



11227  
74

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

EFECTO ANTIATEROGENICO DE LA ROSIGLITAZONA EN  
ADULTOS CON SINDROME METABOLICO NO DIABÉTICO,  
VALORADO CON ULTRASONIDO DOPPLER CAROTIDEO

TESIS PROFESIONAL

No. 2003 - 690 - 0010

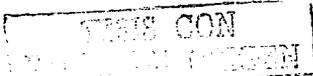
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN: MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :  
DR. CESAR ALFONSO MALDONADO GARCIA

ASESOR: DR. JOSE CARLOS RANGEL PORTILLA



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2003





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFFECTO ANTIATEROGENICO DE LA ROSIGLITAZONA EN ADULTOS CON  
SINDROME METABOLICO NO DIABETICOS, VALORADO CON ULTRASONIDO  
DOPPLER CAROTIDEO.**

**PRESENTA: DR CESAR ALFONSO MALDONADO GARCIA**

**RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA HECMNR**

**ASESOR: DR JOSÉ CARLOS RANGEL PORTILLA**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA HECMNR**

**LUGAR DE REALIZACIÓN: DEPARTAMENTO CLINICO DE MEDICINA INTERNA Y  
DEPARTAMENTO DE RADIODIAGNÓSTICO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. MEXICO DF.**

**PLUS CON  
FALLA DE CINCEN**

**COLABORADORES:**

**Dra Irma Araceli Marín Cotoñieto**

**Medico Adscrito Al Servicio De Radiodiagnóstico HECMNR**

**Dr. Moisés Casarrubias Ramírez.**

**Medico Adscrito Al Servicio De Medicina Interna HECMNR**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



DR. JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICAS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA I.M.S.S



DR. C. RAÚL ARIZA ANDRACA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

PROFESOR TITULAR DEL CURSIC

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA I.M.S.S

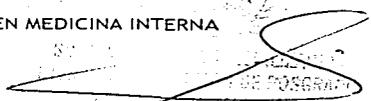


DR. CÉSAR ALFONSO MALDONADO GARCÍA

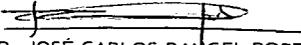
TESISTA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TESIS CON  
VALIA DE ORIGEN



DE POSGRADO



DR. JOSÉ CARLOS RANGEL PORTILLA

ASESOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

I.M.S.S.

TESIS CON  
FALLA EN ORIGEN

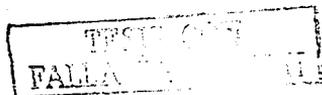
**MI AGRADECIMIENTO A:**

**MIS PADRES:** Por su amor, apoyo y ejemplo que han constituido el sólido cimiento de mi desarrollo personal y profesional.

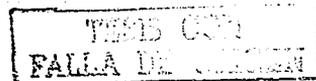
**A LILIA Y MAURICIO:** Porque además de hermanos, me han acompañado como mis grandes y mejores amigos.

**A SUSANA:** Por la fortuna de compartir la vida con ella. Gracias Cielo.

**A MIS MAESTROS:** Por su enseñanza y consejos.



INDICE	PAGINA
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
SUJETOS, MEDICIONES E INTERVENCIONES.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	15
BIBLIOGRAFÍA.....	17
ANEXOS.....	22
CUADROS.....	28



## RESUMEN

**Introducción:** El engrosamiento de la pared arterial carotídea (GIMC) es un signo temprano de aterosclerosis (ATC) y un marcador de riesgo para infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral y muerte. Los agonistas RPPA- $\gamma$  pueden tener efecto directo en las células de músculo liso vascular al inhibir su crecimiento. Las tiazolidinedionas parecen tener mayor eficacia en disminuir la progresión del GIMC. No hay estudios que evalúen el efecto antiaterogénico de la rosiglitazona en adultos con síndrome metabólico no diabéticos.

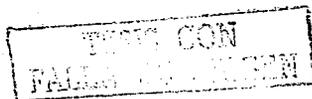
**Objetivo:** Evaluar el efecto antiaterogénico de la rosiglitazona en adultos con síndrome metabólico no diabéticos valorado con ultrasonido doppler carotídeo.

**Sujetos, Mediciones e Intervenciones:** Se incluyeron hombres y mujeres con edad entre 18 a 65 años con características clínicas de síndrome metabólico diferentes a la diabetes mellitus; se les midió el GIMC con ultrasonido doppler en forma inicial y 3 meses después de recibir 4 mg de rosiglitazona al día.

**Resultados:** Cinco sujetos, 4 hombres y 1 mujer, con una edad promedio de  $62.6 \pm 6.5$  años. El grosor de la intima-media carotídea (GIMC) basal fue de  $2.04 \text{ mm} \pm 0.33 \text{ mm}$  (1.80-2.60 mm); a los 3 meses el GIMC fue de  $1.24 \text{ mm} \pm 0.38 \text{ mm}$  (0.95-1.80mm). La disminución del GIMC fue de 0.80mm (IC 95% 0.4-1.1, p de 0.004).

**Conclusión:** Los resultados sugieren que la rosiglitazona tiene un efecto antiaterogénico importante probablemente mayor que el de otros fármacos del mismo género.

**Palabras clave:** rosiglitazona; tiazolidinedionas; aterosclerosis; síndrome metabólico.



## ABSTRACT

**Background:** The increase of the thickness of the carotid arterial wall is an early sign to atherosclerosis and a risk factor to myocardial infarction, cerebral vascular disease and death. The RPPA- $\gamma$  agonists might have a direct effect in vascular smooth-muscle cells by inhibiting their growth. Thiazolidinediones seem to have more efficacy in lowering the progression of atherosclerosis. There are not studies that evaluate the antiatherogenic effect of rosiglitazone in non-diabetic adults with metabolic syndrome.

**Objective:** To evaluate the antiatherogenic effect of rosiglitazone in non-diabetic adults with metabolic syndrome valorated by carotid Doppler ultrasound.

**Subjects, Measurements and Interventions:** We included men and women with age between 18 and 65 years-old with clinical characteristics of metabolic syndrome excluding diabetes mellitus; we measured the basal thickness of the carotid arterial wall with Doppler ultrasound and 3 months after have received rosiglitazone 4 mg qd.

**Results:** Five subjects, 4 male and 1 female, with an mean age of  $62.6 \pm 6.5$  years. The basal carotid intima - media thickness was  $2.04 \text{ mm} \pm 0.33 \text{ mm}$  ( $1.80$ - $2.60 \text{ mm}$ ); at the 3 months follow up it was  $1.24 \text{ mm} \pm 0.38 \text{ mm}$  ( $0.95$ - $1.80 \text{ mm}$ ). The decrease of the carotid intima - media thickness was  $0.80 \text{ mm}$  (95% CI  $0.4$ - $1.1$ ,  $p = 0.004$ ).

**Conclusions:** Rosiglitazone has an important antiatherogenic effect probably even greater than other similar drugs.

**Key words:** rosiglitazone; thiazolidinediones; atherosclerosis; metabolic syndrome.



## INTRODUCCION

El síndrome metabólico y sus componentes son un problema de salud para los países de occidente, debido a que sus componentes producen una alta morbimortalidad y discapacidad a largo plazo. Se estima que afecta de 70 a 80 millones de americanos y que se presenta en el 25% de los pacientes no obesos con curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) normal. Se ha estimado que del 2 al 14% (promedio 5%) de los individuos con intolerancia a la glucosa desarrollan diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cada año. <sup>1</sup>

Desde principios del siglo XX se han realizado observaciones acerca del síndrome de resistencia a la insulina y sus componentes.

En 1923, Kytlin describió la asociación entre la hipertensión arterial sistémica (HAS), hiperglucemia y gota. En 1936, Himsworth propuso la existencia de dos tipos de diabetes, la sensible y la insensible a la insulina. En 1956, Vague detalló una forma de obesidad androide relacionada con la hiperuricemia y el riesgo cardiovascular. Estudios epidemiológicos, como el realizado por Framingham, han demostrado que los factores de riesgo cardiovascular se encuentran asociados en la mayor parte de las ocasiones. <sup>2</sup>

En 1988, Reaven definió la agrupación de la intolerancia a la glucosa, la hipertensión, la hipertrigliceridemia y la disminución del colesterol-lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) con el nombre de síndrome X y su concomitancia con la morbilidad y mortalidad cardiovascular; después se han agregado a ésta otros trastornos, como la microalbuminuria y las alteraciones en la coagulación, como la fibrinólisis, entre otras. Reaven y Banting postularon que en esas condiciones la tolerancia a la glucosa decrece y se presenta una compensación anormal por parte del páncreas produciendo cantidades excesivas de insulina a lo que se le



llama hiperinsulinemia, y cuando este proceso ya no puede ser tolerado entonces se produce una gran descompensación en el metabolismo de la glucosa. Esta relación entre las concentraciones de insulina, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa es mediada por cambios significativos en la concentración de ácidos grasos libres (AGL) y así, si la hiperinsulinemia no puede ser mantenida, la concentración de AGL no puede ser suprimida normalmente y este incremento en las concentraciones de AGL produce liberación de glucosa en el tejido hepático.<sup>3</sup>

A través de los años de estudio el síndrome ha recibido varios nombres debido a su fisiopatología como lo son: síndrome de resistencia a la insulina, CHAOS (enfermedad arterial coronaria, HAS, DM2, obesidad y enfermedad vascular cerebral), "el cuarteto de la muerte" (por obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e HAS) o el síndrome GHO (por intolerancia a la glucosa, HAS y obesidad). Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto denominarlo como síndrome metabólico<sup>4</sup> el cual se define como la asociación de varios factores de riesgo cardiovascular. El síndrome metabólico se caracteriza por la asociación de varias enfermedades, obesidad, dislipidemia e hipertensión, vinculadas fisiopatológicamente por medio de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, cuya expresión clínica puede cambiar con el tiempo y según la magnitud (si existe) de la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina puede ser un denominador común, pero no es la causa de todos los componentes. La resistencia a la insulina se define como la inhibición de la acción de la insulina sobre el transporte de glucosa del espacio extracelular (plasma y líquido intersticial) hacia el interior de células de tejidos sensibles a la insulina, sobre todo músculo esquelético y tejido adiposo.<sup>5</sup>

El síndrome metabólico se ha confirmado en diferentes grupos étnicos que incluyen a la población latinoamericana. La prevalencia del síndrome metabólico varía según la definición que se tenga de los diferentes componentes que lo integran. De acuerdo con la definición de la OMS se presenta en 15% de los hombres y en 10% de las mujeres que tienen un metabolismo de la glucosa



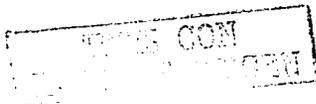
normal y en 64 y 42% respectivamente, de los que tienen alteración en la glucosa de ayuno o intolerancia a ésta. Incluso 90% de los pacientes con DM2 tienen síndrome metabólico. En algunas revisiones se responsabiliza a la resistencia a la insulina del 6% de los casos de enfermedad arterial coronaria no asociada con diabetes y hasta del 45% de los de diabetes. Al momento del diagnóstico de DM2 ya existen anomalías vasculares en 50% de los pacientes. <sup>6-8</sup>

La forma de presentación clínica del síndrome metabólico tiene una variación fenotípica; por ejemplo, puede manifestarse en algunos casos con HAS u obesidad y, en otros, como alteración de la regulación de la glucosa o de los lípidos u otros trastornos. La asociación de la hipertrigliceridemia con el perímetro de la cintura (con un punto de corte de 102 cm en el hombre y de 88 cm en la mujer) puede identificar tempranamente a los individuos con la triada metabólica aterogénica - hiperinsulinemia en ayuno, incremento de la apolipoproteína B y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) -pequeñas y densas- que está asociada con un marcado incremento en el riesgo de enfermedad coronaria. La evidencia actual señala que la resistencia a la insulina está vinculada con las afecciones que integran el síndrome y con la morbilidad y mortalidad de la enfermedad aterosclerosa que suele ser su consecuencia. <sup>9-11</sup>

El diagnóstico clínico evidente del síndrome metabólico se basará en los criterios propuestos por la OMS, pero habrá que considerar también los diagnósticos de sospecha y de portador de dicho síndrome ya que, de acuerdo con las evidencias, los individuos de estos dos últimos grupos tienen un alto riesgo de resultar a futuro con diabetes y enfermedades cardiovasculares y, por lo tanto, no pueden quedar excluidos de un diagnóstico y por ende ni de un tratamiento.

La evidencia actual demuestra varios factores de riesgo para aterosclerosis (ATC), que para fines prácticos se pueden agrupar en dos categorías:

1. Factores de riesgo modificables por estilo de vida y/o farmacoterapia.



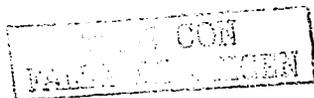
## 2. Factores de riesgo no modificables.

Dentro los factores de riesgo modificables por estilo de vida se encuentran: tabaquismo; obesidad e Inactividad física. Dentro del rubro de los factores de riesgo modificables por farmacoterapia y/o estilo de vida se consideran: dislipidemia; HAS y resistencia a la insulina. En el apartado de los factores de riesgo no modificables se consideran: edad; género (masculino) y genética.

Permanece controvertida la evidencia de la participación de lo que actualmente se llaman factores de riesgo no tradicionales: homocisteína; lipoproteína (a) e infección. Son necesarios más estudios que permitan determinar cuales son los factores que participan en la patogénesis de la ATC y cuales son solo marcadores de riesgo para ATC, sin que participen en el rol patogénico. <sup>12, 13</sup>

Actualmente existe evidencia que demuestra que un incremento en el engrosamiento de la pared arterial carotídea (GIMC) es un signo temprano de ATC. El incremento en el GIMC es un marcador para el incremento en el riesgo de infarto al miocardio (IM), EVC y muerte. El GIMC es un importante predictor independiente de IM y EVC aun después del ajuste para edad, género y factores de riesgo tradicionales. El engrosamiento de la intima media carotídea interna se asocia más importantemente a IM, mientras que el engrosamiento de la intima media carotídea común se asocia más a EVC. Cuando hay evidencia de engrosamiento de la intima media carotídea y presencia de placas ateroscleróticas el riesgo absoluto a 10 años de EVC, IM y muerte es de 14.3, 19.8 y 40.9%, respectivamente. <sup>14-18</sup>

La ultrasonografía carotídea modo B (USG-B) es una técnica de imagen bien validada para medir el GIMC y existe evidencia sólida de que las mediciones del GIMC pueden ser utilizadas para identificar individuos con riesgo elevado de eventos coronarios y EVC. La validez y utilidad de esta técnica ha sido



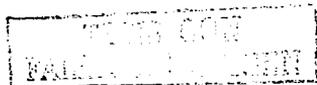
demostrada por varios estudios. El riesgo de IM se incrementa con un GIMC de 0.822 mm o más y el riesgo de EVC se incrementa con un GIMC de 0.75 mm o más.

La USG-B es una herramienta valiosa para valorar la extensión de enfermedad arterial en vasos superficiales. Comparada con la arteriografía, la USG-B ofrece 2 ventajas: 1) No es invasiva; 2) Proporciona una medición directa del engrosamiento de la pared arterial. El hecho de que la USG-B no sea un estudio invasivo, permite emplearlo en sujetos asintomáticos y realizar varios estudios subsecuentes. El apreciar la imagen de la pared del vaso, en lugar de solo evaluar el lumen arterial, permite la cuantificación del grado de ATC expresado como engrosamiento de la intima media. Las mediciones del GIMC son altamente reproducibles en manos de sonografistas bien capacitados.

Estudios epidemiológicos en sujetos saludables de aproximadamente 40 años de edad, sugieren que el grosor de la intima media "normal", en la arteria carótida común es de 0.60 mm para varones y de 0.54 mm para mujeres. Se estima que por cada década de la vida, el GIMC se incrementa de 0.08 a 0.10 mm. De estudios poblacionales se obtiene que los predictores del incremento de GIMC incluyen los factores de riesgo bien conocidos para enfermedad cardiovascular: género (masculino), DM2, HAS, tabaquismo, LDL-colesterol elevado y HDL-colesterol bajo. Los individuos con ATC carotídea subclínica representan un importante grupo blanco de intervención para prevenir las complicaciones incapacitantes de la ATC.<sup>19-22</sup>

Actualmente se sabe que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis carotídea por lo que las medidas terapéuticas encaminadas a reducir la resistencia a la insulina podrían atenuar la aterosclerosis.<sup>23-24</sup>

Las primeras medidas que se aceptan como útiles para el tratamiento del síndrome metabólico son las que modifican los factores genéticos que lo originan;



pero, dado el desconocimiento de este desequilibrio el tratamiento se orienta hacia los participantes ambientales, que son los factores responsables del síndrome en 60 al 90%. El tratamiento del síndrome metabólico debe incluir cambios en el estilo de vida (alimentación saludable y ejercicio) y tratamiento farmacológico.

Las alternativas del tratamiento farmacológico incluyen a las tiazolidinedionas (TZD) que han demostrado tener múltiples efectos benéficos para el tratamiento de la resistencia a la insulina, dentro de los que se incluyen acción en el metabolismo de la glucosa hepática y de la insulina periférica, reducción de los niveles de lípidos, peroxidación lipídica y presión sanguínea así como restaurando la respuesta pancreática a estímulos externos. Las TZD son agentes sensibilizadores de insulina que actúan como ligandos del receptor activado del proliferador del peroxisoma subtipo gamma ( RPPA- $\gamma$ ), los cuales están directamente involucrados en la regulación de los genes que controlan la homeostasis de glucosa y el metabolismo de los lípidos.<sup>25</sup>

La troglitazona, la primera TZD aprobada para uso clínico, fue efectiva en reducir la glucemia en pacientes con DM2, pero también se asoció con hepatotoxicidad, casos de insuficiencia hepática y muerte.<sup>26-9</sup> La *Food and Drugs Administration* (FDA) retiró la troglitazona del mercado en marzo del 2000. La evidencia actual demuestra que otras dos TZD, rosiglitazona y pioglitazona, aprobadas por la FDA en el año 2000, ofrecen beneficios similares que la troglitazona sin sus riesgos. Los efectos adversos que se pueden observar con el tratamiento con TZD son del tipo de disminución del hematocrito, hemoglobina y neutrófilos pero siempre permaneciendo dentro de los rangos normales, las cuales ocurren dentro de las primeras 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento y se estabilizan después de 2 años de tratamiento. La reducción de la hemoglobina por debajo de los parámetros normales se ha observado en un 5% en estudio placebo controlado. La reducción en los parámetros hematológicos pueden estar relacionados en parte debido al efecto de dilución por aumento del volumen plasmático de 6 a 8% con el tratamiento de las TZD.



Las alteraciones hepáticas incluyen elevación de la AST, DHL y ALT de tres veces el límite normal alto en el 2.2 %. En paciente con disfunción hepática crónica se ha observado elevación de los metabolitos de las TZD hasta de 300 a 400 % por lo cual se debe usar con cautela en pacientes con disfunción hepática

Las TZD como tratamiento único no produce hipoglucemia pero si se combina con otros antidiabéticos o hipoglucemiantes puede producir hipoglucemia con episodios de 1% en tratamiento combinado con insulina.

Debido a que el metabolismo de las TZD se origina a nivel hepático y su excreción se realiza en el conducto biliar no es necesario el ajuste del fármaco en casos de insuficiencia renal crónica.<sup>30</sup>

La Rosiglitazona es un potente miembro de la clase de las tiazolidinedionas, con una afinidad para la unión con RPPA- $\gamma$  que es de aproximadamente 30 veces mayor que la de pioglitazona y 100 veces mayor que la de troglitazona. Esto es traspolable a la dosis clínica que es de aproximadamente 1/100 de la de troglitazona (4 a 8 vs. 400 a 600 mg) y 1/6 de la de pioglitazona ( 4 a 8 vs. 15 a 45 mg )<sup>31, 32</sup>

Existen 2 estudios que demuestran que los agonistas RPPA- $\gamma$  promueven la diferenciación de los monocitos a macrófagos y promueven la captación de los lípidos por un receptor CD-36, dejando un incremento en la formación de células ricas en lípidos. Estos hallazgos sugieren, que los agonistas RPPA- $\gamma$  deberían promover la progresión de ATC.<sup>33, 34</sup> Sin embargo, es más sólida y consistente la evidencia del efecto *antiaterogénico* de las TZD, sugiriendo los siguientes mecanismos: 1) Los agonistas RPPA- $\gamma$  pueden inhibir la función del monocito-macrófago. Ellos inhiben la producción de citocinas inflamatorias del monocito,<sup>35</sup> inhiben la expresión de sintetasa de óxido nítrico del macrófago<sup>36</sup> e inducen apoptosis del macrófago;<sup>37</sup> 2) Los agonistas RPPA- $\gamma$  inhiben la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, dejando una disminución en la interacción endotelial y leucocitaria.<sup>38</sup> 3) Los agonistas RPPA- $\gamma$  pueden tener

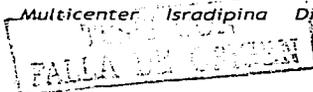


efecto directo en las células de músculo liso vascular, inhibiendo el crecimiento celular de músculo liso vascular <sup>39</sup> o tener efectos vasodilatadores por inhibición de la captación de calcio por el músculo liso vascular <sup>40</sup> y 4) La troglitazona ha demostrado tener una acción antioxidante potente, <sup>41</sup> a diferencia de la pioglitazona, por lo que se sugiere que el efecto antiaterogénico de ambos es mediante la activación RPPA- $\gamma$ .

Se han realizado varios estudios en donde se evaluó el efecto antiaterogénico de algunos fármacos sobre el GIMC. El *Asymptomatic Carotid Artery Progression Study* (ACAPS) fue uno de los estudios pioneros que valoró el efecto que los fármacos (estatinas) sobre el GIMC. Este estudio incluyó sujetos con niveles moderadamente elevados de colesterol. La lovastatina disminuyó la progresión del crecimiento del GIMC a 3 años. Un análisis *post-hoc* en mujeres posmenopáusicas pertenecientes al grupo placebo de este estudio, sugirió que comparado con las mujeres que no recibieron terapia hormonal sustitutiva (THS), las que sí la recibieron experimentaron un efecto benéfico en la progresión del GIMC. Estos hallazgos no fueron confirmados en un ensayo clínico placebo-controlado de THS. Estudios subsecuentes han demostrado efectos similares con pravastatina. <sup>42, 43</sup>

Un estudio sueco, que comparó el efecto de bajas dosis de metoprolol vs. fluvastatina, confirmó que la fluvastatina, al igual que otras estatinas, retrasan la progresión del GIMC, sin embargo estas presentaron efectos secundario como la elevación transitoria de enzimas hepáticas. El efecto del metoprolol sobre la progresión del GIMC en humanos, extendió las observaciones iniciales de estudios realizados en primates no humanos. <sup>44</sup>

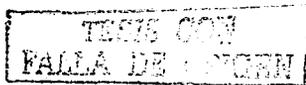
Los efectos que tienen los antagonistas de los canales de calcio sobre la pared arterial son diferentes. La nifedipina y nicardipina no alteran la progresión del estrechamiento de las arterias coronarias, aunque sí reducen el desarrollo de nuevas lesiones ateroscleróticas. Sin embargo el número de eventos cardiovasculares no se disminuye. El *Multicenter Isradipina Diuretic*



*Atherosclerosis Study* (MIDAS) demostró una mayor incidencia de angina y eventos cardiovasculares más frecuentes en pacientes tratados con isradipino. La isradipino fue comparado con hidrocloreotiazida y con un seguimiento por 3 años, no se observaron efectos sobre el GIMC, ni diferencias entre los grupos en tratamiento. El *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* (PREVENT) después de 3 años de seguimiento, no demostró, que el amlodipino tuviera algún efecto en la progresión de lesiones ateroscleróticas y el desarrollo de nuevas lesiones por angiografía. Sin embargo, parece que la angiografía cuantitativa, puede no ser una técnica apropiada para el monitoreo de la progresión de ATC. Debido a que el remodelado arterial puede no alterar el lumen arterial que es fundamentalmente lo que evalúa el estudio angiográfico, en contraste con el USG que puede detectar placas ateroscleróticas. En este mismo estudio, la USG carotídea demostró que el GIMC fue estabilizado en el grupo de pacientes que recibieron amlodipino, mientras que en el grupo placebo la progresión del crecimiento del GIMC fue ininterrumpida. Es importante comentar, que como objetivo secundario del estudio PREVENT, los pacientes tratados con amlodipino tuvieron menos eventos isquémicos que los tratados con placebo.<sup>45</sup>

El estudio HOPE, evaluó el efecto del ramipril y la Vitamina E, revelando que el ramipril tiene efectos benéficos sobre la progresión de la ATC en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares y que la Vitamina E no tiene efecto en dicha progresión.<sup>46</sup>

Kodama evaluó la eficacia que la terapia antiplaquetaria a largo plazo tiene sobre la progresión del GIMC en sujetos con DM2, demostrando que la administración a largo plazo de ticlopidina o aspirina redujo significativamente la progresión del GIMC en pacientes diabéticos, a razón de 0.041 mm/año o 0.032 mm/año, respectivamente. Estos datos indican que a pesar de sus diferentes mecanismos de acción, las drogas antiplaquetarias podrían atenuar la progresión del GIMC de pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos portadores de ATC carotídea en etapa temprana.<sup>47</sup>

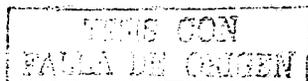


Koshiyama, evaluó el efecto del etidronato sobre el GIMC en 57 pacientes diabéticos con osteopenia asociada. Después de 1 año de terapia cíclica con etidronato (200 mg/día por 2 semanas cada 3 meses), el GIMC reveló una disminución (DS +/-, -0.038 +/- 0.011 mm), que fue significativamente diferente al cambio que se presentó en los 57 pacientes del grupo control (0.023 +/- 0.015 mm;  $p < 0.005$ ). Estos hallazgos sugieren que el etidronato en dosis clínicas puede tener acción antiaterogénica en pacientes con DM2, aunque el mecanismo por el cual lo realiza es aún desconocido.<sup>48</sup>

Los agentes farmacológicos previamente citados (estatinas, antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antiagregantes plaquetarios y bifosfonatos) han demostrado su efecto benéfico en la progresión del GIMC. sin embargo, las TZD han demostrado que la magnitud de la *disminución en el GIMC* es mayor con troglitazona (-0.080 mm/3 meses)<sup>49</sup> y pioglitazona (0.050 mm/3 meses)<sup>50</sup> que con pravastatina (0.010 mm/año: control, 0.029 mm/año-*Progresión del GIMC*), ramipril (0.0137 mm/año: control, 0.0217 mm/año-*Progresión del GIMC*), ticlopidina (0.041 mm/año: control 0.067 mm/año-*Disminución en el GIMC*), aspirina (0.032 mm/año: control 0.067 mm/año-*Disminución en el GIMC*) y etidronato (0.038 mm / año: control 0.023 mm/año-*Disminución en el GIMC*).

Las TZD parecen tener mayor eficacia en disminuir la progresión del GIMC, que los otros fármacos estudiados. Sin embargo no se ha evaluado en adultos con síndrome metabólico no diabéticos si la rosiglitazona, que tiene mayor afinidad para los RPPA $\gamma$ , en comparación con troglitazona y pioglitazona, tiene un efecto antiaterogénico más eficaz.

Este es un reporte preliminar cuyo objetivo es evaluar el efecto antiaterogénico de la rosiglitazona en adultos con síndrome metabólico no diabéticos valorado con ultrasonido doppler carotídeo.

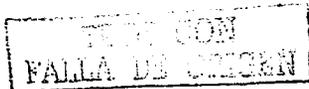


## SUJETOS, MEDICIONES E INTERVENCIONES

Este es un reporte preliminar de un estudio de casos y controles ( antes y después ) que se realizó en el Departamento de Medicina Interna y de Radiodiagnóstico del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social y que incluyó hombres y mujeres con edad entre 18 a 65 años, con diagnóstico de intolerancia a la glucosa según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (anexo 1) o con factores de riesgo, marcadores tempranos y/o características clínicas de síndrome metabólico diferentes a la diabetes mellitus (anexo 2, 3 y 4). No se incluyeron a los sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, aquellos con evidencia clínica y bioquímica de insuficiencia hepática Child B y C (anexo 5), con concentraciones séricas de hemoglobina menor de 11 g/dl, con insuficiencia cardíaca crónica clase funcional III y IV de la *New York Heart Association* (anexo 6) y aquellos sujetos con creatinina sérica > 1.5 mg/dl en hombres y > 1.4 en mujeres. Se excluyeron a los sujetos que no cumplieron con por lo menos el 80% del seguimiento, o aquellos que fueron hospitalizados por cualquier otra condición médica en la que se justificara la suspensión de los fármacos orales.

A los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión antes descritos se les midió el GIMC con ultrasonido doppler en forma inicial y a los 3 meses. Los sujetos recibieron 4 mg de rosiglitazona al día. Se registraron otras variables que se sabe influyen en la progresión del GIMC como: peso corporal, índice de masa corporal, glucosa sérica en ayuno, colesterol total, triglicéridos, c-LDL y c-HDL. Se realizó una evaluación clínica mensual de los pacientes con la finalidad de detectar la presencia de efectos adversos.

La información se almacenó en una base de datos empleando el programa de computación SPSS versión 11.0. Se empleó estadística descriptiva para el análisis univariado y t pareada para la comparación de la variable de desenlace final (diferencia entre GIMC basal y después de 3 meses de tratamiento con rosiglitazona).

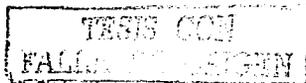


## RESULTADOS

Este es un reporte preliminar de 5 sujetos (muestra total:  $n = 20$ ); cuatro hombres y una mujer con una edad promedio de  $62.6 \pm 6.5$  años (intervalo de 54 a 71 años). El índice de masa corporal inicial fue de  $35\% \pm 8.4\%$  ( intervalo de 26 a 49% ). Solo un paciente (20%) era portador de enfermedad arterial coronaria, otro más (20%) contaba con antecedente de enfermedad vascular cerebral y 3 de ellos (60%) eran portadores de hipertensión arterial sistémica, mismos que se encontraban bajo tratamiento antihipertensivo, uno de ellos también con tratamiento antiplaquetario y otro con tratamiento hipolipemiente. (Cuadro No 1 )

El grosor de la intima-media carotídea (GIMC) basal fue de  $2.04 \text{ mm} \pm 0.33 \text{ mm}$  (1.80-2.60 mm); después de 3 meses de tratamiento con rosiglitazona el GIMC fue de  $1.24 \text{ mm} \pm 0.38 \text{ mm}$  (0.95-1.80mm). La disminución promedio del GIMC fue de  $0.80 \text{ mm} \pm 0.30 \text{ mm}$  (IC 95% 0.4-1.1) con un valor del estadístico (t) de 5.92 que corresponde a un valor de p de 0.004. ( Cuadro No 2 )

No se registraron efectos adversos y no encontramos significancia clínica ni estadística en las concentraciones séricas de aminotransferasas ( $p = 0.04$ ), hemoglobina ( $p = 0.42$ ) ni hematocrito ( $p = 0.91$ ). ( Cuadro No 3 )



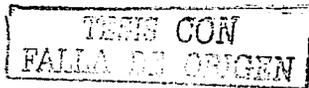
## DISCUSIÓN

En la actualidad, las personas adultas (20 años de edad y más) representan más de la mitad de la población de nuestro país y las enfermedades que afectan a este grupo etáreo constituyen las primeras causas de muerte en la población general. El síndrome metabólico es una entidad que considera cierta carga genética en el individuo, confiriéndole cierta susceptibilidad a la acción de diversos factores de riesgo como el sedentarismo y la alimentación ricas en grasas y carbohidratos que propician el desarrollo de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina que conllevan al desarrollo de padecimientos que se encuentran íntimamente ligados entre sí: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad y aterosclerosis (ATC).

Está plenamente demostrado que un incremento en el engrosamiento de la pared arterial carotídea es un signo temprano de ATC y por lo tanto, es un marcador para el aumento en el riesgo de infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral y muerte aún después del ajuste para otros factores de riesgo como la edad, el género y otros factores de riesgo tradicionales. Cuando hay evidencia de engrosamiento de la íntima media carotídea y presencia de placas ateroscleróticas el riesgo absoluto a 10 años de EVC, IM y muerte es de 14.3, 19.8 y 40.9%, respectivamente.

Hasta ahora se ha sugerido que el grosor de la íntima media "normal", en la arteria carótida común es de 0.60 mm para varones y de 0.54 mm para mujeres sanos de 40 años de edad con un incremento de 0.08 a 0.10 mm por cada década de la vida. Nuestros pacientes presentaron un grosor de la íntima media carotídea basal mucho mayor, lo que traduciría un riesgo incrementado para padecer trastornos cardiovasculares.

Las primeras medidas que se aceptan como útiles para el tratamiento del síndrome metabólico son las que modifican los factores genéticos que lo originan; pero, dado el desconocimiento de este desequilibrio el tratamiento se orienta



hacia los participantes ambientales, que son los factores responsables del síndrome en 60 al 90%.

Sí bien es cierto que el tratamiento del síndrome metabólico debe incluir cambios en el estilo de vida (alimentación saludable y ejercicio), en ocasiones puede ser necesario recurrir al tratamiento farmacológico.

Los resultados de nuestro reporte preliminar sugieren que la rosiglitazona tiene un efecto antiaterogénico importante al encontrar una reducción en el índice íntima-media carotídea significativa aún mayor que otros fármacos del mismo género (- 0.8 mm a los tres meses de tratamiento para la rosiglitazona vs. -0.080 mm para la troglitazona y - 0.05 mm para la pioglitazona). Estos hallazgos pudieran ser explicados por la afinidad de la rosiglitazona para la unión con RPPA-y que es aproximadamente 30 veces mayor que la de pioglitazona y 100 veces mayor que la de troglitazona.

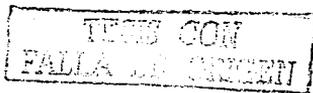
El empleo de la rosiglitazona para evitar la progresión de la aterosclerosis en sujetos con síndrome metabólico no diabéticos puede ser seguro, ya que hasta el momento no encontramos efectos adversos.

Estos resultados nos alientan para concluir el estudio con la muestra calculada original y un seguimiento más prolongado (6 meses).

TRABAJA CON  
VALORES EIGEN

## BIBLIOGRAFIA

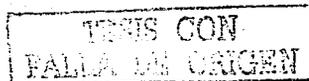
1. Yudkin J, Mc Larty D, Swai H. Impaired glucose tolerance. Is it a risk factor for a diabetes or a diagnostic ragbag? *BMJ* 1990; 301:397-401.
2. Kannel W, McGee D. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1997; 241:2035-8.
3. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
4. Albert K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;15:539-53.
5. Garber A, Boden G. Type 2 Diabetes. *Endocrinology Metab Clin North Am* 2001;30:801-15
6. Isomaa B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:638-89.
7. González C, Stern T, Haffner S, et al. The insulin resistance syndrome in Mexico. Prevalence and clinical characteristics: A population based study. *Arch Med Res* 1995;26 ( Suppl ):59-515
8. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality. A population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol* 1998;148(10):958-66.
9. WHO Consultation on Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic Geneva: World Health Organization, 1997:1-276.
10. Lean ME. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311:158-61.
11. Lemieux I. Hipertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad. *Circulation* 2000;102:179-84.
12. Fuster V. Pathogenesis of coronary disease: The biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:964.



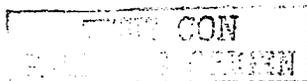
13. Ridker P, Libby P. Nontraditional coronary risk factors and vascular biology: The frontiers of preventive cardiology. *J Invest Med* 1998;46:338.
14. Bots M, Hoes A, Koudstaal P. et al. Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
15. Chambless L, Heiss G, Folsom A. et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factor: The Atherosclerosis Risk in Communities ( ARIC ) Study, 1987 - 1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483-94.
16. Bots M, Hoes A, Hofman A. et al. Cross sectionally assessed carotid intima media thickness relates to long term of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med* 1999;245:269-76.
17. O'Leary D, Polak J, Kronmal R. et al. Increasing maximal carotid artery intima media thickness was associated with increasing risk of CV events. *Evidence Based Cardiovascular Medicine* 1999;3:47-9.
18. Jadhav U and Kadam N. Carotid intima media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;53:458-62.
19. Lon E. Use of carotid ultrasound to stratify risk. *Can J Cardiol* 2001;Suppl 17 A:22A-25A.
20. Aminbakhsh A and Mancini G. Carotid intima media thickness measurements: What defines an abnormality ? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22: 149-57.
21. Geroulakos G, O'Gorman D, Kalodiki E. et al. The carotid intima media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J* 1994; 15:781-5
22. O'Leary D, Polak J, Kronmal R. et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

23. Watari T, Yamasaki Y, Ikeda M. Et al. Insulin resistance contributes to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 1999; 46:629-38.
24. Kernan W, Inzucchi S, Viscoli C, et al. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002; 59:809-15.
25. Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D. Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care* 1997; 20:188-93.
26. Watkins P, Whitcomb R. hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998; 338:916-17.
27. Gitlin N, Julie N, Spurr C et al. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998; 129:36-8.
28. Neuschwander-Tetri B, Isley W, Oki J, et al. Troglitazone induced hepatic failure leading to liver transplantation. A case report. *Ann Intern Med* 1998; 129: 38-41.
29. Vella A, de Groen O, Dineen S. Fatal hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998; 129:1080.
30. Henry R. Thiazolidinediones. *Endocrinology Metab Clin North Am* 1997; 26:553-73.
31. Young P, Buckle D, Cantello B, et al. Identification of high affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BRL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisomal proliferator activated receptor gamma. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284:751-9.
32. Adams M, Montague C, Prins J, et al. Activators of peroxisomal proliferator activated receptor gamma have depot specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997; 100:3149-53.
33. Nagy L, Tontonoz P, Alavarez J, Chen H, Evans R. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR $\gamma$ . *Cell* 1998; 93:229-40.



34. Tontonoz P, Nagy L, Alavarez J, Tomazy V, Evans R. PPAR $\gamma$  promotes monocyte/ macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93:242-52.
35. Jiang C, Ting A, Seed B. et al. PPAR $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998;391:82-6.
36. Ricote M, Li A, Willson T, Kelly C, Glass K. The peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998; 391:79-82.
37. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, et al. Activation of PPAR $\gamma$  and induces apoptosis of human monocyte derived macrophages. *J Biol Chem* 1998;273: 25573-80.
38. Jackson S, Parhami F, Xi X. et al. peroxisome proliferator activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte endothelial cells interaction. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2094-104.
39. Law R, Meehan W, Xi X. et al. Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1997; 98:1897-905.
40. Buchanan T, Meehan W, Jeng Y. et al. Blood pressure lowering by pioglitazone: evidence for a direct vascular effect. *J Clin Invest* 1995; 96:354-60.
41. Noguchi N, Sakai H, Kato Y. et al. Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein by troglitazone. *Atherosclerosis* 1996; 123:227-34.
42. Furberg C, Adam H, Applegate W. et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) research Group. *Circulation* 1994; 90:1679-87.
43. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E. Et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) A population based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92:1758-64.
44. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L. et al. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slowed progression of carotid atherosclerosis in asymptomatic patients with carotid plaque. *Circulation* 2001; 103:1721-26.



45. Zannad F. Effects of calcium antagonists on atherosclerosis progression and intima media thickness. *Drugs* 2000; 59 Spec: 39-46.
46. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V. et al. Ramipril had a beneficial effect on the progression of atherosclerosis in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103:919-25.
47. Kodama M, Yamasaki Y, Sakamoto K. et al. Antiplatelet drugs attenuate progression of carotid intima media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Thromb Res* 2000; 97:239-45.
48. Koshiyama H; Nakamura Y, Tanaka S and Minamikawa J. Decrease in carotid intima media thickness after 1 year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2793-96.
49. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D and Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1818-20.
50. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J and Nakamura Y. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3452-56

ITEMS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANEXOS

### ANEXO 1. ANEXO 1. CRITERIOS PARA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA SEGÚN LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA).

El comité de expertos de la ADA reconoce un grupo intermedio de sujetos en quienes la concentración de glucosa, aunque no cumple con criterios para diabetes mellitus son lo suficientemente altos como para considerarse normales entre los cuales incluyen:

Glucosa sérica en ayuno  $< 110$  mg/dl = glucosa normal en ayuno.

Glucosa sérica en ayuno  $\geq 110$  mg/dl y  $< 126$  mg/dl = Intolerancia a la glucosa.

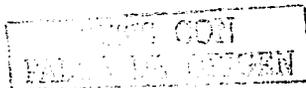
Glucosa sérica en ayuno  $\geq 126$  mg/dl = diagnostico provisional de diabetes mellitus.

Las categorías correspondientes cuando la curva de tolerancia a la glucosa es utilizada son como sigue:

Glucosa 2 horas postprandial  $< 140$  mg/dl = Tolerancia a la glucosa norma l.

Glucosa 2 horas postprandial  $\geq 140$  mg/dl y  $< 200$  mg/dl = Intolerancia a la glucosa

Glucosa 2 horas postprandial  $\geq 200$  mg/dl = diagnostico provisional de diabetes mellitus



## ANEXO 2. FACTORES DE RIESGO, MARCADORES TEMPRANOS Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA SÍNDROME METABOLICO.

De acuerdo con la OMS (1988) el síndrome metabólico esta compuesto por las siguientes características clínicas.

Hipertension arterial: Presion sistolica  $\geq 140$  mmHg

Presion diastolica  $\geq 90$  mmHg

o bien con tratamiento antihipertensivo

Dislipidemia: Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl

Colesterol HDL hombres  $< 35$  mg/dl

Mujeres  $< 45$  mg/dl

Obesidad: Índice de masa corporal  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>

Relación cintura cadera: Hombres  $\geq 0.90$

Mujeres  $\geq 0.80$

Microalbuminuria  $> 20$  mcg/ min.

Trastornos en la homeostasis de la glucosa:

Glucosa en ayuno alterada (GAA): glucosa 111 mg/dl a 125 mg/dl

Diabetes mellitus (ADA):  $\geq 126$  mg/dl

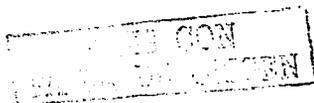
En la curva de tolerancia a la glucosa:

Intolerancia a la glucosa (ITG): 140 a 199 mg/dl a las 2 hrs.

Diabetes mellitus (OMS)  $\geq 200$  mg/dl

Resistencia a la insulina definida por el modelo homeostático para valorar la resistencia a la insulina (HOMA) y se calcula con la formula siguiente:  $HOMA\ IR = \text{insulina en ayunas (}\mu\text{U/ml)} \times \text{glucemia en ayunas (en mg/dl)} / 18 / 22.5$ .

Criterios diagnosticos: Se considera que una persona con glucemia en ayunas anormal, con intolerancia a la glucosa o con diabetes mellitus tipo 2 tiene síndrome metabólico si se establece la asociación con dos de los componentes anotados. Una persona con homeostasis normal a la glucosa (glucemia en ayuno de 70 a 110 mg/dl, glucemia postprandial  $< 140$  mg/dl a las 2 hrs. En la curva de tolerancia oral a la glucosa) tendrá síndrome metabólico si se confirma el diagnóstico de la resistencia a la insulina por el modelo homeostático para valorar la resistencia a la insulina (HOMA), además de dos de los componentes antes mencionados.



### ANEXO 3. FACTORES DE RIESGO PARA EL SÍNDROME METABOLICO.

La existencia de cualquiera de las siguientes características debe hacer sospechar en el síndrome metabólico y practicar estudios para confirmarlo.

Hipertensión arterial sistémica.

Obesidad, sobre todo distribución central.

Dislipidemia (hipertrigliceridemia o colesterol HDL bajo)

Acantosis nigricans

Intolerancia a la glucosa

Diabetes mellitus gestacional.

Productos macrosómicos

Síndrome de ovarios poliquísticos.

Gota, hiperuricemia.

Hiperinsulinemia

TRABAJE CON  
FALTA DE OXÍGENO

#### ANEXO 4. MARCADORES TEMPRANOS DEL SÍNDROME METABÓLICO.

La presencia de las siguientes características justifica el escrutinio en la población para determinar si el individuo es portador del síndrome metabólico.

Sedentarismo (menos de 30 minutos de actividad física, 5 días por semana)

Tabaquismo

Multiparidad y menopausia temprana

Hiperinsulinemia

Tensión arterial normal a alta 130-134/ 85-89 mmHg.

Edad >45 o <45 años con otras características del síndrome.

Sobrepeso IMC >25 Kg/m<sup>2</sup>.

Triglicéridos en ayunas >150 mg/dl

Perímetro cintura en hombres  $\geq$  102 cm, en mujeres  $\geq$  88 cm

Anovulación crónica e hiperandrogenismo

Antecedentes familiares de diabetes: padres o hermanos.

Hiper glucemia postprandial aislada 140-199 mg/dl.

ESTAS CON  
FALTA DE CUIDADO

**ANEXO 5. CLASIFICACION DE CHILD-PUGH PARA INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA.**

PARAMETRO	LIMITES	PUNTUACION
ENCEFALOPATIA	AUSENTE	1
	GRADO I Y II	2
	GRADO III Y IV	3
ASCITIS	AUSENTE	1
	LIGERA	2
	TENSA	3
BILIRRUBINA TOTAL	2mg/dl	1
	2-3 mg/dl	2
	>3mg/dl	3
ALBUMINA	>3.5G/dl	1
	2.8-3.5 mg/dl	2
	<2.8mg/dl	3
PROTROMBINA	>50%	1
	30-50%	2
	<30%	3

Grupo A: 5-6 puntos; grupo B: 7-9 puntos; grupo C: 10-15 puntos. En el caso de la cirrosis biliar primaria: bilirrubina total <4mg/dl, 1 punto; 4-10 mg/dl, 2 puntos; >10 mg/dl. 3 puntos.

TESIS CON  
FALLA DE OXIGEN

**ANEXO 6. CLASIFICACION FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASOCIATION PARA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA**

CLASE	CARACTERISTICAS.
I	Paciente con cardiopatía sin limitaciones en su actividad física.
II	Paciente con cardiopatía que causa ligera limitación en su actividad física, están cómodos en reposo, la actividad física menor a la habitual causa fatiga, palpitaciones disnea o dolor anginoso.
III	Paciente con cardiopatía que causa limitación importante en su actividad física, están cómodos en reposo, la actividad física menor a la habitual causa fatiga, palpitaciones disnea o dolor anginoso.
IV	Paciente con cardiopatía que les impide realizar cualquier actividad física sin molestias, pueden existir síntomas incluso en reposo. Si se realiza actividad física las molestias aumentan.

TRIPS CON  
FALLA DE OMBEN

Cuadro No. 1. Características generales.

Características	Frecuencia ( N=)	Porcentaje ( % )
Sexo ( M / F)	4 / 1	80 / 20
Tabaquismo	0	0
Hipertensión arterial sistémica	3	60
Enfermedad arterial coronaria	1	20
Enfermedad vascular cerebral	1	20
Enfermedad arterial periférica	0	0
Uso de antihipertensivos	3	60
Uso de hipolipemiantes	1	20
Uso de antiplaquetarios	1	20

TRABAJE CON  
FALLA DE JARSEN

Cuadro No 2. Grosor de íntima - media carotídea basal, a los 3 meses de rosigitazona 4mg / día y diferencial.

Paciente	GIMC - Basal (mm)	GIMC - 3 meses (mm)	Diferencia GIMC Basal/3 m. (mm)
1	2.60	1.50	-1.10
2	1.80	0.95	-.85
3	1.90	0.95	-.95
4	2.10	1.80	-.30
5	1.80	1.00	-.80

TESIS CON  
FALLA

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Cuadro No 3. Parámetros de laboratorio y grosor de la íntima – media carotídea basal y a los 3 meses de rosigitazona 4mg/día ( N = 5 )

Parámetros	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación Estándar
Glucosa sérica en ayuno basal	79.00	105.00	95.2000	10.49762
Glucosa sérica en ayuno 3 meses	83.00	108.00	99.2000	10.40192
Diferencia entre glucosa	-10.00	24.00	4.0000	12.40967
colesterol sérico basal	186.00	261.00	205.4000	31.43724
colesterol sérico 3 meses	159.00	324.00	223.8000	60.61106
Diferencia entre colesterol	-46.00	134.00	18.4000	72.49000
c-LDL basal	112.00	180.00	130.6000	27.99643
c-LDL 3 meses	87.60	240.00	139.1200	59.68226
Diferencia entre c-LDL	-56.00	117.00	8.5200	66.30876
c-HDL basal	30.00	50.00	43.4000	8.23408
c-HDL 3 meses	23.00	53.00	41.0000	11.02270
Diferencia entre c-HDL	-13.00	3.00	-3.6000	6.50385
Triglicéridos basal	105.000	196.000	147.40000	32.531523
Triglicéridos a los tres meses	92.00	276.00	208.2000	69.53201
Diferencia entre triglicéridos	-53.00	102.00	60.8000	64.16151
Alanino aminotransferasa basal	13.00	32.00	20.6000	7.50333
Alanino aminotransferasa 3 meses	11.00	27.00	17.0000	6.16441
Diferencia entre alanino aminotransferasa	-7.00	00	-3.6000	2.70185
Aspartato aminotransferasa basal	12.00	25.00	19.4000	5.45894
Aspartato aminotransferasa 3 meses	13.00	22.00	18.2000	3.42053
Diferencia entre aspartato aminotransferasa	-4.00	1.00	-1.2000	2.28035
Urea basal	29.90	51.00	41.0200	8.83386
Urea 3 meses	37.40	52.00	43.3600	5.55230
Diferencia entre urea	-4.00	9.90	2.3400	4.98327
Creatinina basal	1.20	1.50	1.3200	16.432
Creatinina 3 meses	1.10	1.50	1.3200	16.432
Diferencia entre creatinina	-1.00	2.00	0.000	1.22474

FOUR NON  
FALLA DE COTEN

Acido úrico basal	4.40	8.00	6.3400	1.37405
Acido úrico 3 meses	5.30	7.40	6.1000	.85732
Diferencia entre ácido úrico	-1.00	1.10	-.2400	.83247
Sodio basal	138.00	145.00	141.4000	2.60768
Sodio 3 meses	141.00	145.00	143.0000	1.58114
Diferencia entre Sodio	-1.00	5.00	1.6000	2.30217
Potasio basal	3.90	5.10	4.3400	.47223
Potasio 3 meses	4.20	5.10	4.5400	.36469
Diferencia entre potasio	-2.00	.40	-.1600	1.04307
Hemoglobina basal	13.20	16.00	14.6800	1.11221
Hemoglobina 3 meses	13.50	14.90	14.1400	.53198
Diferencia entre hemoglobina	-1.80	1.70	-.0600	1.48762
Hematocrito basal	42.40	49.40	45.4800	2.84728
Hematocrito 3 meses	42.10	47.70	45.3000	2.60864
Diferencia entre hematocrito	-3.30	5.30	-.3800	3.62933
Grosor intima-media carotídea basal	1.80	2.60	2.0400	33615
Grosor intima-media carotídea 3 meses	.95	1.80	1.2400	38955
Diferencia entre grosor de intima - media carotídea	-1.10	-.30	-.8000	30208

Cuadro No 3. ( Continuación ) Parámetros de laboratorio y grosor de la intima - media carotídea basal y a los 3 meses de rosiglitazona 4mg/día ( N = 5 )

ALISS COM  
FALLA DE ORIGEN