes de un infarto de miocardio con hipercolesterolemia que se siguieron durante 10 años. Este estudio no solo demostró menos progresión angiográfica de las lesiones coronarias, sino también de forma significativa menos episodios coronarios en el grupo con derivación parcial intestinal⁸. Por lo tanto, al final de la década de los 80, la hipótesis lipídica había comenzado a ser evidente.

Evidencia de los ensayos clínicos: la era de las estatinas

Además de descubrir el receptor LDL que reveló la causa de la hipercolesterolemia familiar, Goldstein y Brown también proporcionaron una explicación en el mecanismo de acción de fármacos hipolipemiantes como la compactina y mevinolina (estatinas). Estos fármacos, descubiertos por Endo en Japón en 1976, estimulan la expresión de los receptores LDL, inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa y reduciendo la tasa de síntesis hepática de colesterol. De esta manera se consigue una eficaz reducción en las concentraciones plasmáticas de colesterol-LDL.

El primero de los ensayos de regresión de la aterosclerosis coronaria con una estatina fue el estudio FATS (estudio y tratamiento de la aterosclerosis familiar), que demostró que la combinación de lovastatina y una resina, reducía la probabilidad de progresión e incrementaba la probabilidad de regresión de las lesiones coronarias⁹. Sin embargo, todavía seguían existiendo dudas, especialmente entre los detractores de la hipótesis lipídica, debido a que ningún estudio había demostrado una disminución de la mortalidad total.

A finales de 1994 se publicó un estudio histórico, que tuvo un profundo impacto y que significó un giro definitivo en la aceptación de la hipótesis lipídica con el uso del tratamiento hipolipemiante. El estudio escandinavo de supervivencia con simvastatina o 4S demostró por primera vez que la reducción plasmática del colesterol LDL disminuyó tanto los episodios cardiovasculares como la mortalidad total en pacientes con enfermedad coronaria previa¹⁰. Posteriormente el

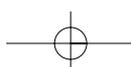


TABLA I. Ensayos terapéuticos de prevención cardiovascular con estatinas

ENSAYOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA							
Estudio	Estatina, dosis (mg/día)	Nº Sujetos (Varones/Mujeres)	C-LDL basal (mg/dL)	Reducción C-LDL	Objetivos Primarios	Cambio en riesgo absoluto (%)	Reducción del riesgo relativo (p)
WOSCOPS	Pravastatina, 40	6595 varones	190	26%	IM fatal y no fatal	2,4	31% (<0.001)
AFCAPS/ Tex-CAPS	Lovastatina, 20-40	6605 (5608/887)	150	25%	IM fatal y no fatal, angina inestable, muerte súbita	2,8	37% (<0.001)
ENSAYOS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA							
Estudio	Estatina, dosis (mg/día)	Nº Sujetos (Varones/Mujeres)	C-LDL basal (mg/dL)	Reducción C-LDL	Objetivos Primarios	Cambio en riesgo absoluto (%)	Reducción del riesgo relativo (p)
4S	Simvastatina, 20-40	4444 (3617/827)	188	35%	Mortalidad total	3,3	30% (<0.0003)
CARE	Pravastatina, 40	4159 (3583/576)	139	32%	Mortalidad por EC o IM no fatal	3,1	24% (0,003)
LIPID	Pravastatina, 40	9014 (7498/1516)	150 (mediana)	25% (comparado con placebo)	Mortalidad por EC	1,9	24% (<0,01)
HPS (*)	Simvastatina, 40	20536 (15454/5082)	132	54 mg/dl (respecto a basal)	Mortalidad total Mortalidad por EC	1,8 1,2	12% (0,0003) 18% (0,0001)

estudio de prevención coronaria del Oeste de Escocia con pravastatina en pacientes sin enfermedad coronaria previa, disminuía la aparición de episodios coronarios y la mortalidad total¹¹. Los estudios posteriores tanto de prevención primaria como secundaria (CARE, AF/TexCAPS, LIPID y HPS) demostraron una reducción en los episodios cardiovasculares, y lo que es más importante, sin un aumento en la mortalidad de causa no cardiovascular en los pacientes tratados con estatinas (Tabla 1). Los análisis de los diferentes grupos sugirieron que los fumadores, los pacientes con hipertensión, diabetes y los pacientes jóvenes y mayores, con independencia de sus concentraciones iniciales

de colesterol se beneficiaban de la misma manera que aquellos pacientes sin estos factores de riesgo. Además se encontró una reducción significativa en la aparición de ictus. Los resultados de seguridad fueron comparables para lovastatina, pravastatina y simvastatina.

A la luz de los resultados de estos seis grandes estudios, existe ahora suficiente evidencia para defender el uso de estatinas en la mayoría de los pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio o que se les realiza una angioplastia o cirugía de revascularización coronaria; así como también en los individuos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

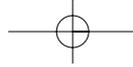


TABLA II. Indicación de tratamiento basado en C-LDL (mg/dL). ATP III (Jama 2001;285:2486-2497)

RIESGO	OBJETIVO C-LDL	DIETA	FÁRMACOS
CI equivalente coronario* (riesgo 10 años $\geq 20\%$)	<100	≥ 100	≥ 130
$\geq 2FR$	< 130	≥ 130	Riesgo 10-20% ≥ 130 ----- Riesgo < 10% ≥ 160
0-1 FR	< 160	≥ 160	≥ 190

(*) Equivalente coronario: Otras formas de aterosclerosis; diabetes mellitus; riesgo a 10 años $\geq 20\%$.

Tratamiento de la hiperlipemia

Existen guías para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular, tanto a nivel nacional como internacional^{12,13}. Estas guías se han centrado en las concentraciones de colesterol-LDL como el primer objetivo, pero reconocen la presencia de otros factores de riesgo, como la evidencia clínica de aterosclerosis y la diabetes (Tabla 2), la edad y el sexo, las concentraciones de colesterol-HDL inferiores a 40 mg/dL, el tabaco, la hipertensión arterial y los antecedentes familiares de CI prematura. A pesar del conocimiento de estas guías y de la evidencia de los ensayos clínicos, que demuestran que la reducción terapéutica del colesterol LDL es beneficiosa, todavía es frecuente contemplar el escaso tratamiento de la hipercolesterolemia. Varias razones están en la base de esta falta de tratamiento. Por una parte esta la falta de conocimiento de las actuales guías por algunos médicos, así como el gasto farmacéutico que supone el uso de

las estatinas. Sin embargo, la eficacia clínica justifica el tratamiento en los pacientes con enfermedad coronaria y en aquellos con hipercolesterolemias genéticas, equivalentes coronarios y en los que tienen un elevado riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular (Tabla 3). Este grupo representa, al menos, el 60% de los pacientes que requieren tratamiento y la relación coste-eficacia de la intervención es beneficiosa.

La prevención primaria de la CI probablemente es más costosa, debido a que el riesgo cardiovascular absoluto es -habitualmente- menor que en la prevención secundaria. Sin embargo, la aterosclerosis es un proceso gradual de décadas, y por tanto el riesgo cardiovascular futuro debe contemplarse como continuo, tanto si se ha manifestado o no.

El episodio clínico de CI. La división "artificial" entre prevención primaria y secundaria no tiene coherencia intelectual con la biología de la aterogénesis. Muchos pacientes están al mismo nivel de riesgo de CI, pero pue-

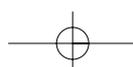


TABLA III. Elevado riesgo de cardiopatía isquémica

Presentación de cardiopatía isquémica**Equivalente de riesgo coronario:**

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota
- Hiperlipemia familiar combinada
- Diabetes mellitus
- Enfermedad aterosclerótica periférica y carotídea
- Numerosos factores de riesgo con riesgo de cardiopatía isquémica a 10 años > 20%

El 60% de los pacientes que requieren tratamiento hipolipemiante son de alto riesgo

den tener una enfermedad encubierta. Así, el riesgo de un primer episodio coronario en pacientes con hipercolesterolemia familiar puede ser más alto que en algunos pacientes con un infarto previo⁶.

RESUMEN

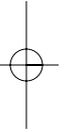
La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CI. Los numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal entre la hipercolesterolemia y la CI. Esta relación, se ha observado en diferentes poblaciones, independientemente de la edad, del sexo y de la situación socio-cultural y racial. Además, la reducción de la hipercolesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por CI y enfermedad cardiovascular en general. Un reciente meta-análisis ha demostrado que por cada 10% de reducción en las concentraciones plasmáticas del colesterol total con tratamiento farmacológico activo, se disminuye un 15% la mortalidad coronaria cuando se compara con los sujetos no tratados. Y tam-

bién disminuye un 11% la mortalidad total¹⁴. Uno de los mayores retos terapéuticos actuales es como estimular al clínico para conseguir una eficacia en la prevención cardiovascular. A la luz de los nuevos conocimientos sobre la biología de la aterosclerosis, la consulta médica nos proporciona la oportunidad de estimar en los pacientes el riesgo absoluto de desarrollar una CI en los próximos 10 años. Y permite a los clínicos la intervención, mediante la modificación de los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.
2. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-77.
3. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984;76:4-12.
4. Kachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolaemia. *Am J Med* 1964;37:402-7.
5. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001:2863-913.
6. Alonso R, Castillo S, Civeira F, y cols. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clin (Barc)* 2002;118:487-92.
7. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the

- regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci* 1973;70:2804-8.
8. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al., for the POSCH group. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;323:946
 9. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary heart disease as a result of intensive lipid lowering-therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
 10. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383-9.
 11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 12. Control de la colesteroemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000;12: 125-52.
 13. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol en Adults. Executive summary of the third report of the National Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 14. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1996;97: 946-52.





Lo peor es... La Glucosa

Dr. Rafael García Robles

Hospital Ramón y Cajal

La diabetes mellitus se asocia fuertemente con un aumento de morbimortalidad de origen cardiovascular, cuyo sustrato anatómico es la existencia de daño en los niveles "micro y macrovasculares". Aunque la diabetes es el "paradigma" de lo que desde un punto de vista clínico vemos cada día en nuestras consultas, en cuanto a pacientes que presentan una elevada asociación de factores de riesgo cardiovascular, es difícil deslindar si predomina el papel nocivo de uno de ellos, o es su conjunto el desencadenante del problema. Hoy en día, los criterios diagnósticos de diabetes son más estrictos (glucemia de ayuno >126 mg/dL; o glucemia de >200 mg/dL tras una sobrecarga oral de 75 mg de glucosa) y ello ha hecho que el diagnóstico se haya implementado de una forma considerable y en estadios mucho más tempranos. Pero, del mismo modo, se ha comenzado a observar de forma muy consistente que en el momento del diagnóstico precoz de estos pacientes, muchos de ellos ya presentan las llamadas "complicaciones tardías de la diabetes". Es por ello por lo que actualmente se

ha abierto un cierto debate en lo que al papel patogénico preponderante que se pueda adscribir a los niveles de glucemia. Los datos más relevantes en este sentido son los que comentamos a continuación.

DIABETES MELLITUS

Es un hecho clínico, ampliamente aceptado, la elevada asociación entre diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Diversos estudios han mostrado de forma convincente el papel de la hiperglucemia en la génesis del daño microvascular, tanto en el nivel retiniano¹ como en el nivel renal². No obstante, en lo que al papel que la hiperglucemia pueda jugar sobre la enfermedad macrovascular, los datos existentes son más conflictivos y, de este modo, mientras que determinados estudios han mostrado como los niveles de HbA1c son un buen predictor de muerte cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2³, otros han descrito como la enfermedad cardiovascular permanece constante a pesar de la presencia de niveles progresivamente elevados de HbA1c⁴. Los estudios de

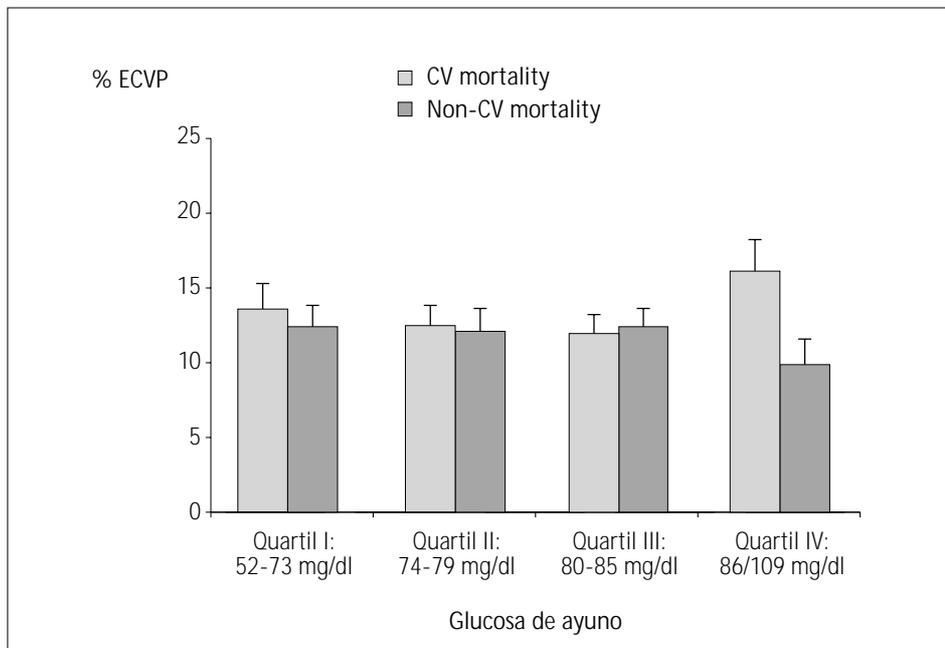


Figura 1. Mortalidad cardiovascular y no-cardiovascular en los distintos cuartiles. *Bjornholt JV et al. Diabetes Care 1999; 22:45-49.*

intervención parecen haber demostrado de una forma convincente que el control estricto de los niveles de glucosa previenen la aparición del daño microangiopático, confirmando de este modo el papel fundamental de los niveles de glucemia sobre este aspecto⁵, mientras que los datos provenientes de otros estudios sobre la enfermedad macrovascular son más conflictivos. En este sentido, los datos del estudio VACSMD⁶ sugieren que el tratamiento intensivo se asocia a un incremento de eventos cardiovasculares, y los datos del UKPDS⁷, en el análisis primario, aunque no confirman los datos previos, no muestran diferencias entre el tratamiento intensivo y el convencional sobre la enfermedad macrovascular.

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y GLUCEMIA DE AYUNO INADECUADA

En los últimos años ha surgido con fuerza el concepto de que el riesgo cardiovascular no solo está posicionado en el paciente diabético, sino que existe un aumento gradual del riesgo cardiovascular según los niveles de glucemia de ayuno. En un reciente estudio de metaregresión sobre 20 estudios que incluyeron un total de 95783 sujetos seguidos durante una media de 12,4 años se pudo comprobar cómo al compararlos por sus glucemias de ayuno (75 vs. 110 mg/dL) en el último grupo existía un marcado incremento del riesgo⁸. Estos datos son aún más demostrativos cuando se emplean criterios de intolerancia a la glucosa en base a los niveles de

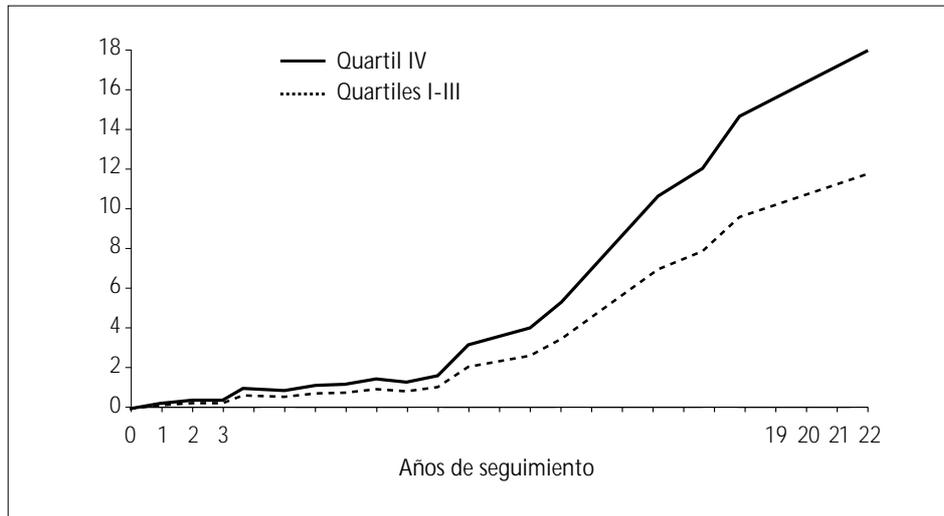


Figura 2. Mortalidad acumulada a lo largo del periodo de seguimiento. Bjornholt JV et al. *Diabetes Care* 1999; 22:45-49.

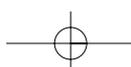
glucemia a las dos horas de una sobrecarga oral de glucemia⁹. Los incrementos del riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular fueron de 1.33 y 1.58 en ambos estudios respectivamente. Abundando aún más en el papel de la glucemia de ayuno inadecuada sobre el riesgo cardiovascular, recientemente estos datos han sido confirmados en un gran estudio con un seguimiento de 22 años de 1973 sujetos sanos con niveles de glucosa de ayuno por debajo de 110 mg/dL¹⁰. El estudio dividió a los pacientes en cuatro cuartiles según sus niveles de glucemia de ayuno (Fig. 1) y demostró que en cuartil IV (glucemia de ayuno entre 86 y 109 mg/L) existía un aumento significativo de muerte de origen cardiovascular al comparar con los otros tres cuartiles y que, además, después de ajustar el grupo para edad, tabaco, lípidos, presión arterial, volumen espiratorio y ejercicio físico el riesgo relativo de muerte de origen cardio-

vascular fue de 1,4. Otro de los aspectos observados fue la clara separación de las curvas de eventos a lo largo del seguimiento al comparar el cuartil IV con los otros tres, la cual se estableció a partir de los años incrementándose de forma clara a lo largo del seguimiento (Fig. 2).

Así pues, creemos que los niveles de glucemia anómala en ayunas han cobrado importancia relevante desde el punto de vista clínico y han de ser considerados como de gran importancia a la hora de la prevención y diagnóstico precoz del daño cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klein R, Klein BE, Moss SE et al: Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1996; 154:159.



2. Ritz E, Stefeanski A: Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:167.
3. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K et al: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43:960.
4. Meigs JB, Singer DE, Sullivan LM et al: Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM): the NIDDM Patient Outcomes Research Team. *Am J Med* 1997; 102:38.
5. The diabetes control and complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977.
6. Abaira C, Colwell J Nuttall F et al: Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in Type II Diabetes (VACSDM). *Arch Intern Med* 1997; 157:181.
7. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837.
8. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22:233.
9. Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M et al: Two hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002; 23:1267.
10. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E: Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. *Diabetes Care* 22:45-49, 1999.

The Insulin Resistance Syndrome: Past, Present and Future

Gerald M. Reaven, M.D.

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine

Insulin-mediated glucose disposal varies widely in apparently healthy human beings. The results shown in Fig. 1 illustrate the distribution of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy, nondiabetic volunteers studied by our research group. Insulin-mediated glucose disposal was quantified by the insulin suppression test, in which the steady-state plasma glucose (SSPG) concentration at the end of a 180 min infusion of somatostatin, insulin and glucose is a direct measure of how effective insulin is in disposing of the infused glucose load; the higher the SSPG concentration, the more insulin resistant the individual. In this figure the population is divided into deciles on the basis of their SSPG concentration, and it is obvious that insulin action varied dramatically in this group of healthy volunteers. When insulin resistant individuals cannot secrete enough insulin to overcome this defect, glucose intolerance supervenes. However, the ability of hyperinsulinemia to prevent decompensation of glucose tolerance appears to be a mixed blessing. Individuals that are insulin resistant and hyper-

insulinemic are more likely to be hypertensive and have a dyslipidemia characterized by a high plasma triglyceride (TG) and low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration. All of these changes have also been shown to increase risk of cardiovascular disease (CVD), and in 1988 these relationships were explicitly addressed and designated as comprising a Syndrome (X).

Since the introduction of the concept of Syndrome X, many other abnormalities have been shown to be associated with insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia and CVD. For example, the dyslipidemia associated with insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia also includes the appearance of smaller, low density lipoprotein (LDL) particles and the enhanced postprandial accumulation of remnant lipoproteins; both of these latter changes have also been identified as increasing risk of CVD. The well-known association between uric acid concentration and CVD now appears to be linked via insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, with the increase in serum uric concen-

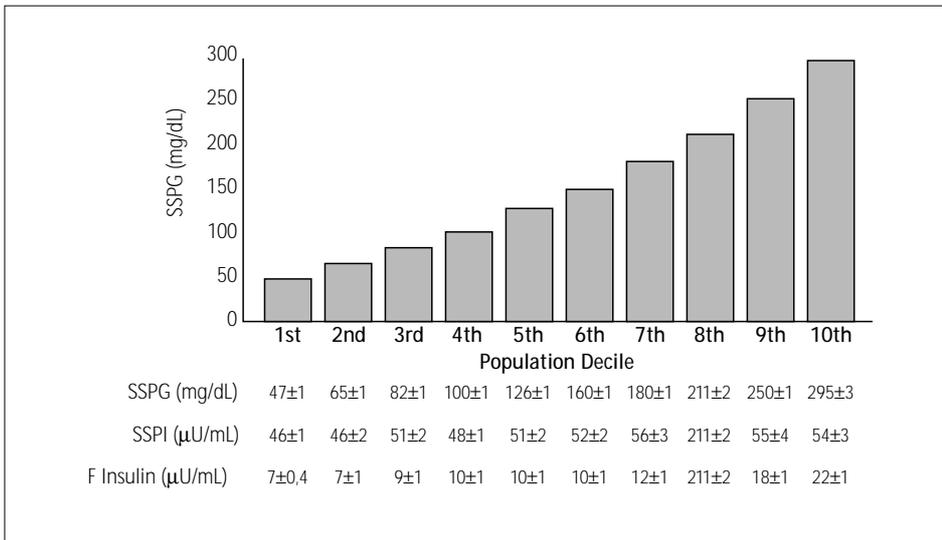


Figura 1. SSPG concentrations of the 490 volunteers divided into deciles. The mean (\pm SEM) SSPG, SSPI, and fasting (F) insulin concentration of each decile are shown below each bar.

tration secondary to a decrease in renal uric acid clearance as the result of the hyperinsulinemia. Elevated plasma concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) have been shown to be associated with increased CVD, and there is evidence of a significant relationship between PAI-1 level and both insulin resistance and hyperinsulinemia. Evidence is also accumulating that sympathetic nervous system (SNS) activity is increased in insulin resistant, hyperinsulinemic individuals, and, along with the salt sensitivity associated with insulin resistance/hyperinsulinemia, increases the likelihood that these individuals will develop essential hypertension.

Although the notion of Syndrome X was first introduced to emphasize the fact that insulin resistant/hyperinsulinemic individuals were more likely to develop a cluster of abnormalities that increased their risk of CVD, in

the subsequent years the number of clinical syndromes associated with insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia has grown almost as rapidly as the terms used to describe the relationship between insulin resistance and its clinical consequences. For example, there is evidence that nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), polycystic ovary syndrome (PCOS), certain forms of cancer, and sleep disordered breathing are all associated with insulin resistance. Given this situation, it seems reasonable to use the term Insulin Resistance Syndrome (IRS) as the general descriptor of the adverse clinical consequences that are increased in prevalence in insulin resistant individuals. The importance of insulin resistance as a predictor of adverse clinical outcomes is illustrated in Fig.2, which describes the results of a prospective study of a group of healthy volunteers, subdivided into ter-

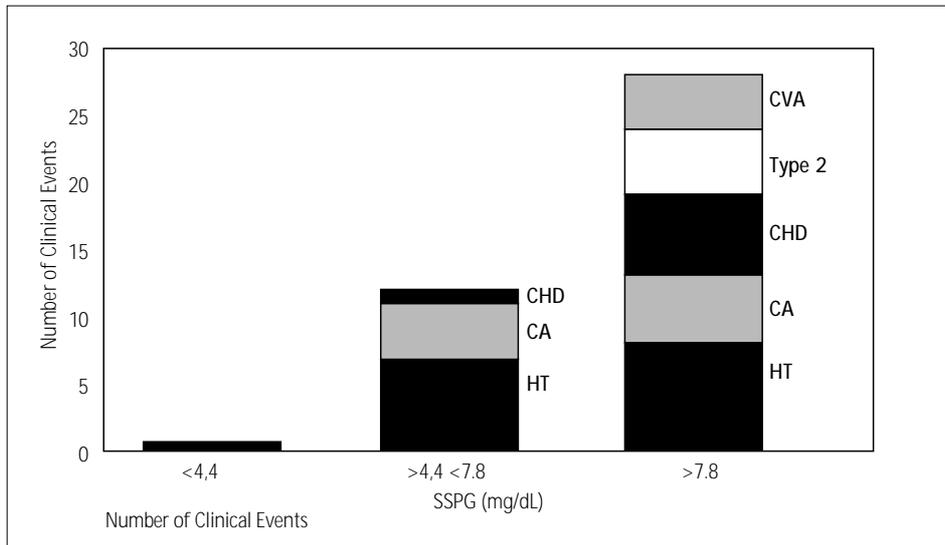
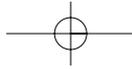
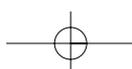


Figure 2. The number of clinical events observed, as a function of insulin resistance tertile at baseline. These were 28 events in the highest tertile (SSPG > 7.8 mM), and none in the most insulin-sensitive tertile (SSPG < 4.4 mM). CVA=cerebrovascular accident; Type 2=type 2 diabetes; CHD=coronary heart disease; CA=cancer, HT=essential hypertension.

les on the basis of their degree of insulin resistance at baseline. It is apparent that the third of the population that was most insulin resistant at the start of the study had a significantly worse series of outcomes.

Our understanding of the pathogenesis of the clinical syndromes that occur more commonly in insulin resistant/hyperinsulinemic individuals is growing. For example, it is obvious that the cluster of abnormalities associated with insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia contains many well-recognized CVD risk factors, and choosing which one, or ones, that are primarily responsible for the accelerated atherogenesis that characterizes this syndrome is not a simple task. Indeed, efforts to try to do so by the use of multiple regression analysis of epide-

miological data may be more misleading than helpful. The problem is further confounded by a lack of understanding of the cellular/molecular changes resulting from insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia and its consequences that link the metabolic abnormalities to the process of atherogenesis. Of possibly great importance in this context are observations demonstrating a statistically significant relationship between insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia and various aspects of endothelial dysfunction. For example, binding of isolated mononuclear cells to the endothelium is the first step in the process of atherogenesis, and the more insulin resistant an individual, the greater will be the adherence of their mononuclear cells to cultured endo-



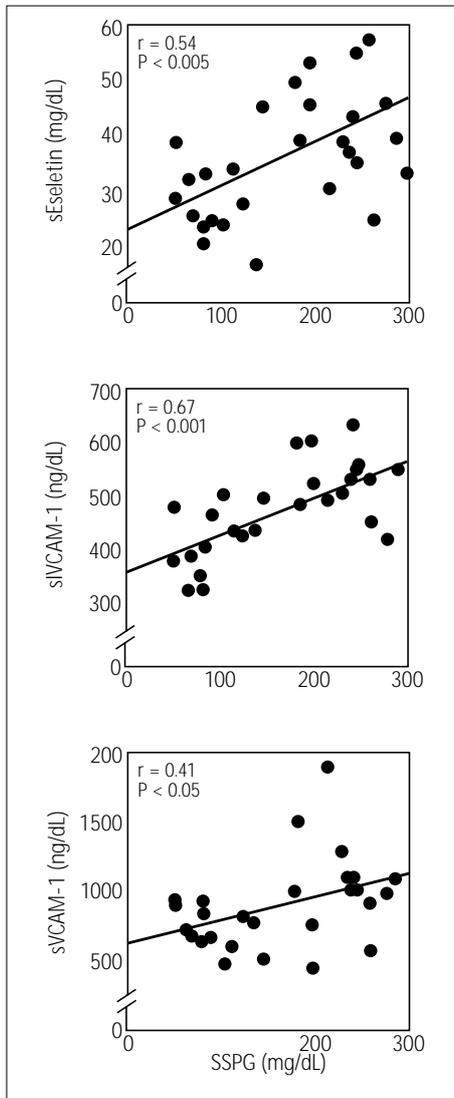


Figura 3. Relationship between insulin resistance (SSPG) and circulating soluble adhesion molecules E-selectin (top), ICAM-1 (middle), and VCAM (bottom).

thelium. Adhesion molecules produced by endothelial cells modulate the binding of mononuclear cells to endothelium, and the results in Fig. 3 demonstrate that there is a

statistically significant relationship between degree of insulin resistance (SSPG concentration) and the plasma concentration of the several of these adhesion molecules in a population of healthy volunteers. Further evidence of the relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction is the finding that asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of the enzyme nitric oxide synthase, is increased in insulin resistant/hyperinsulinemic individuals. These results are shown in Fig. 4, which demonstrates that the higher the SSPG concentration (the more insulin resistant the individual), the greater is the ADMA concentration. It can also be seen that this relationship was present in both normotensive and hypertensive individuals, and that the change in plasma ADMA concentration was more a function of degree of insulin resistance than of blood pressure classification. Finally, plasma concentrations of several inflammatory markers have been reported to be elevated in insulin resistant subjects.

Although there is evidence that variations in insulin action are under genetic regulation, as much as 50% of the variability in insulin-mediated glucose disposal within a population of normal volunteers is secondary to difference in life-style. In this context, obesity and decreased physical activity play particularly crucial roles, each contributing approximately equally to the variability in insulin-mediated glucose disposal seen in the population at large. It is also worth noting that powerful ethnic differences exist, with essentially every other ethnic group studied being more insulin resistant than individuals of European ancestry.

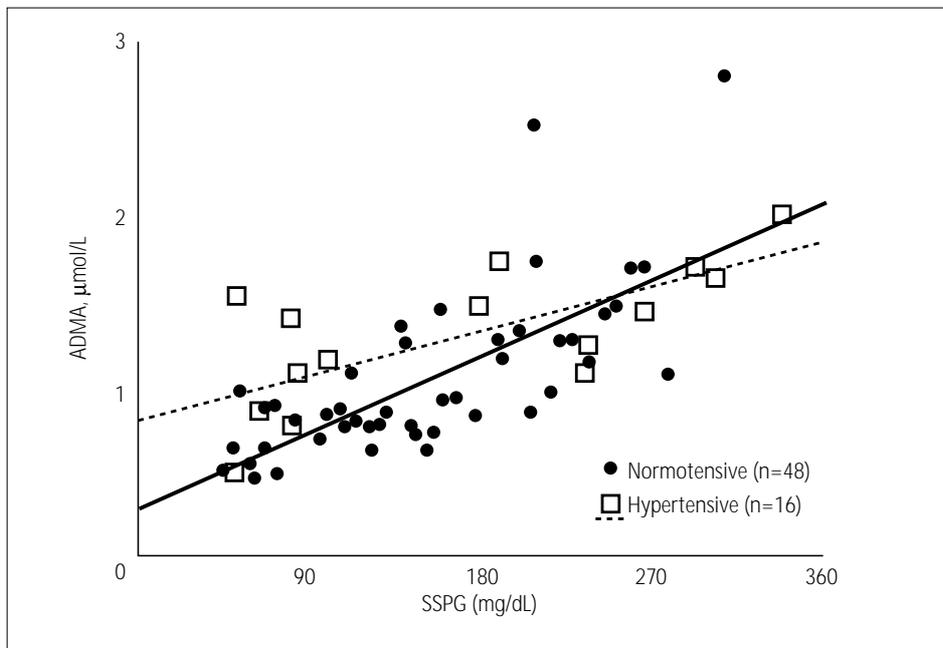


Figura 4. Insulin resistance was measured by SSPG, and ADMA by high-performance liquid chromatography, in normotensive and hypertensive nondiabetic volunteers without evidence or history of atherosclerosis. To obtain mmol/L for SSPG, multiply values by 0.0555.

Insulin resistance, per se, seems to be necessary for the components of the IRS to develop, but it is not sufficient. In order to understand the pathophysiology of the IRS, it must be realized that not all tissues respond similarly to insulin within the same individual. For example, although the ability of insulin to stimulate glucose uptake by muscle and inhibit adipose tissue lipolysis is highly correlated within an individual, insulin resistance at the level of the muscle and adipocyte does not mean that insulin action on the kidney is impaired. In this instance, the compensatory hyperinsulinemia associated with muscle insulin resistance acts on a normally insulin sensitive kidney to increase sodium reabsorption and decrease uric acid clearance; contribu-

ting to the hypertension and increase in plasma uric acid concentration seen in patients with the IRS. Another example of this phenomenon is PCOS, in which the compensatory hyperinsulinemia, associated with muscle insulin resistance, acts on an ovary, that may even be hypersensitive to insulin stimulation, to secrete increased amounts of testosterone. Perhaps the most important example of this combination of insulin resistance and insulin sensitive tissues in the same individual involves the dyslipidemia of IRS. Muscle and adipose tissue insulin resistance lead to day-long circulating elevations of free fatty acid (FFA) and insulin concentrations, and this combination of increased FFA and insulin concentrations stimulates hepatic TG synthesis

and very low density lipoprotein -TG secretion, leading to hypertriglyceridemia. Once the plasma TG concentration increases, there will be enhanced postprandial lipemia, smaller and denser LDL particles, and a decrease in HDL-C concentration. Thus, the development of many of the manifestations of the Insulin Resistance Syndrome X are dependent upon the interaction between insulin resistant muscle and adipose tissue, compensatory hyperinsulinemia, and action of the elevated insulin levels on insulin sensitive tissues.

Given the magnitude of the impact of insulin resistance and its consequences on human disease, it is necessary to wonder if a defect in insulin-mediated glucose disposal could have at one time conferred an evolutionary advantage. Perhaps this issue is best exemplified by the fact that we are now in the midst of a worldwide epidemic of type 2 diabetes, a disease characterized by insulin resistance, and it seems reasonable to ask if insulin resistance could be the "thrifty genotype" that once provided humans an adaptive advantage. The notion of a "thrifty genotype" was introduced more than 30 years ago by James Neel to account for why a disease with such adverse effects as type 2 diabetes could be increasing in prevalence. Neel hypothesized that a "quick insulin trigger" would be a useful evolutionary adaptation for primitive human beings, providing them with the means to maximize the utilization and storage of whatever food they could find to eat. This notion of a "thrifty" genotype that makes more efficient the accumulation of ingested energy has become quite popular as a way to account for

the current epidemics of obesity and type 2 diabetes. Unfortunately, it does not seem consistent with what we know about the pathophysiology of type 2 diabetes. For example, the notion that inheriting a "quick insulin trigger" makes an individual more likely to become obese is not supported by available experimental evidence. If anything, having a delay in the insulin response to nutrient ingestion appears to increase the risk of type 2 diabetes, where an exuberant one ("a quick insulin trigger") seems to decrease the likelihood that an insulin resistant individual will develop type 2 diabetes. Furthermore, if the adaptive advantage of "a quick insulin trigger" were to maximize the utilization and storage of the nutrients absorbed, it would only have succeeded if the tissues responsible to perform this function were insulin sensitive. In other words, the hallmarks of the prediabetic individual, insulin resistance and a delay in the insulin response, are exactly the opposite of what would have been predicted by the popular notion of the "thrifty" genotype

If insulin resistance is substituted for "a quick insulin trigger", it is possible to construct an alternative view of the "thrifty" genotype that is more consistent with our current view of the pathogenesis of type 2 diabetes, and can also be viewed as having provided primitive human beings with a useful adaptive response. In the absence of food, muscle proteolysis is enhanced in order to provide amino acids for the liver to convert into glucose. In this situation, the less glucose utilized by the muscle, the more that is available to fulfill the obligatory requirements of the central nervous system and other tis-

sues for glucose. By shunting glucose to tissues that required it, resistance to glucose uptake by muscle would decrease the amount of muscle required for hepatic gluconeogenesis, thus more effectively maintaining muscle mass during periods of caloric deprivation. In turn, the ability to maintain muscle mass would increase the likelihood that insulin resistant individuals would more successfully escape from predators and/or hunt for food. If insulin resistance was the "thrifty" genotype, the more obese and physically inactive the population becomes, the more exaggerated will be the adverse consequences of what was once a useful adaptive response. Not only is this formulation consistent with the pathogenesis of type 2 diabetes, it provides a simple explanation for why weight loss and increased physical activity can prevent the progression of insulin resistant individual to develop frank hyperglycemia.

In conclusion, insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are associated with a variety of abnormalities, including varying degrees of glucose intolerance, a highly atherogenic lipoprotein profile that includes higher plasma TG and lower HDL cholesterol concentrations, smaller, denser LDL particles, and an exaggerated degree of postprandial lipemia, decreased renal uric acid clearance and hyperuricemia, increased levels of PAI-1, enhanced SNS activity, salt sensitivity, endothelial dysfunction, and increased ovarian testosterone secretion. These abnormalities tend to cluster in the same individual, and insulin resistant individuals are at greatly increased risk to develop type 2 diabetes, hypertension, CVD, NAFLD, PCOS, and certain forms of cancer. Although insulin resistance may have had

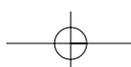
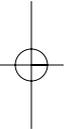
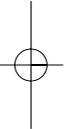
evolutionary advantage, the impact of obesity and a sedentary lifestyle that characterizes the modern world on this once "thrifty phenotype" seems to be responsible for the majority of the so-called diseases of Western civilization.

SUGGESTED READING

1. Neel JV. Diabetes mellitus; a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 14: 353-362, 1962.
2. Cahill GF Jr, Owen OE. Starvation and survival. *Trans Amer Clin Climat Assoc* 79: 13-20, 1967.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607
4. Wendorf M, Goldfine ID. Archaeology of NIDDM: Excavation of the "thrifty" genotype. *Diabetes* 1991; 40: 161-165.
5. Facchini F, Chen YD-I, Hollenbeck C, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266:3008-3011.
6. Reaven GM, Chen Y-DI, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92:141-146.
7. Facchini FS, Riccardo A, Stoohs A, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity-The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia, and heart rate. *Am J Hypertens* 1996; 9:1013-1017.
8. Reaven GM. Hypothesis: muscle insulin resistance is the ("not-so") thrifty genotype. *Diabetologia* 41: 482-484, 1998.
9. Abbasi, F, McLaughlin, T, Lamendola, C, Lipinska, I, Tofler, G, Reaven, GM. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1 concentration



- in insulin-resistant versus insulin-sensitive healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2818-282.
10. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Yeni-Komshian H, Tanaka A, Wang T, Nakajima K, Reaven GM. Fasting remnant lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations are elevated in nondiabetic, insulin-resistant, female volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3903-3906.
 11. Chen, N-G, Abbasi, F, Lamendola, C, McLaughlin, T, Cooke, JP, Tsao, PS, Reaven, GM. Mononuclear cell adherence to cultured endothelium is enhanced by hypertension and insulin resistance in healthy, nondiabetic individuals. *Circulation* 1999; 100:940-943.
 12. Chen, N-G, Holmes, M, Reaven, GM. Relationship between insulin resistance and mononuclear cell binding in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3485-3489.
 13. Abbasi F, Brown BWB, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Amer Coll Card* 2002; 40:937-943.
 14. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven, GM, Tsao PS. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287:1420-1426.
 15. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106:2908-2912.



MEMORIA de la ACTIVIDADES del "GRUPO MAPA - MADRID" (1993 - 2003)

1. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Frecuencia y determinantes de la HTA de "bata blanca" (FIS, 95/26-00-10)

Financiación: 5.050.000.- pesetas

95/26-01	Dra. M ^a Angeles Martínez López	Hospital "LA PAZ".
95/26-02	Dra. Sánchez Vicente	C.S. Barrio del Pilar.
95/26-03	Dr. Armando Nevado Loro	C.S. Berruguete.
95/26-04	Dra. Isabel Laguna Sorinas	C.S. Bustarviejo I.
95/26-05	Dr. Antón Martín	C.S. Bustarviejo II.
95/26-06	Dr. Alvaro Aguirre de Cárcer	C.S. Chopera (Alcobendas).
95/26-07	Dr. Mariano Bárcena Miguel	Ambulatorio de Fuencarral.
95/26-08	Dra. Ana Miquel Gómez	C.S. Monforte de Lemos.
95/26-09	Dra. Gómez Gil	C.S. V Centenario (S.S. Reyes)
95/26-10	Dra. Díaz Vázquez	C.S. Morate (Getafe).

Frecuencia y determinantes de la microalbuminuria en la hipertensión ligera

(FIS, 97/46-00-10)

Financiación

97/46-01	Dra. M ^a Angeles Martínez López	Hospital "LA PAZ".
97/46-02	Dra. Isabel Laguna Sorinas	C.S. Bustarviejo I.
97/46-03	Dr. Antón Martín	C.S. Bustarviejo II.
97/46-04	Dr. Mariano Bárcena Miguel	Ambulatorio de Fuencarral.
97/46-05	Dr. Alvaro Aguirre de Cárcer	C.S. Chopera (Alcobendas).
97/46-06	Dra. Ana Miquel Gómez	C.S. Mar Báltico.
97/46-07	Dr. Armando Nevado Loro	C.S. Espronceda.
97/46-08	Dra. Rodríguez	C.S. Morate (Getafe).
97/46-09	Dr. Neri	C.S. Sector III (Getafe).
97/46-10	Dr. Cabrera Vélez	C.S. Ciudades (Getafe).

**MAPA versus automedicación domiciliaria en el control de la hipertensión arterial
(FIS, 99/0056-00-14)**

Financiación: 17.143.000.- pesetas.

99/56-01	Dra. M ^a Angeles Martínez López	Hospital "LA PAZ".
99/56-02	Dra. Isabel Laguna Sorinas	C.S. Bustarviejo I.
99/56-03	Dr. Antón Martín	C.S. Bustarviejo II.
99/56-04	Dr. José María Rubio	C.S. Paracuellos del Jarama.
99/56-05	Dr. Alvaro Aguirre de Cárcer	C.S. Chopera (Alcobendas).
99/56-06	Dr. Antonio González Sanz	C.S. Chopera (Alcobendas).
99/56-07	Dr. Rafael Casquero	C.S. Barrio del Pilar.
99/56-08	Dr. Martínez Carrasco	Ambulatorio de Fuencarral.
99/56-09	Dra. Ana Miquel Gómez	C.S. Vallecas.
99/56-10	Dr. Armando Nevado Loro	C.S. Espronceda.
99/56-11	Dr. Cirujano	C.S. Prosperidad.
99/56-12	Dr. Antón Castelló	C.S. Coslada.
99/56-13	Dr. Neri	C.S. Sector III (Getafe).
99/56-14	Dra. Rodríguez	C.S. Morate (Getafe).

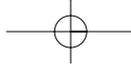
**Glucemia anómala en ayunas y respuesta a la sobrecarga oral de glucosa en hipertensos no
diabéticos**

(CAM 2003, en evaluación)

Financiación solicitada: 7.747 Euros

Investigadores principales y centros de procedencia:

1.	M ^a Angeles Martínez López	Hospital La Paz
2.	José María Rubio Ruiz	C.S. Paracuellos del Jarama
3.	José Luis Martínez Carrasco	Ambulatorio Fuencarral
4.	Francisco Javier Castellanos	C.S. Potes
5.	Armando Nevado Loro	C.S. Espronceda
6.	Javier Palau Cuevas	C.S. El Escorial
7.	Teresa Mantilla Morato	C.S. Mar Báltico
8.	Paloma Seguido Aliaga	C.S. Chopera
9.	Isabel Laguna Sorinas	C.S. Bustarviejo
10.	José Suero Palancar	C.S. Jazmin
11.	José Luis Antón Castelló	C.S. Dr Tamales (Coslada)



2. PREMIOS

- 2.1. Congreso Nacional de Hipertensión, Madrid, 1995. Premio de Investigación en Atención Primaria.
- 2.2. Congreso Nacional de Hipertensión, Madrid, 1996. Premio de Investigación en Atención Primaria.

3. COMUNICACIONES A CONGRESOS

Nacionales

III Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión

(Madrid, Febrero, 1995).

- Monitorización ambulatoria de la Presión Arterial en la HTA ligera: frecuencia y determinantes de la HTA de bata blanca.

XV Congreso Nacional de Medicina Familiar y Comunitaria

(Platja d'Aro, Barcelona, 1995).

- Características clínicas de la HTA de bata blanca.
- Variaciones estacionales de la presión arterial.

III Simposio sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial

(Valencia, 1996).

- Monitorización ambulatoria de la presión arterial en la HTA ligera.

II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión

(Barcelona, 1997).

- Frecuencia de la microalbuminuria en la HTA ligera.

IV Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión

(Madrid, 1998).

- Determinantes de la microalbuminuria en la HTA ligera.

VIII Reunión Andaluza de HTA y otros factores de riesgo cardiovascular

(Jerez de la Frontera, Cádiz, 1998).

- Descenso nocturno de la presión arterial en la HTA ligera.

XIX Congreso de Medicina Familiar y Comunitaria

(Tenerife, 1999).

- Variaciones estacionales de la presión arterial ambulatoria.

XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna
(Zaragoza, 2000).

- Colaboración entre Atención Primaria y Especializada en el área cardiovascular: experiencia del grupo MAPA-MADRID.
- Automedición domiciliaria frente a monitorización ambulatoria de la presión arterial en el control de la HTA.
- Relación entre hiperuricemia y microalbuminuria en la HTA.

6ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial
(Torremolinos, 11-14 Marzo, 2001).

Torres R, Moreno A, Martínez MA, Cabrera R, Seguido P, Pascual L, Antón G, Puig JG.

- Niveles séricos de ácido úrico y microalbuminuria en pacientes con hipertensión ligera.

Puig JG, Martínez MA, Nevado A, Sancho T, Aguirre A, Torre A, Miquel A.

- Colaboración entre Atención Primaria y Especializada en el control de la HTA: el grupo MAPA-MADRID.

Sancho T, Martínez MA, Rubio JM, Saénz del Castillo I, Hidalgo Y, Gallo J, Puig JG.

- Automedición domiciliaria *versus* monitorización ambulatoria de la presión arterial en el control de la hipertensión.

XXIII Congreso Nacional SEMERGEN (Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista)
(Alicante, 26 al 29 de Septiembre, 2001).

Rubio JM, Sancho T, Martínez MA, Puig J, Ortega N, Salcedo I, Hernanz P.

- Características Clínicas de los pacientes con Hipertensión Pseudorresistente.
TERCER PREMIO a la MEJOR COMUNICACION.

XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
(San Sebastián, 14 al 17 de Noviembre, 2001).

Rubio JM, Sancho T, Martínez MA, Puig J, Ortega N, Hernanz P, González ME.

- Papel de la Automedición Domiciliaria de la presión arterial en el control de la hipertensión arterial.

7ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial
(Madrid, 12-15 Marzo, 2002).

Mora Rillo M, Bernardino de la Serna JI, Sancho Bueso T, García-Puig J.

- ¿Quién debe valorar el riesgo cardiovascular? ¿Internistas o cardiólogos?
Hipertensión 2002;19Suppl 2:6.



Sancho T, Sastre N, Rubio JM, Cirujano F, Sanz C, Laguna I, Casquero R, Palau J, Seguido P, Martínez JL, Antón JL, Cabrera R, Bernardino JI, Puig JG, en representación del grupo MAPA

- ¿Podemos sustituir la MAPA por la automedición de PA en la evaluación de pacientes con PA clínica > 140/90 mmHg?
Hipertensión 2002;19Suppl 2:108.

Laguna I, Martínez JL, Antón JL, Casquero R, Gallo J, Cabrera R, Hidalgo Y, González JJ, González A, Martínez MA, Sancho T y Puig JG, en representación del grupo MAPA.

- Prevalencia y determinantes de la hipertrofia del VI en pacientes con hipertensión ligera atendidos en Atención Primaria.
Hipertensión 2002;19Suppl 2:108-9.

Nevado A, Aguirre A, Laguna I, Seguido P, Rubio JM, Polo E, Rabanal A, Sáenz I, Miquel A, Palau J, Martínez MA y Puig JG, en representación del grupo MAPA.

- Investigación sobre hipertensión arterial en Atención Primaria: experiencia del grupo MAPA.
Hipertensión 2002;19Suppl 2:109.

XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

(Madrid, 05-08 Noviembre, 2002).

Sancho T, Martínez A, Antón JL, Rubio JM, Armada E, Seguido P, Palau FJ, Puig JG, en representación del Grupo MAPA-MADRID.

- Hipertrofia del ventrículo izquierdo en la hipertensión ligera: impacto de la ecocardiografía en la estratificación del riesgo cardiovascular.
Rev Clin Esp 2002; (Supl 1) 202: 50-1.

Bernardino JI, Sancho T, Martínez M^aA, Antón JL, Nevado A, O'Dogherty P, Laguna I, Torre A, Puig JG, en representación del Grupo MAPA-MADRID.

- Alteración del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con HTA esencial y glucosa anómala en ayunas.
Rev Clin Esp 2002; (Supl 1) 202: 194.

Sancho T, Martínez MA, Bernardino JI, Rubio JM, Antón JL, Sanz C, Sastre N, Puig JG, en representación del Grupo MAPA-MADRID.

- ¿Puede sustituir la automedición domiciliar de la presión arterial (AMPA) a la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en pacientes con presión arterial (PA) \geq 140/90 mmHg en consulta?
Rev Clin Esp 2002; (Supl 1) 202: 52.



Internacionales

IXth European Meeting on Hypertension

(Milán, Italia, 1999).

Comunicación:

Martínez MA, Moreno A, García-Puig J, Cabrera R, Aguirre A, Torre A, Nevado A, Ramos T.

- Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary care-based study.
J Hypertens 1999;17(Suppl3):S189.

10th International Symposium on Purines and Pyrimidines in Man

(Tel-Aviv, Israel, 2000).

Comunicación:

Torres RJ, Moreno A, Martínez MA, Cabrera R, Aguirre A, Torres A, Nevado A, García-Puig J.

- Serum uric acid levels and microalbuminuria in mild hypertensive patients.

XIth European Meeting on Hypertension

(Milán, Italia, 2001).

Comunicación:

Martínez MA, Sancho T, Rubio JM, Ciirujano F, Laguna I, Palau FJ, Gallo J, Martínez JL, Puig JG.

- Assessment of hypertension control using home or ambulatory blood pressure monitoring: comparison with clinic blood pressure measurements.
J Hypertens 2001;19(Suppl2):S278.

4. PUBLICACIONES *(véase página 2)*

5. BECARIOS

5.1. Dra. María Teresa Sancho Bueso

- 2000: Beca de Formación de Personal Investigador de la Comunidad Autónoma de Madrid (C.A.M.). Orden 4506/2000 del 05.09.00.
- 2001: Renovación de la Beca. Orden del Consejero de Educación, nº 3722/01 del 11.09.01.

5.2. Dr. José Ignacio Bernardino

- 2001: Beca del Fondo de Investigación Sanitaria de la Seguridad Social (FISS). Proyecto 00/350.





6. TESIS DOCTORALES

6.1. Dr. Juan Carlos Martín Gutiérrez.

- Frecuencia y características clínicas de la hipertensión arterial de bata blanca en atención primaria.
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma, Madrid, 20 Junio 1997.
APTO cum laude.

6.2. Dr. Alfonso Moreno Sánchez-Cañete.

- Microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial ligera diagnosticada en atención primaria.
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma, Madrid, 10 Mayo 2000.
APTO cum laude.
V Premio SEMERGEN a la mejor Tesis Doctoral realizada por un Médico de Atención Primaria, 2000.

7. COLABORACION EN ENSAYOS CLINICOS

7.1. ASTRAZENECA

Estudio sobre el pronóstico y estado cognitivo en ancianos hipertensos.

Estudio SCOPE

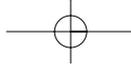
C.S. Espronceda, Dr. Armando Nevado Loro.	Randomizados, 22 enfermos.
C.S. Potes, Dr. Javier González Medel.	Randomizados, 4 enfermos.
C.S. Bustarviejo, Dra. Isabel Laguna.	Randomizados, 2 enfermos.
C.S. Chopera, Dr. Alvaro Aguirre de Cárcer.	Randomizados, 20 enfermos.
Hospital Universitario LA PAZ Unidad de RIESGO VASCULAR.	Randomizados, 20 enfermos.

TOTAL INCLUIDOS, 68 enfermos. Total evaluables en estudio SCOPE: 4937 pacientes.

TOTAL INCLUIDOS, 68 enfermos. Contribución Grupo MAPA-MADRID, 1.38% del TOTAL.

7.2. SERVIER

Estudio multicéntrico, multinacional, randomizado, doble ciego, de 12 meses de duración para comparar MITIGLINIDA (de 5 mg a 40 mg, TID, PO) y REPAGLINIDA (de 0.5 mg a 4 mg, TID, PO) en el tratamiento de la DM tipo 2 seguido de 12 meses en abierto con MITIGLINIDA administrada en monoterapia o en asociación. Código HULP, 1277.



Estudio SERVIER-100

Hospital Universitario LA PAZ

Randomizados, 35 enfermos.

Unidad de RIESGO VASCULAR

C.S. Paracuellos del Jarama, Dr. José M^º Rubio.

Randomizados, 12 enfermos.

C.S. Chopera (Alcobendas)

Randomizados, 7 enfermos.

Dr. Antonio González Sanz.

C.S. Espronceda, Dr. Armando Nevado Loro.

Randomizados, 12 enfermos.

C.S. Guadalix, Dr. Pascual O Doguerthy.

Randomizados, 10 enfermos.

TOTAL RANDOMIZADOS, 76 enfermos

