

11226<sup>36</sup>



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

"EFECTO DEL TRATAMIENTO CON NIFEDIPINA SOBRE  
EL RIESGO DE APARICION DE COMPLICACIONES  
CARDIOVASCULARES EN PACIENTES QUE PADECEN  
DIABETES MELLITUS E HIPERTENSION ARTERIAL  
SISTEMICA DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR  
NUMERO 28"

ESTUDIO DE UNA COHORTE EXPERIMENTAL

## T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE POSGRADO  
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR

P R E S E N T A:  
DR. ARMANDO JUAREZ MARTINEZ

### ASESORES:

DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA  
JEFE DE LA DIVISION DE CIRUGIA CARDIOTORACICA  
DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CMNSXXI

DR. AUGUSTO B. TORRES SALAZAR  
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E  
INVESTIGACION EN SALUD Y TITULAR DE LA  
RESIDENCIA DE MEDICINA FAMILIAR EN  
LA U.M.F. NO. 28



IMSS

MEXICO, D. F. 2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A



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.



**IMSS**

**DIRECCION  
CLINICA 28**

*[Signature]*  
**DR. JOSE ANTONIO RODRIGUEZ COVARRUBIAS  
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 28  
"GABRIEL MANCERA"**

*[Signature]*  
**DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA  
JEFE DE LA DIVISION DE CIRUGIA CARDIOTORACICA EN  
EL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CMNSXXI**

*[Signature]*



**IMSS**

**DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION  
CLINICA 28**

*[Signature]*  
**DR. AUGUSTO BERNARDO TORRES SALAZAR  
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD Y  
TITULAR DE LA RESIDENCIA DE MEDICINA FAMILIAR EN LA  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 28 "GABRIEL MANCERA"**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**BIBLIOTECA I.M.S.S. U.M.F. 28**

## INDICE

1.-RESUMEN.....	5
2.-ANTECEDENTES.....	7
3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
4.-PROPOSITO.....	32
5.-HIPOTESIS.....	33
6.-OBJETIVOS.....	34
Generales	
Específicos	
7.-DISEÑO DEL ESTUDIO.....	35
8.-VARIABLES.....	36
Clasificación	
Definiciones operacionales	
Fundamentación	
9.-POBLACION Y UNIVERSO DE TRABAJO.....	41
10.-TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	42
11.-CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y NO INCLUSION.....	43
12.-CONSIDERACIONES ETICAS.....	45
13.-DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	46
14.-RECURSOS EMPLEADOS.....	47
15.-RESULTADOS.....	48
16.-ANALISIS DE LAS HIPOTESIS.....	61
17.-DISCUSION.....	63
18.-CONCLUSIONES.....	67
19.-ANEXOS.....	68
Cronograma de actividades	
Hoja de consentimiento informado	
20.-BIBLIOGRAFIA .....	71

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## *JEHOVÁ:*

**C**uando a punto ya de cruzar la meta de esta parte del camino el cual me has encomendado, tan duro, tan difícil, tan lleno de obstáculos, una vez más te agradezco en gran manera el haberme permitido ser uno más de tus soldados, por haberme permitido portar nuevamente la túnica de tu unigénito, sé que no es momento de festejar puesto que mis hermanos continúan en el lecho del dolor, de la incomprensión, pero te brindo mi agradecimiento infinito y te hago presente a toda la humanidad que tan equivocada está, pero a su vez, te rindo cuentas de aquellos prejuicios hacia con mi prójimo, de mis errores, de mis flaquezas y de todo aquello que no es en mí aceptable.

*Una vez más me permitiste atender a todos aquellos que caminan con la tragedia de no contar una pieza de pan para su familia, para mí fué una gran responsabilidad contribuir a su bienestar, por lo que te doy las GRACIAS por permitirme recordar que me has dado todo a manos llenas y que estoy para servirlos en tu nombre.*

*Me has permitido contemplar como mis hermanos se turban de orgullo al creer que en realidad que lo saben todo y como resultado de ello caen en la negligencia, te doy las GRACIAS por que me has permitido comprender que detrás de una familia existe la clave del apoyo hacia con mis semejantes puesto que no solo son enfermedades, sino seres humanos.*

*Tras iniciar este recorrido hace 3 años me has permitido continuar siendo parte de una familia muy trabajadora y maravillosa, la cual me ha permitido entender que mi profesión no debe ser motivo de lucro personal, por lo que te doy nuevamente las GRACIAS, además de haber formado parte de un grupo de residentes, amigos, como lo son mis compañeros, sean del grado que fuere.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*Pusiste en mi camino a una persona que tiene una visión más allá de las cosas, que quiere de mi especialidad algo más que una simple residencia, que tiene el deseo de superación y que le ha permitido a varios de mis compañeros tener una participación sobresaliente, para él te pido tu apoyo, puesto que no se puede ser el portador de toda la verdad, siendo difícil transitar por la senda de quienes abusan de las facultades que se les otorgan, pero que a su vez también te doy las GRACIAS por permitirme comprender una manera más de pensar.*

*No existen palabras para agradecerte tanta riqueza, pero mientras exista una persona que se encuentre en el lecho de la enfermedad, del dolor, o de la incomprensión ahí estaré como uno de tus soldados, cuidando y velando por ella sin compromiso alguno, no esperando recompensa o pago, sino únicamente la curación de la misma, puesto que sé que todos aquellos bienes materiales que en ocasiones son necesarios para continuar con mi tarea me los brindarás en la cantidad y el momento en el que consideres necesario y sin llegar al exceso para continuar con mi labor.*

*Este es solo un escalón más, pero aún te pido un camino lleno de obstáculos, lleno de retos, en el cual el cansancio tal vez se haga presente una vez más, y en el que tendré nuevamente la tarea de servir a mi prójimo a pesar de lo difícil que sea transitar en él, pero si fuese tu voluntad no me importaría ya que es mi deseo continuar con la labor que me encomendaste, no hay tarea más bella que servir a la humanidad, acompañando al moribundo tras sus últimos momentos de angustia, brindándole la paz al anciano que manifiesta su soledad, calmando la angustia de un niño tras saciar su llanto, o transmitirle al adolescente comprensión a su verdad.....*

*¡¡GRACIAS POR TODO!!*

*Y QUE SEA TU VOLUNTAD.....*

*POR HOY Y SIEMPRE.....*

DR ARMANDO JUAREZ MARTINEZ

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON NIFEDIPINA SOBRE EL RIESGO DE APARICION DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES QUE PADECEN DIABETES MELLITUS E HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NUMERO 28, ESTUDIO DE UNA COHORTE EXPERIMENTAL.**

**Juárez Martínez Armando, Careaga Reyna Guillermo, Torres Salazar Augusto Bernardo, Unidad de Medicina Familiar Numero 28 "GABRIEL MANCERA" Delegación 3 suroeste IMSS.**

**PALABRAS CLAVE:** Nifedipina, hipertensión, diabetes, riesgo cardiovascular, Framingham.

**OBJETIVO:** Demostrar que la adición de nifedipina al tratamiento de pacientes portadores del binomio diabetes-hipertensión disminuye la incidencia de la aparición de infarto al miocardio cuantificado por el riesgo cardiovascular en base a los criterios del estudio Framingham y con ello aportar pruebas para resolver la controversia generada por la comunidad científica a nivel mundial que refiere un incremento en la incidencia de infarto al miocardio con su uso.

**MATERIAL Y METODOS:** Se captaron pacientes que padecen diabetes e hipertensión, con previo consentimiento informado y llegando a satisfacer los criterios de inclusión, se procedió a dividir el total de pacientes en 2 grupos de estudio en forma aleatoria, y se comparó a 1 año de tratamiento con nifedipina (primera cohorte) el riesgo cardiovascular de ambos. Para calcular el riesgo cardiovascular se tomaron en cuenta los criterios de Framingham, se recabaron datos tras solicitarles exámenes de laboratorio y gabinete incluyendo electrocardiograma y de un interrogatorio directo. Se utilizaron las pruebas de Fisher y Wilcoxon-Mann-Whitney a través del programa estadístico SPSS versión 10.0.

**RESULTADOS:** De la población en estudio el 74% son mujeres, el 40% presentaron antecedentes para hipertensión, 50% para diabetes, 12% para enfermedad cerebro vascular, 30% para infarto agudo al miocardio, y en base al tratamiento para diabetes, el 51% de pacientes utilizan hipoglucemiantes orales del tipo de la glibenclamida. Se calculó una media del tiempo de evolución para diabetes de 14.5 y para hipertensión arterial de 12.7, presentando un riesgo cardiovascular de 29 a 10 años y de 12.78 a 5 años. Se utilizó para el análisis de la primera hipótesis la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney con la cual se calculó  $p > 0.05$  con lo que se valida la hipótesis nula estableciendo que no hay diferencia en ambos grupos en la disminución del riesgo cardiovascular durante la primera cohorte. Para la validación de la segunda hipótesis se empleó la prueba de Fisher, por medio de la cual, estableciendo con previa tabla de 2x2, se calcula  $p > 0.05$  por lo que se acepta la hipótesis nula y se rechaza la alterna, por lo que se deduce que la administración de nifedipina como tratamiento antihipertensivo no muestra disminución de la presentación de infarto al miocardio durante esta primera cohorte.

**CONCLUSIONES:** Tras un año de la administración del fármaco no se observó la presencia de ningún evento cardiovascular en los 2 grupos, y tampoco se corroboró un incremento en el riesgo cardiovascular tras su administración, con lo que se concluye que el fármaco no incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares, por lo que la reducción del riesgo no es valorable.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON NIFEDIPINA SOBRE EL RIESGO DE  
APARICIÓN DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES  
QUE PADECEN DIABETES MELLITUS E HIPERTENSION ARTERIAL  
SISTÉMICA DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NUMERO 28, ESTUDIO  
DE UNA COHORTE EXPERIMENTAL.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

6

## **ANTECEDENTES**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA Y DIABETES MELLITUS

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS

Se define que un individuo adulto tiene hipertensión arterial (HTA) cuando la presión sistólica es mayor a 140 mmHg y la diastólica es mayor a 90 mmHg. <sup>(1)</sup> Pero en personas portadoras de estas 2 patologías se considera que las cifras óptimas que han mostrado por medio de estudios epidemiológicos proporcionar un gran beneficio en cuanto a la aparición de complicaciones con cifras de presión sistólica de 130 mmHg o menos, y diastólica menor o igual a 80 mmHg. <sup>(2)</sup>

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de incapacidad y muerte prematura en nuestra sociedad. De acuerdo con las estadísticas nacionales (Estadísticas Vitales SSA 1999), la cardiopatía isquémica ocupa el 5° lugar como causa de muerte en personas en la etapa productiva y primer lugar en la etapa post productiva. <sup>(3)</sup>, pero posteriormente en el año 2001 la diabetes mellitus figura como la primera causa de mortalidad en mujeres en México y la segunda en hombres durante el mismo periodo de tiempo, así como la hipertensión arterial ocupa el lugar número 12 como causa de mortalidad en hombres pero el número 8 en mujeres. La cardiopatía isquémica es la primera causa de mortalidad en hombres en México y la segunda en mujeres. <sup>(4)</sup>

La prevalencia de la hipertensión arterial sistémica (HTA) es del 29% en la población adulta. Entre 20 y 50% de las muertes (dependiendo de la edad) pueden estar relacionadas a HTA, de hecho, el 20% de la población mundial adulta y el 5% de la infantil es hipertensa. La HTA se conoce como el "asesino silencioso" ya que muchas personas que la padecen ni siquiera lo saben, debido a que la sintomatología es tardía. En México, el 60% de los individuos afectados desconoce su enfermedad. <sup>(5,6)</sup> Los escasos estudios epidemiológicos sobre hipertensión arterial existentes en nuestro país tienen limitaciones metodológicas. Sin embargo, dejan ver el incremento significativo de la prevalencia, incidencia y mortalidad de la hipertensión arterial debido a sus complicaciones. Por otro lado hay que tener en cuenta que las cifras de presión arterial se incrementan con la edad, y son significativamente mayores en los individuos con más de 65 años, y que la esperanza de vida al nacer estimada para el año 2020, es 85 años y que esto incrementa la demanda de atención médica y disminuye la calidad de vida por lo que en un futuro no muy lejano este problema se agravará aún más. Es por ello que el conocimiento preciso de las variables epidemiológicas de la hipertensión arterial y sus complicaciones permitiría crear programas adecuados y acordes con este problema de salud. <sup>(6)</sup>

La diabetes es un padecimiento conocido desde hace siglos; sin embargo, a fin del milenio el conocimiento de su etiología, historia natural, y epidemiología es aún incompleto. La frecuencia de diabetes ha aumentado dramáticamente en los últimos 40 años sin considerar

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

que tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados existe un subregistro. En 1955 existían 135 millones de pacientes diabéticos, se esperan alrededor de 300 millones para el año 2025. Entre 1995 y 2025 se ha estimado un incremento del 35% en la prevalencia. Predomina en el sexo femenino y es más frecuente en el grupo de edad de 45 a 64 años. La prevalencia es mayor en los países desarrollados que en los no desarrollados y así continuará; sin embargo, el incremento proporcional será mayor en países en vías de desarrollo. Los pacientes diabéticos en México viven 20 años en promedio con la enfermedad; este padecimiento se presenta entre los 35 y 40 años. Anualmente se registran entre 210 mil personas diabéticas y fallecen 30 mil aproximadamente. Por cada diabético que muere se detectan 7 nuevos casos de enfermedad. La mortalidad por diabetes mellitus es mayor en los estados del Norte que en los del Sur, los del Centro tienen un comportamiento intermedio y el DF se comporta como los Estados del Norte, es más frecuente en los grupos sociales con estilo de vida urbano. La esperanza de vida de un individuo diabético es de dos tercios de la esperada; los pacientes con complicaciones crónicas tienen el doble de posibilidades de morir que la población general. <sup>(7)</sup>

### LA DIABETES COMO UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA EN MÉXICO

La transición demográfica y epidemiológica que está experimentando México ha llevado a la población a una mayor esperanza de vida al nacer. Hoy en día es de 53 años y se espera que esta cifra se eleve a 78.8 Años para el año 2025 como se mencionó con anterioridad. También se destaca un crecimiento acelerado de la población adulta mayor, en quienes el riesgo de padecer y morir por enfermedades crónico degenerativas se incrementa. Se estima que este ritmo en el crecimiento del número de adultos mayores se mantendrá por lo menos durante los próximos 50 años. Las personas adultas y jóvenes de hoy formarán parte del grupo de los adultos mayores durante la primera mitad del siglo XXI. Existen 3 elementos indispensables para un adecuado abordaje en cada país: los conocimientos científicos disponibles sobre la enfermedad, las necesidades de la población afectada y los recursos económicos que el gobierno destina al control de la enfermedad. Existen algunos aspectos que favorecen el incremento de esta enfermedad como la acelerada dinámica que tuvo la población hasta la década de 1960, otro es la migración que obedece a motivaciones vinculadas con la búsqueda de mejores condiciones de vida, a asimetrías económicas entre los estados y las naciones, a la interdependencia económica y a las intensas relaciones e intercambio entre ellos, lo que da como resultado la modificación en el entorno y en los estilos de vida de la población. En México, la mortalidad por diabetes ha mostrado un incremento sostenido durante las últimas décadas, de una tasa de 15.5 defunciones por 100 000 habitantes hasta llegar a ocupar, en 1997, el tercer lugar en la mortalidad general, sitio en el que se mantuvo hasta 1999, cuando ocurrieron 443 950 defunciones, 45 632 de las cuales se debieron a diabetes, lo que representó 10.3 % de las defunciones. Las variaciones por entidad federativa van de 6.2 % en Chiapas a 13.6 % en Coahuila. El panorama resulta difícil de abordar, por lo que es necesario participar en planes de acción internacionales, ya que si no respondemos como comunidad internacional el éxito será poco probable. Una de cada 10 personas en todo el mundo sufre de este mal crónico e incurable. En México, 8.2 % de la población de 20 a 69 años de edad padece diabetes y casi 30% de los individuos afectados desconoce que la tiene. <sup>(8)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ETIOLOGÍA

Existen dos formas de hipertensión arterial: la esencial o primaria, que es la más frecuente ya que ocurre en 90 a 95% de los casos y la cual no hay una causa específica o conocida. La hipertensión secundaria, en la cual existe una alteración orgánica o fisiológica específica y potencialmente susceptible de ser corregida (únicamente el 2%), e incluye entre otras: enfermedades renales (glomerulonefritis crónica, pielonefritis, riñones poliquísticos, enfermedades de la colágena, uropatía obstructiva etc.), endócrinas (feocromocitoma, síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, hipertiroidismo, mixedema), enfermedades vasculares (coartación aórtica y enfermedad de Takayasu), consumo de medicamentos (anticonceptivos orales, simpaticomiméticos, corticoesteroides) y sustancias adictivas (cocaína o heroína) y alcoholismo. <sup>(1)</sup>

## FACTORES DE RIESGO

### No Modificables:

**Género:** Los hombres tienen una mayor predisposición a la HTA que las mujeres, después de la menopausia el riesgo se iguala en ambos sexos. <sup>(1,2)</sup>

**Edad:** Tanto en el hombre (después de los 45 años) como en la mujer (después de los 55 años) el riesgo de desarrollar HTA aumenta significativamente. Después de los 75 años 3/4 partes de las mujeres son hipertensas. <sup>(2,3)</sup>

**Herencia:** La historia familiar en primer grado aumenta el riesgo de desarrollar HTA, la modificación de otros factores de riesgo puede reducir esta circunstancia, además de prevenir otras enfermedades graves como el infarto agudo del miocardio (IAM) y enfermedades cerebro vascular (embolias y hemorragias). <sup>(3,5)</sup>

**Raza:** Estudios realizados en el ámbito mundial han demostrado una mayor predisposición en la raza negra. <sup>(3,5)</sup>

**Diabetes mellitus:** Esta enfermedad acelera la aterosclerosis e incrementa 3 veces el riesgo de HTA. <sup>(1,2,5)</sup>

### Modificables:

**Tabaquismo:** Los fumadores tienen al menos un riesgo dos veces mayor que los no fumadores de desarrollar enfermedades cardiovasculares y es tres veces mayor en los que fuman más de 2 cajetillas diarias, aunque se ha visto que tal riesgo se incrementa en los

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

fumadores pasivos también. <sup>(10)</sup> Aquellos que dejan de fumar antes de los 35 años tienen una expectativa de vida similar a los no fumadores. <sup>(3,5)</sup>

**Hipercolesterolemia:** El colesterol de baja densidad (LDL) mayor a 110 mg/dl se asocia con mayor incidencia de cardiopatía isquémica aterosclerosa. En personas que han tenido un infarto agudo al miocardio (IAM) se recomienda mantener cifras menores de 100 mg/dl. <sup>(3,5)</sup>

La diabetes mellitus asociada con obesidad e hipertensión condiciona un mayor descontrol en el metabolismo de los lípidos. <sup>(11)</sup>

**Obesidad:** El sobrepeso extremo (índice de masa corporal de 29-39 kg/m<sup>2</sup>) aumenta 7 veces el riesgo de cardiopatía isquémica, y la moderada (índice de masa corporal de 25-29 kg/m<sup>2</sup>) lo aumenta 3 veces. <sup>(3,5,12,13)</sup>

**Dieta:** Constituye un factor de riesgo cuando se consume sal, grasas, productos lácteos y carnes rojas en exceso, por lo que se recomienda:

- Considerando los dos puntos anteriores se recomienda una dieta balanceada.
- Disminuirse la cantidad de sal, consumir no más de 2,400 mg/día (una cucharadita cafetera)
- Consumir productos lácteos bajos en grasa (leche, yogurth o queso light).
- Comer pescado, carne roja desgrasada o pollo sin piel cocido o a la plancha.
- Evitar el consumo de huevo, hígado, queso y tocino.
- Cocinar de preferencia aceite de oliva virgen.

El consumo excesivo de alcohol eleva la TA, por lo que se recomienda ingerir menos de 30 ml de etanol (60 ml de whisky, 230 ml de vino de mesa ó 2 cervezas). <sup>(5,9)</sup>

**Sedentarismo:** La actividad aeróbica ayuda al control de la presión arterial, se recomienda al menos caminar vigorosamente al menos cada 3er día por 30 a 45 minutos, otro tipo de ejercicio (como bicicleta estacionaria o correr), deben realizarse siempre bajo supervisión médica. <sup>(5,9)</sup>

**Estrés:** Favorece un mayor trabajo cardíaco e incrementa la presión arterial. Se recomienda realizar actividades agradables para el paciente como ejercicio, meditación, lectura o alguna actividad manual. <sup>(14)</sup>

## DIAGNÓSTICO

La HTA es sintomática hasta etapas avanzadas cuando ya hay complicaciones en órganos blanco (corazón, cerebro, riñones etc.), sin embargo pueden presentarse algunos signos y síntomas como son: cefalea, acúfenos, fosfenos, rubor facial, fatiga, epistaxis, mareo y nerviosismo.

El médico deben realizar cuando menos dos determinaciones de presión arterial tomadas con 3 días de diferencia en condiciones de máxima relajación y bienestar para el paciente antes de que éste sea diagnosticado como hipertenso. En personas con HTA leve o en las que presentan labilidad de la TA (hipertensión reactiva) se requieren más determinaciones. <sup>(1,9,13,16)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Hipertensión	Presión Sistólica	Presión Diastólica	Seguimiento
Leve	140-159 mmHg	90-99 mmHg	2 meses
Moderada	160-179mmhg	100-109 mmHg	2 meses
Severa	180 o mayor	110 o mayor	Diario hasta estabilización y posteriormente de acuerdo a evolución.

Tabla 1.-Clasificación de la hipertensión arterial y seguimiento. A. L. A. D. 2000

Deben conocerse las cifras de presión arterial anteriores, la antigüedad de la HAS, variaciones en el peso corporal, hábitos dietéticos (ingesta de alcohol, sal, cafeína, etc.), antecedente de tratamientos previos, eventos adversos y/o colaterales a medicamentos, factores ambientales y psicosociales a los que se encuentra expuesta la persona. <sup>(1,9)</sup>

La evaluación básica recomendada para un paciente con HAS incluye la historia clínica para identificar factores de riesgo modificables y no modificable.

El examen de fondo de ojo ayuda a determinar la existencia y el grado de retinopatía, examinar las características de los pulsos carotídeos, detectar oportunamente soplos en cuello, plétora yugular, arritmias, soplos cardíacos, frote o galope, cardiomegalia, campos pulmonares y crecimientos tiroideos. Se ha mencionado que la toma de presión arterial en el paciente con diabetes e hipertensión debe realizarse con 2 tomas de pie y en decúbito puesto que por presentar un estado neuropático temprano la medición de la presión nos conlleva a una lectura errónea puesto que la neuropatía autonómica nos provoca alteraciones en la dinámica circulatoria y puede estar enmascarada, e incluso hay autores que la asocian con un incremento de la mortalidad. <sup>(17, 18)</sup>

En la región abdominal es importante la búsqueda de visceromegalias (hepato y/o esplenomegalia), soplos abdominales que sugieran aortoesclerosis y enfermedad renovascular. En miembros inferiores la evaluación de los pulsos, en especial de la región femoral ayudan a descartar la presencia de soplos ocasionados por la coartación aórtica, presencia de edema y de enfermedad arterial periférica.

Se recomienda realizar los siguientes exámenes: electrocardiograma, radiografía de tórax, examen general de orina, química sanguínea que incluya, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL, triglicéridos. En los pacientes jóvenes (menos de 30 años de edad) monitoreo ambulatorio de la TA, determinación de catecolaminas séricas y urinarias, gamagrama renal y ecocardiograma. <sup>(1)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PRONÓSTICO

Un paciente hipertenso sin tratamiento está en gran riesgo de presentar insuficiencia cardíaca incapacitante o fatal, infarto agudo al miocardio, infarto o hemorragia cerebral o insuficiencia renal, cambios severos en la retina que puede disminuir considerablemente la agudeza visual, condicionando ceguera en etapas avanzadas. (6)

## TRATAMIENTO

La HTA no es curable pero el tratamiento puede modificar el curso de su enfermedad. Las decisiones terapéuticas en el manejo de los pacientes con HAS deben realizarse considerando no solamente las cifras de presión arterial, sino la presencia de factores de riesgo y enfermedades concomitantes, así como la presencia de lesión a órganos y la situación personal y social del paciente.

- Debe determinarse la severidad y el riesgo que representan para el paciente las cifras iniciales de TA.
- Cuando la HTA es ligera o moderada se debe iniciar por modificar el estilo de vida y solamente en caso de no obtener una respuesta satisfactoria iniciar tratamiento farmacológico.
- En HTA de moderada de alto riesgo e HTA severa deberá iniciarse tratamiento farmacológico inmediatamente además de modificar el estilo de vida.

Estratificación de riesgo en la hipertensión arterial: (1,9)

### COMPONENTES DE LA ESTRATIFICACIÓN CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Factores de Riesgo Mayores	Dañó a órgano Blanco
Tabaquismo	Cardiopatía
Dislipidemia	Hipertrofia ventricular izquierda
Diabetes Mellitus	Angina o infarto miocárdico
Edad > de 55 años	Historia de revascularización miocárdica
Sexo Masculino	previa
Menopausia	Insuficiencia cardíaca
Historia familiar de enfermedad cardiovascular	Infarto o isquemia cerebral transitoria
Colesterol total > de 250mg/dl	Nefropatía: proteinuria, creatinina mayor de 2 mg/dl
Colesterol LDL elevado	Enfermedad arterial periférica
Obesidad	Retinopatía
Fibrinógeno elevado	Aneurisma o disección aórtica

Tabla 2.- Factores de riesgo mayores en pacientes con hipertensión arterial y manifestaciones hacia órgano Blanco. A. L. A. D. 2000.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Grupo de bajo riesgo:** Incluye hombres menores de 55 años y mujeres menores de 65 años con HTA leve sin factores de riesgo. En estas personas el riesgo de un evento cardiovascular mayor en los siguientes 10 años es menor del 15% y todavía menor en individuos con TA sistólica de 141 a 149 mmHg y diastólica de menor de 90 mmHg.

**Grupo de riesgo intermedio:** Incluye pacientes con:

- a) HTA leve con uno o dos factores de riesgo asociados.
- b) HTA moderada con o sin factores de riesgo asociados.

El tratamiento farmacológico se iniciará cuando la modificación del estilo de vida falla. El riesgo de un evento cardiovascular mayor es del 15 al 20%, siendo menor en los pacientes con hipertensión arterial leve. <sup>(1,9)</sup>

**Grupo de alto riesgo:** Incluye pacientes con:

- a) HTA severa con o sin factores de riesgo asociados.
- b) HTA leve a moderada con 3 ó más factores de riesgo o con condiciones clínicas asociadas (cardiopatía y nefropatía).

Se debe iniciar tratamiento farmacológico a la brevedad ya que el riesgo de evento cardiovascular mayor al 30%. <sup>(1,9)</sup>

Existen diferentes tipos de medicamentos conocidos como antihipertensivos; algunos eliminan el exceso de líquido o sodio y otros disminuyen la constricción de los vasos. El tratamiento debe ser individualizado, puede modificarse con el tiempo de acuerdo a la respuesta del paciente. Es conveniente realizar monitoreo diario durante algunas semanas hasta establecer la dosis adecuada y favorecer la automedición. La meta terapéutica es obtener cifras de TA máxima de 125/75 mmHg en pacientes jóvenes y en edad productiva, en los pacientes diabéticos las cifras no deben ser superiores a 130/85 mmHg (especialmente con proteinuria) y en los ancianos de 140/90 mmHg. <sup>(1,9)</sup>

La evidencia sugiere que toda persona diabética debe tener al menos cifras de tensión arterial diastólica iguales o inferiores a 80mmHg y cifras de tensión arterial sistólica inferiores a 130mmHg para reducir el riesgo de problemas macrovasculares y microvasculares.

Estas metas pueden ser más estrictas (buscando una TA óptima) en el paciente con microalbuminuria por actuar ésta como un multiplicador del riesgo cardiovascular y menos estrictas en el adulto mayor por el riesgo de eventos isquémicos cerebrales. <sup>(19,20)</sup> La siguiente tabla muestra la clasificación de tensión arterial con base en los criterios de la OMS y del JNC 1997:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Clasificación de la tensión arterial con base en los criterios de la OMS 1999 y del VI JNC 1997**

	TA sistólica (mmHg)	TA diastólica (mmHg)
Optima	< 120 y	<80
Normal	<130 y	<85 mmHg
Normal alta	130-139 o	85-89 mmHg
HTA grado 1 (leve)	140-159 o	90-99 mmHg
HTA grado 2 (moderada)	160-179 o	100-109 mmHg
HTA grado 3 (severa)	≥ 180 o	≥ 110 mmHg
HTA sistólica aislada	≥ 140 o	<90 mmHg

HTA= hipertensión arterial

Tabla 3.- Comparación de la clasificación de la hipertensión arterial en base a los criterios de la OMS y JNC VI. Asociación Latinoamericana de Diabetes 2000, JNC VI, OMS 1999.

**DIABETES MELLITUS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

La hipertensión arterial afecta a un 20% de la población general pero compromete hasta el 50% de las personas con DM2. Alrededor de una tercera parte de de las personas con DM2 recién diagnosticadas ya tienen hipertensión. <sup>(19,21)</sup> Desde 1988, la Organización Mundial de la Salud ha estado recabando información epidemiológica. Estos datos suministraron por primera vez, un cuadro detallado de la epidemia emergente de la diabetes tipo 2 en el mundo.

La epidemiología predictiva ha calculado que la cantidad de diabéticos aumentará un 122%, de 135 millones en 1995 a 300 millones en el año 2025. En los países en vías de desarrollo, el aumento será de 170%, de 84 a 228 millones. En consecuencia más del 75% de todas las personas con diabetes estarán en los países en desarrollo. Esto es lo que se ha dado en llamar Epidemia de diabetes tipo 2, en la que mucho tiene que ver el incremento de la obesidad y estilos de vida poco saludables como el sedentarismo y las dietas de una alta

TESIS CON  
FUELLA DE ORIGEN

densidad calórica, muy ricas en grasas saturadas, hidratos de carbono refinados y pobres en fibras. <sup>(22)</sup>

La diabetes coexiste a menudo con la hipertensión debido a una de estas razones o combinación de ellas; las dos aumentan con la edad. Tienen factores predisponentes comunes (resistencia a la insulina y obesidad asociada, sobre todo de tipo central o androide). La hipertensión es secundaria a las complicaciones de la diabetes (nefropatía, esclerosis renal por las infecciones urinarias repetidas e hipertensión sistólica aislada causada por una aterosclerosis generalizada). La hipertensión de la diabetes tipo I obedece sin duda a la nefropatía diabética; el 40% de estos enfermos padece hipertensión después de 20 años de nefropatía y la mitad, después de 30 años. Por el contrario, aquellos que sobreviven durante mucho tiempo a la diabetes (<30 años) sin ningún signo de nefropatía, casi nunca padecen hipertensión.

En cambio la hipertensión de los diabéticos II se puede descubrir antes o en el momento del diagnóstico o bien aparece después en relación con la nefropatía diabética. Por eso, en un centro de diabetes, hasta el 60% de los enfermos tipo II pueden presentar hipertensión.

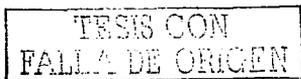
No debe extrañar que la nefropatía represente la causa principal de morbilidad y mortalidad en los enfermos con diabetes tipo I. La mortalidad en los diabéticos con nefropatía es mucho mayor que en aquellos sin nefropatía y se multiplica como mínimo por 80 con relación a la población general.

La insuficiencia renal supone una causa fundamental de muerte en este grupo de enfermos, pero un alto porcentaje de ellos fallece por las enfermedades cardiovasculares asociadas, cuyo riesgo es 30 a 40 veces mayor que en los pacientes tipo I sin nefropatía. De aquí, la enorme importancia de identificar con rapidez a los diabéticos con riesgo de nefropatía y actuar para retrasar o incluso para prevenir esta complicación. <sup>(23,24)</sup>

En la diabetes tipo I la incidencia de hipertensión arterial está estrechamente relacionada con la nefropatía diabética: es relativamente rara sin microalbuminuria, y se dispara a un 75-85% cuando se instaure la insuficiencia renal. La característica de la hipertensión arterial en el paciente diabético es su claro predominio sistólico que, en las dos terceras partes de los enfermos satisface los requisitos de la hipertensión sistólica aislada. <sup>(25)</sup>

En el momento actual la atención debe dirigirse hacia los 2 factores de riesgo conocidos, a saber, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o hipertensión y la presencia de microalbuminuria. Se ha constatado que los enfermos con diabetes tipo I con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular muestran un riesgo significativamente mayor de nefropatía diabética. Asimismo se ha demostrado que los diabéticos, cuyo padre o madre padecen hipertensión, muestran un progresión cuatro veces mayor hacia la nefropatía.

En 1984 Morgensen puso de manifiesto que la microalbuminuria precedía la aparición posterior de nefropatía periférica, tanto en los diabéticos de tipo I y II. Desde entonces, la



detección de la microalbuminuria en los enfermos diabéticos se ha consolidado como norma de buena práctica clínica; la prevalencia publicada en la diabetes tipo I se aproxima al 20%.

La microalbuminuria se puede reducir mejorando el control metabólico, pero no es fácil en todos los casos. Sin embargo, el tratamiento de la hipertensión suele revertir el grado de microalbuminuria o incluso de proteinuria manifiesta; existen en estos momentos muchas pruebas a favor del uso selectivo inicial de los IECA en estos casos.

La hipertensión ejerce un efecto nocivo sobre la velocidad de la aparición y la progresión de las complicaciones propias de la diabetes, como la nefropatía y la retinopatía. Además los enfermos diabéticos presentan un mayor riesgo de las secuelas mórbidas de la hipertensión. Por eso el tratamiento de la hipertensión en el enfermo diabético tiene muchas ventajas potenciales y se debe realizar con mayor vigor que en la población hipertensa en general. Además de los criterios habituales que guían el tratamiento farmacológico, hay que considerar el posible impacto de los medicamentos utilizados sobre el tratamiento del trastorno metabólico. <sup>(24,27)</sup>

#### ENFERMEDAD CORONARIA EN EL PACIENTE CON DIABETES

La enfermedad coronaria es más frecuente, más precoz y más severa en el diabético, y la protección de la mujer premenopáusica se pierde, igualándose a la del hombre a la misma edad. El riesgo de enfermedad cardiovascular es el doble en hombres y hasta cinco veces más alto en mujeres diabéticas cuando se comparan con no diabéticas. Algunos de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia son más frecuentes y a un mismo grado de severidad producen mayor riesgo de eventos cardiovasculares en la persona con diabetes. La DM es un factor de riesgo cardiovascular independiente atribuible a factores como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la microalbuminuria, la disfunción endotelial, etcétera. El paciente diabético sin enfermedad coronaria tiene un riesgo de presentar un evento coronario igual al del no diabético que ya tiene enfermedad coronaria documentada. Los mecanismos por los cuales los pacientes con diabetes tienen mayor predisposición a desarrollar aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria con todas sus consecuencias y complicaciones no están bien establecidos. La hiperglucemia es la principal responsable de microangiopatía. <sup>(37)</sup> y que el tratamiento intensificado con insulina puede reducir ésta y la enfermedad cardiovascular en 40%, y a su vez contribuye a sí misma al desarrollo de enfermedad coronaria por varios mecanismos: glicación proteica, acumulación de sorbitol, aumento en la síntesis de proteinasa C y estrés oxidativo. Con base en lo anterior podemos considerar a la población diabética, que en nuestro país representa un porcentaje significativo, como un grupo con riesgo cardiovascular elevado en el cual una vez manifestada la enfermedad arterial coronaria existe mayor probabilidad de muerte posterior a infarto agudo del miocardio —dos a tres veces superior que en los no diabéticos—, principalmente por insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico y trastornos de la conducción. <sup>(24,27)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

La evidencia disponible sugiere que la persona con diabetes debe controlar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en forma integral y más intensiva que la persona no diabética. Debido al mayor riesgo de morbilidad y mortalidad arterial coronaria en individuos con diabetes clínica descontrolada, es muy importante la monitorización frecuente del estado glucémico general en cualquier estrategia diseñada para mejorar el manejo y los resultados en los diabéticos. Algunas de las estrategias se analizan en capítulos específicos y solamente se van a nombrar en esta sección. Otras se detallan a continuación:

- Control estricto de la dislipidemia
- Control estricto de la presión arterial
- Control estricto de la glucemia. Hay evidencia de la asociación lineal entre hiperglucemia y riesgo de enfermedad coronaria
- Acido acetilsalicílico (ASA): dos estudios han demostrado que la administración de ASA (Physicians Health Study con 325 mg diarios y ETDRS con 650 mg diarios) evita el infarto del miocardio al cabo de cinco años de tratamiento . Este tratamiento no afecta el curso natural de la retinopatía diabética. Dosis que oscilan entre 75 y 350 mg parecen ser suficientes para lograr el efecto preventivo.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): recientemente se demostró su administración a personas diabéticas mayores de 55 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (estudio HOPE y sub-estudio MICRO-HOPE), puede evitar desenlaces tales como infarto del miocardio , eventos cerebrovasculares , muerte por enfermedad vascular cerebral y muerte por cualquier causa aún sin tener hipertensión arterial ni microalbuminuria y en forma independiente de la reducción de las cifras de tensión arterial .
- Antioxidantes: hasta el momento los estudios clínicos dirigidos a probar el efecto preventivo cardiovascular de antioxidantes como la vitamina E no han demostrado resultados clínicamente significativos en personas con diabetes mellitus aunque parece haber una relación riesgo/beneficio favorable.
- Abandono del hábito de fumar: aunque no está claro si las personas con diabetes que fuman tienen mayor riesgo cardiovascular que aquéllas no diabéticas, dejar de fumar permite anular el riesgo atribuible a mediano plazo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Modificación de los hábitos de vida no saludables, incluyendo la reducción de peso
- Reemplazo hormonal con estrógenos en la menopausia: los estudios observacionales sugieren beneficio pero no existen estudios clínicos que demuestren su beneficio en mujeres con diabetes. (16,30,31,32,33)

## DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Los síntomas del síndrome anginoso, incluyendo el infarto agudo del miocardio, pueden estar atenuados, ausentes o presentarse en forma atípica en las personas con diabetes mellitus. Entre las manifestaciones atípicas más frecuentes están la disnea o la severa fatiga con el ejercicio y la muerte súbita. Toda persona diabética con síntomas típicos o atípicos de angina debe ser investigada para enfermedad coronaria preferiblemente con una prueba de esfuerzo. Igualmente, toda persona diabética mayor de 40 años, hombre o mujer, con uno o más factores de riesgo para enfermedad coronaria (incluyendo microalbuminuria, nefropatía clínica, enfermedad vascular periférica y neuropatía autonómica) debe ser sometida a una prueba de esfuerzo. Esta debe repetirse cada dos a cinco años según el caso.

El electrocardiograma de reposo tiene un valor predictivo negativo muy pobre, pero debe incluirse en la evaluación inicial y anual de toda persona con diabetes mayor de 30 años y la presencia de signos posibles o probables de enfermedad coronaria deben ser confirmados con una prueba de esfuerzo, aunque existen publicaciones en las que se corroboró que la hipertrofia ventricular izquierda funciona como predictor de la enfermedad coronaria, y de mortalidad, donde se utilizó como criterio de medición el electrocardiograma de reposo.

Las implicaciones del resultado de la prueba de esfuerzo con relación al valor pronóstico y manejo de la enfermedad coronaria *per se* están fuera del alcance de este marco teórico. (34)

## CALCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

La predicción del riesgo ha sido descrita como una herramienta para predecir el futuro con conocimientos del pasado. Los médicos emplean diversas técnicas para identificar a los pacientes de alto y bajo riesgo y con ello se pueden desarrollar diversas técnicas para identificar a los pacientes de alto y bajo riesgo y con ello se puedan desarrollar diversas estrategias de tratamiento. Desafortunadamente, estas determinaciones carecían de un consenso sobre la definición de alto y bajo riesgo y de una incapacidad para determinar la agudeza de las múltiples predicciones del riesgo característico de cada paciente. Por tanto, en el estudio Framingham se hace una medición científica y sistemática de la estimación de la morbilidad de eventos cardiovasculares y funciones matemáticas de mortalidad. La clasificación de los individuos en grupos de riesgo se puede realizar mediante diversos análisis que tienen distintas variantes según el lugar en donde se realicen. La recomendación de los expertos es emplear el método más conocido y que a su vez, ha

servido de referencia para otros estudios: la tabla de predicción del riesgo coronario del estudio Framingham utiliza un método de puntuación en función de las siguientes variantes: edad, sexo, cHDL, colesterolemia total, presión arterial sistólica, tabaquismo, diabetes mellitus y presencia de criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda. Estos tres últimos factores se emplean como variables dicotómicas. El estudio Framingham contempla la posibilidad de incluir la presión arterial diastólica en el modelo, en lugar de la presión arterial sistólica, pero al tener esta una mayor capacidad predictiva, sobre todo a partir de los 45 años de edad, es la que se emplea para el cálculo del riesgo. Para realizar el cálculo primeramente se hallan puntos para cada factor de riesgo mencionado con anterioridad y se extrapolan en la tabla correspondiente, se suman todos los puntos y se transplan los resultados en una tabla de probabilidad de 5 y 10 años y se compara con el promedio para hombres o para mujeres a 10 años. <sup>(35)</sup>

### HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Existen diversos reportes que plantean que la hipertrofia ventricular izquierda es un predictor de mortalidad por enfermedad coronaria asociado con el efecto de la hipertensión, entre ellos se encuentra el trabajo de Brown y cols, los cuales realizaron una revisión asociando por medio de una análisis de regresión datos de 7924 pacientes adultos entre 25 y 74 años de edad, los cuales formaron parte del segundo examen de salud y nutrición (NHANES II), tal diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda se realizó por medio de electrocardiografía. <sup>(36)</sup>

En los hipertensos la acción mecánica de la capa externa de sangre que circula en contacto directo con el endotelio vascular, tiende a provocar lesiones en este último. Eso tiene como consecuencia que algunos elementos que promueven el crecimiento y circulan en la sangre actúen directamente sobre el músculo liso vascular. A su vez, el crecimiento de la capa media ocurre hacia el interior del vaso, disminuyendo el calibre y el flujo de sangre, lo cual no sólo favorece la isquemia de diversos órganos, sino que también aumenta la resistencia vascular periférica, y crea un círculo vicioso hipertensivo e hipertrófico cardíaco. Existe evidencia de que la glucemia es un factor que contribuye a la formación de hipertrofia, y que es revertida en un 10% (según estudios actuales) por medio del control glucémico. <sup>(37, 38)</sup> Aunque se menciona que el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda es más fiable por medio de ecocardiograma, cuentan con una sensibilidad del 50% y especificidad del 85%. Para los criterios de diagnóstico electrocardiográfico, se encuentran los de Romhilt y Estes, los cuales son los siguientes:

- 1.- Criterios de voltaje: a) onda R o S en derivación de los miembros > o igual a 20 mm  
b) S en V1 o V2 > o igual a 30 mm  
c) R en V5 o V6 > o igual a 30 mm

sumando 3 puntos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2.-Criterios de sobrecarga del ventrículo izquierdo (ST-T opuesto a la máxima polaridad del complejo qRs en V5-V6)

a) sin digital  
sumando 3 puntos  
b) con digital  
sumando 1 punto

3.-Criterios de crecimiento de aurícula izquierda (onda P con deflexión negativa > 1 mm de voltaje y duración > o igual a .04 seg.

sumando 3  
puntos

4.-Angulo QRS desviado a la izquierda a -30 grados o más

sumando 2  
puntos

5.-Duración del QRS > o igual a .09 seg

sumando 1  
punto

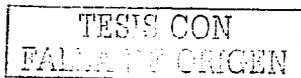
6.-Tiempo de deflexión intrinsecoide en V5-6 > o igual a 0.5 seg

sumando  
1 punto

De acuerdo con este esquema de puntuación se considera que hay hipertrofia ventricular izquierda cuando la puntuación es igual o superior a 5, mientras que si es de 4 se considera probablemente presente. Existen ciertas situaciones clínicas que pueden minimizar los signos de hipertrofia ventricular izquierda. Así, cuando hay derrame pericárdico en gran cuantía, se produce una reducción en el voltaje de los complejos, ya que la presencia de líquido produce una mayor distancia entre el lugar donde se generan los vectores y el electrodo explorador. Semejante situación ocurre en enfisema pulmonar.<sup>(36)</sup>

## ANTAGONISTAS DEL CALCIO Y RIESGO CORONARIO

Como se mencionó al inicio, las enfermedades cardiovasculares son consideradas la primera causa de muerte e incapacidad en la mayoría de los países occidentales. En nuestro país es ahora un problema real de salud, ya que las muertes por este concepto han rebasado a las producidas por enfermedades infectocontagiosas. La aterosclerosis es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad coronaria o vascular. Las cifras de riesgo pueden tanto motivar como tranquilizar, y ayudan en la selección de terapéuticas específicas, y a su vez reducirlo al tratar los factores de riesgo.<sup>(39)</sup>



Los calcio-antagonistas se utilizan frecuentemente para reducir la presión arterial del hipertenso. En los EE.UU., del 0.3% en 1982 saltaron en 1993 a una cuota de mercado del 27% de toda la medicación antihipertensiva. Este incremento se debió a la opinión de la Comisión Estadounidense para el Seguimiento de la Hipertensión, que en 1988 había recomendado los calcio-antagonistas y los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA), junto con los diuréticos y beta-bloqueantes, para la terapia inicial del paciente hipertenso. Entre 1988 y 1993 aparecieron nuevos datos que probaban que los diuréticos y beta-bloqueantes reducían con claridad la morbilidad y mortalidad cardiovascular, hecho éste que ha sido difícil de demostrar para los IECA y los calcio-antagonistas.

Por ello, en 1993, los miembros de la citada comisión, reconsideraron su postura anterior recomendando sólo diuréticos y beta-bloqueantes para el tratamiento inicial de la hipertensión. A pesar de ello, el uso de calcio-antagonistas en aquel país continúa siendo muy elevado. En el Congreso Anual de Enfermedades Cardiovasculares, celebrado en San Antonio, en los EE.UU. en Marzo de 1995. Presentaron allí los resultados de un estudio retrospectivo, caso-control, sobre el uso de medicación antihipertensiva en hombres y mujeres que habían sufrido un infarto de miocardio entre 1986 y 1993. Los pacientes que tomaban fármacos no calcio-antagonistas presentaban un riesgo de sufrir otro infarto de miocardio de 10/1.000 pacientes año, siendo de 16/1.000 pacientes año la cifra de los tratados con calcio-antagonistas.

En San Antonio, la Universidad de Washington (Seattle), centro de trabajo de Psaty y col., sacaba una nota de prensa en la que se recogían dos análisis de los datos. En uno se estudiaban 335 casos (pacientes que habían sufrido un nuevo infarto de miocardio) y 1.395 controles (pacientes que no lo sufrieron). El riesgo relativo de infarto de miocardio se incrementó un 60% en pacientes tratados con un calcio-antagonista, con o sin un diurético, en comparación con los pacientes tratados sólo con un diurético. En un segundo análisis, se incluyeron 384 casos y 1.108 controles que tomaban o un calcio-antagonista o un beta-bloqueante. Concluyeron que de nuevo el calcio-antagonista incrementaba un 60% el riesgo relativo de infarto de miocardio, en comparación con el grupo tratado con un beta-bloqueante. El riesgo global se incrementó con la dosis del calcio-antagonista. Los investigadores sugerían varias posibilidades para explicar este incremento de riesgo, a saber, inotropismo negativo, efecto proaritmico, acción prohemorrágica, efecto proisquémico, y para las dihidropiridinas de corta duración, incremento reflejo de la actividad simpática.

La reacción de los medios de comunicación de masas fue inmediata. La importancia relativa de estos hallazgos se exageró y malinterpretó, llevando a situaciones de ansiedad y confusión a los 6 millones de norteamericanos hipertenso tratados con calcio-antagonistas, y a sus médicos. De nuevo, como ha ocurrido en ocasiones anteriores con otras medicaciones, surgieron los reproches a los medios de comunicación y se resaltó la conveniencia de que los investigadores no difundieran sus datos a la población general hasta que se hubieran evaluado y contrastado científicamente. Ya pasó algo parecido con el caso del Triazolam, un hipnótico benzodiazepínico de acción rápida, y con otras alarmas generadas por estudios similares. Para que se comprenda la deformación a la que puede llegar tal "desinformación" sensacionalista, veamos una cifra polémica, la del 60%. Muchos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

pacientes no diferenciaban entre el riesgo absoluto y el riesgo relativo, creyendo estar en peligro inmediato. Para ellos, el 60% de los pacientes tratados con calcio-antagonistas sufrirían un infarto de miocardio, por lo que decidieron interrumpir el tratamiento por su cuenta. <sup>(40)</sup> Existen datos que señalan que la nifedipina disminuye la progresión de la calcificación coronaria en pacientes hipertensos en comparación con el tratamiento diurético. <sup>(41)</sup>

Es clara la polémica establecida por el uso de los calcioantagonistas en base a su riesgo que conllevan para proteger o predisponer a padecer un evento cardiovascular. <sup>(42)</sup> Desde la aparición de los calcio antagonistas en el armamento terapéutico para la hipertensión arterial hacia los años 80 <sup>(40)</sup> los llamados calcio antagonistas o bloqueantes de los canales de calcio han sido usados ampliamente en sus diversas variedades y clases. En forma clara logran hacer descender la tensión arterial manteniendo niveles estables de la misma por largos periodos, con relativamente pocos efectos secundarios. Además algunos poseen también propiedades antiarrítmicas, tipo verapamil, lo que los hace útiles en este tipo de condiciones. <sup>(43)</sup> La tabla mostrada a continuación muestra la clasificación actual de los bloqueadores. <sup>(44)</sup> Los agentes más usados en el proceso antiaterosclerótico han sido las dehidropiridinas, particularmente la nifedipina (de acción corta), la amlodipina (de acción intermedia), la isradipina, la nicardipina, también el verapamil que es una fenilalkilamina y el diltiazem, una benzodiazepina.

#### BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO PARA HIPERTENSIÓN Y ATEROSCLEROSIS

TIPO DE QUIMICO	NOMBRE QUIMICO
Fenilalkilaminas	Verapamil
Benzodiazepinas	Diltiazem
Dehidropiridinas	Nifedipina Nicardipina Isradipina Felodipina Amlodipina

Tabla 4.-Existen diferentes tipos de calcioantagonistas o también llamados bloqueadores de canales del calcio, la presente tabla indica los tres grandes grupos. L. H. Opie 2002.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MODELO ESQUEMATICO DEL CANAL DEL CALCIO

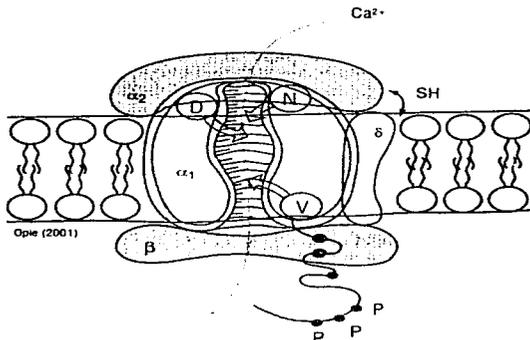


Figura 1.-Modelo molecular propuesto para el canal de calcio, compuesto por la subunidad alfa, beta y delta. La P indica el sitio donde ocurre la fosforilación del AMPc. L. H. Opie 2002.

La característica más notoria de todos los antagonistas del calcio es su capacidad de inhibir en forma selectiva el flujo hacia el interior de la célula de los iones calcio cargados (ver figura 1), cuando el canal de calcio se torna permeable o se abre. Antes se utilizaba el término canal lento, pero en la actualidad se sabe que el flujo de calcio discurre mucho más rápido de lo que se creía y que hay cuando menos dos tipos de canales del calcio: el L y el T. El canal del calcio convencional, ahora bien establecido, es el ahora denominado canal L, que bloquean los antagonistas del calcio, y cuya función aumenta como reacción a la actividad de las catecolaminas. La función del canal L es permitir la entrada de cantidades significativas de iones calcio, que son necesarias para el inicio de la contracción mediante la liberación de calcio inducida por el mismo ión proveniente del retículo sarcoplásmico. El canal de tipo T se abre cuando el potencial de acción negativo es más negativo que el del tipo L y quizá tenga un papel primordial en el inicio de la despolarización de los senos y el tejido del nodo AV. También tiene una sobreregulación relativa en el miocardio insuficiente. Un bloqueador específico del canal T, el mibefradil, se retiró del mercado cuando se reconoció que ocasionaba un gran número de efectos adversos por interacciones hepáticas.<sup>(45)</sup>

La nifedipina, es una dihidropiridina inhibidora e los canales lentos del calcio (tipo L), en la subunidad alfa 1 de las células miocárdicas y musculares lisas. Existen otros sitios de unión en la membrana celular para cada fármaco, por ejemplo el verapamilo se une al segmento "motif" IV, el diltiazem al III, y la nifedipina al III y al IV. (46) (ver figura 2)

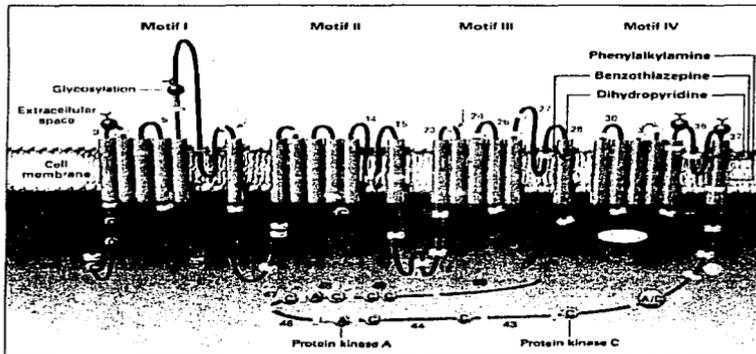


Figura 2.-Se muestran los principales sitios de unión de cada uno de los calcioantagonistas, los 4 segmentos "motif" (I, II, III, y IV) de los cuales cada uno está compuesto de 6 segmentos transmembrana. New Engl J Med vol 341, No.19, Nov 4, 1999.

Impide la entrada de calcio al citoplasma causando vasodilatación. Actúa básicamente como vasodilatador periférico, sin acción sobre los nodos sinusal y atrioventricular, ni efecto inotrópico negativo, probablemente compensado por taquicardia refleja. Aumenta el aporte de oxígeno miocárdico por dilatación coronaria y disminuye el consumo al disminuir la poscarga. En cuanto a su farmacocinética presenta buena absorción oral (90%), pero biodisponibilidad del 50% por importante metabolismo hepático de primer paso. Los comprimidos de liberación mantenida tienen biodisponibilidad mayor (80%), que aumenta en insuficiencia hepática y ancianos. El inicio del efecto hipotensor es de 30-60min con efecto pico a 30-120 min. Presenta actividad durante 8 horas (comprimidos de liberación rápida, distribución amplia, eliminación por la leche materna). La unión a proteínas es de 95% la cual disminuye en insuficiencia renal y hepática. Se metaboliza en hígado y se elimina en el riñón. La vida media de eliminación es de 2-5 horas. No se elimina por hemodiálisis ni hemoperfusión. El nivel terapéutico 25-100ng/ml. Se utiliza en la cardiopatía isquémica, profilaxis en tratamiento de la angina de pecho angina de

Prinzmetal, hipertensión esencial o secundaria y urgencias hipertensivas. La dosis inicial 10mg vo c/8h, e incrementar según respuesta, la dosis máxima por toma es de 30 mg con las cápsulas. En cuanto a los comprimidos de liberación prolongada la dosis es de 30-60 mg/día dosis única. En crisis hipertensivas puede administrarse por vía sublingual, aunque la biodisponibilidad es menor. Los efectos secundarios son poco importantes y suelen aparecer al inicio del tratamiento, buena respuesta al disminuir dosis o retirar el tratamiento. Suelen estar relacionados con la acción vasodilatadora del fármaco: hipotensión, cefalea, sensación de calor, rubefacción, náuseas, vértigo, palpitaciones, y edema de extremidades inferiores. Otros: disnea, tos, congestión nasal y dolores articulares. Excepcionalmente puede aparecer dolor anginoso, insuficiencia cardiaca debiéndose suprimir el tratamiento. El medicamento puede incrementar los niveles de digoxina por interferencias en su aclaración. Su uso concomitante con otros fármacos hipotensores puede potenciar los efectos de estos últimos. La cimetidina aumenta la biodisponibilidad al disminuir su metabolismo por inhibición del citocromo p450. Los fármacos con elevada unión a proteínas están teóricamente expuestos a una variación en los niveles de los mismos. Está contraindicado en choque cardiogénico, hipotensión severa, estenosis aórtica, y no se debe administrar con beta bloqueadores ya que puede precipitar insuficiencia cardiaca. Contraindicado en la lactancia. Sus efectos secundarios son poco importantes y suelen aparecer al inicio del tratamiento, y se relacionan con la acción vasodilatadora del fármaco: Hipotensión, cefalea, sensación de calor, rubefacción, náuseas, vértigo, palpitaciones y edema en extremidades inferiores.<sup>(47)</sup> La nifedipina oral fue comercializada inicialmente como una cápsula de gelatina blanda con 10mg de nifedipina disuelta en una solución hidroalcohólica. Aunque esta formulación ha mostrado ser efectiva, su perfil farmacocinética no es el óptimo. Asimismo, se han desarrollado tabletas de liberación prolongada con 20mg y con 30mg, ésta última llamada OROS (Oral Release Osmotic System), y comprimidos de liberación prolongada con núcleo recubierto con 30mg de nifedipina, con la finalidad de mejorar el perfil farmacocinético; actualmente se encuentran disponibles en varios países.<sup>(48,49)</sup>

Existen evidencias en las cuales como se mencionó con anterioridad, relacionan los fármacos bloqueadores de los canales del calcio como factores que disminuyen el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares tras su administración, dentro de ellos podemos mencionar lo siguientes;

**Estudio Shanghai** de nifedipina en el anciano.-Este es un estudio simple ciego en el cual bajo la dirección del instituto de hipertensión de Shanghai, se utilizaron un total de 1632 pacientes de 60 a 79 años de edad, en los cuales tras tratamiento placebo se administró nifedipina como tratamiento durante los años de 1987 a 1990 con un seguimiento de 30 meses, y cuyo reporte refiere una disminución significativa del riesgo de AVE, y arritmias severas en pacientes añosos. El riesgo global de todos los eventos considerados fue reducido en 2.4 veces y esta reducción fue independiente de otra medicación antihipertensiva utilizada.

El estudio **STONE** es el primer estudio prospectivo controlado con placebo en demostrar el beneficio de la utilización de los bloqueantes cálcicos en el tratamiento de la hipertensión, con una disminución en el riesgo relativo global, comparado a los estudios que utilizaron diuréticos y betabloqueadores.<sup>(50)</sup>

**El estudio HOT** .-En lo que respecta a este estudio las directrices establecen que la comparación de los resultados entre los 3 grupos diana randomizados no pudo detectar diferencias significativas en el riesgo de enfermedad cardiovascular entre grupos diana adyacentes. Tal estudio corresponde a un estudio randomizado, multicéntrico con participación de 26 países y un total de 19000pacientes. Estos fueron randomizados en tres grupos para alcanzar niveles de presión diastólica de 90, 85, y80 mmHg, previéndose el análisis de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en cada uno de estos grupos. El estudio HOT utilizó como fármaco al felodipino y se complementa con la evaluación del efecto del uso de 75 mg diarios de aspirina. <sup>(51)</sup>

**Estudio Sys-Eur.**-Corresponde a un estudio controlado, doble ciego con placebo cuyo tratamiento se realiza con enalapril o nifedipino y se refiere a hipertensión sistólica aislada de adultos mayores. Se utilizaron un total de 492 pacientes con edad mayor o igual a 60 años realizándose un seguimiento de 2 años reportando una disminución en los eventos cardiovasculares. <sup>(52-53)</sup>

**El estudio ABCD.**- Es un ensayo randomizado prospectivo, que compara los efectos del moderado control de la presión arterial con aquellos de intenso control de la tensión en cuanto a la incidencia y progresión de las complicaciones diabéticas. El estudio también compara nisoldipino y enalapril en cuanto a su eficacia como agentes antihipertensivos de primera línea en términos d de prevención y progresión de las complicaciones diabéticas. Como objetivo secundario se estudia el subgrupo de pacientes con hipertensión dentro del estudio ABCD la incidencia de infarto agudo del miocardio. Se utilizaron 470 pacientes. <sup>(54)</sup>

**Estudio NORDYL.**-Este es un estudio randomizado abierto el cual compara la efectividad del diltiazem vs diuréticos y betabloqueantes en la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos. Se seleccionaron a 10.881 pacientes mayores de 50 años. El número de eventos registrados al final de l estudio fue 403 en el grupo diltiazén y 400 en el grupo que recibió diuréticos y betabloqueadores, mostrando su similitud en la prevención de los accidentes cardio y cerebrovasculares en pacientes hipertensos. <sup>(55)</sup>  
En un estudio retrospectivo a través del historial de 141041 pacientes dados de alta en 1994 y 1995, estudiándose la mortalidad a los 30 días y al año. Se analizó la asociación entre el tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio y mortalidad. Como resultado no hubo riesgo de aumento de la mortalidad en los 30 días siguientes ni al año. <sup>(56)</sup>

**Estudio INSIGHT.**-El cual estudió un total de 6575 pacientes hipertensos pero excluyéndose 254 por violaciones al protocolo en diversos centros, este estudio comparó los efectos de la nifedipina de acción prolongada y los de un diurético combinado sobre morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos de alto riesgo. Con este se llegó a la conclusión de que la nifedipina y co-amilozida fueron igualmente efectivas en la prevención de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares. <sup>(57)</sup>

Así como los estudios anteriores reportan una reducción del riesgo, los siguientes reportan lo contrario de los medicamentos mencionados, entre los estudios se encuentran los siguientes;

A) En un estudio de casos y controles se valoró el riesgo de infarto de miocardio producido por las distintas terapias antihipertensivas. El estudio se realizó con una muestra de asegurados a una mutua de Seattle (EE.UU.) integrada por 623 casos de infarto de miocardio y 2032 controles, todos ellos, casos y controles, tratados con fármacos por

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

hipertensión arterial. Los controles fueron apareados con los casos por edad, sexo y año de selección. En un análisis inicial, restringido a los 335 casos y 1395 controles que estaban libres de enfermedad cardiovascular el riesgo de infarto de miocardio fue superior con los antagonistas del calcio, considerados como grupo, cuando se tomaron como referencia los diuréticos; el valor del riesgo fue  $OR=1,58$  (IC 95%: 1,04-2,39) y el cálculo se ajustó por distintos factores pronósticos: edad, sexo, condición de fumador, diabetes, duración de la hipertensión, tratamientos previos y actividad física. En un segundo análisis restringido esta vez a aquellos que tomaban o un betabloqueante o un antagonista del calcio (384 casos y 1108 controles), el uso de antagonistas del calcio se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio que el uso de betabloqueantes ( $OR=1,57$ ; IC 95%: 1,21-2,04). Para los betabloqueantes el aumento de la dosis se asociaba a una mayor protección, mientras que para los antagonistas del calcio ocurría lo contrario. <sup>(58)</sup>

**B)** Se realizó un metanálisis de 16 ensayos clínicos de prevención secundaria en los que existían datos de mortalidad en pacientes en tratamiento con nifedipina o con placebo. Sobre un total de 8350 pacientes con infarto de miocardio (12 ensayos), angina inestable (3 ensayos) o angina estable (1 ensayo) con dosis de nifedipina de acción corta de entre 30 y 120 mg/día, se estimó que el riesgo de mortalidad frente a placebo era de 1,16 (IC 95%: 1,01-1,33). Este riesgo también fue dosis-dependiente: para dosis de 30 a 50 mg/día el riesgo fue de 1,06 (0,89-1,27), para 60 mg/día de 1,18 (0,93-1,50) y para 80 mg de 2,83 (1,35-5,93). Debido a que dos de los cuatro ensayos analizados con dosis de 60 mg se interrumpieron por una tendencia a un incremento de mortalidad en uno de ellos y por duplicarse la tasa de reinfarctos en el otro, el valor del riesgo con dosis de 60 mg pudiera estar subestimado. En un análisis dosis-respuesta, el riesgo de mortalidad se asoció con la dosis de nifedipina ( $p=0,01$ ). Los autores, además de calcular este riesgo, realizan una revisión de los distintos mecanismos de los antagonistas del calcio que pudieran potenciar esta mortalidad. Destacan su efecto proisquémico (agravamiento de la angina por robo coronario), efecto inotrópico negativo, efecto hipotensor, efecto arritmogénico por estimulación simpática y del sistema renina-angiotensina, o su posible efecto prohemorrágico. Los autores concluyen que el uso de dosis moderadas y altas de nifedipina de acción corta en pacientes con enfermedad coronaria provoca un aumento de mortalidad. En base a su mecanismo de acción, otros antagonistas del calcio, en particular dihidropiridinas, pudieran tener también estos mismos efectos adversos. <sup>(59)</sup>

**C)** En un estudio de cohortes prospectivo realizado entre 1988 y 1992 se evalúa la mortalidad por cualquier causa en 906 pacientes mayores de 65 años que reciben betabloqueantes (515), verapamilo (77), diltiazem (92), nifedipina de acción corta (74) o IECA (148) para tratar su hipertensión. El estudio abarcó un periodo de seguimiento de 3538 personas año y los riesgos relativos se ajustaron por edad, sexo, hábito tabáquico, colesterol HDL, presión sanguínea, administración de digoxina y diuréticos, incapacidad física, percepción del estado de salud y condiciones de comorbilidad. Al comparar los tratados con nifedipina de acción corta frente a los tratados con betabloqueantes, se observó un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa (RR ajustado = 1,7; IC 95%: 1,1-2,7) o por enfermedad cardíaca (RR ajustado = 1,9; IC 95%: 0,8-4,3). El riesgo de incidentes no fatales fue también mayor en el grupo de la nifedipina: insuficiencia cardíaca congestiva (RR ajustado = 3,5; IC 95%: 1,7-7,4), enfermedad coronaria (3,5; 1,6-7,8) e

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

infarto de miocardio (5,6; 1,8-17,5). Al incrementar las dosis de nifedipina, también aumentó la mortalidad: los riesgos relativos para dosis  $\leq 20$  mg/día y  $>20$  mg/día fueron de 1,4 (0,5-4,4) y 3,1 (1,7-5,8) respectivamente. No hubo diferencias entre los betabloqueantes y verapamilo o IECA, sin embargo hubo una tendencia no significativa hacia un aumento del riesgo de mortalidad con el diltiazem (1,3; 0,8-2,1). Con dosis mayores el riesgo también se incrementó con el diltiazem: para dosis  $\leq 90$ /día y  $>90$  mg/día los riesgos relativos fueron de 1,1 (0,43-3,3) y 2,1 (1,0-4,4) respectivamente. Los autores concluyen que el uso de nifedipina de acción corta comparado con betabloqueantes, disminuye la supervivencia en pacientes mayores hipertensos. <sup>(60,61)</sup>

Habría que presentar más evidencias para llegar a conceptualizar el uso de la nifedipina por la disminución del riesgo de la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos e hipertensos. Otros autores mencionan que debe evitarse la nifedipina de acción corta por vía oral en el tratamiento de la hipertensión arterial, especialmente en aquellas poblaciones, como la mexicana o la sudasiática, en las cuales sus niveles plasmáticos son más altos que en sujetos caucásicos debido a una reducción en la depuración del medicamento., no así la de acción prolongada en el manejo de la hipertensión moderada a severa, ya que según Aguirre y cols. Mencionan que posee un perfil farmacodinámico totalmente diferente. <sup>(48,49)</sup>

## INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

El infarto agudo al miocardio es una de las principales causas de muerte en la actualidad, la manifestación morfológica final del IAM es la muerte celular que se origina por una inadecuada relación entre las necesidades y el aporte de oxígeno y nutrientes del miocardio. La causa más común de IAM en un 80% es la oclusión súbita de una arteria coronaria epicárdica por un trombo formado en un área previamente adelgazada por una placa de ateroma que se fisura, se ulcera o se rompe. El riesgo de la rotura de una placa aterosclerótica se relaciona con propiedades intrínsecas de la misma (vulnerabilidad) y de las fuerzas extrínsecas que actúan sobre ellas, las cuales pueden precipitar el rompimiento si la placa es vulnerable. La rotura de la placa es un evento común y tal vez curse en forma asintomática en la mayor parte de los casos. Informes de necropsias han demostrado la presencia de placas ateroscleróticas fracturadas hasta en 22% de sujetos con diabetes e hipertensión. La localización y el tamaño del IAM dependen de varios factores que incluyen; el sitio y lo extenso de la obstrucción del árbol coronario, el área de miocardio profundida por la arteria afectada, las necesidades de oxígeno de dicha área en riesgo, la existencia y extensión de vasos colaterales, la presencia de espasmo coronario y equilibrio trombotico y trombolitico al momento de la rotura de la placa. La rotura tiende a ocurrir en placas con un centro rico en lípidos y una capa fibrosa delgada suprayacente que se adelgaza por inflamación, y en las zonas de concentración de estrés. Alrededor del 6% de los IAM no se asocian a la aterosclerosis a comparación del 90% que si se relaciona, y esta incidencia aumenta hasta cerca de 25% si el paciente tiene menos de 35 años de edad. Las alteraciones degenerativas de la zona de infarto se parecen curiosamente a las de un proceso inflamatorio, y evolucionan en 3 fases: necrosis, organización o resolución y cicatrización. <sup>(62, 63)</sup>

Los infartos de miocardio de corazón representan un 60% y las embolias un 25% de muertes en personas diabéticas. Un estudio de 1998 informó que los pacientes con diabetes

de tipo 2 y sin historia de enfermedad cardiaca tienen el mismo riesgo de un ataque cardiaco a los siete años que los no diabéticos que sufren una enfermedad cardiaca. <sup>(64)</sup>

La resistencia a la insulina a largo plazo, incluso sin diabetes tipo 2, parece tener efectos dañinos significativos para el corazón. Este trastorno se produce cuando los niveles de insulina son de normales a elevados, pero el cuerpo es incapaz de usar la insulina para regular el metabolismo del azúcar en sangre y guardarlo para obtener energía. En tales casos, el cuerpo compensa esto aumentando los niveles de insulina (hiperinsulinemia), que a su vez aumentan los niveles de triglicéridos y reduce el colesterol HDL. Normalmente, la insulina estimula la liberación de dos sustancias, la endotelina y el óxido nítrico, que son importantes para mantener elásticas y abiertas las arterias. La resistencia a la insulina puede causar un desequilibrio en estas sustancias.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**En base a las siguientes consideraciones;**

Estudios prospectivos realizados entre la población diabética han demostrado que la presencia de presión arterial elevada es un factor de riesgo independiente que agrava notablemente la mortalidad cardiovascular y la evolución de las lesiones degenerativas propias de la diabetes, principalmente el riesgo de presentar microangiopatía y macroangiopatía. Los pacientes con diabetes e hipertensión tienen una alta incidencia de presentar enfermedad coronaria más elevada que considerando alguna de ellas aisladamente. Las consecuencias patológicas a nivel cardiaco más frecuentes son; enfermedad coronaria, cardiomiopatía y alteración de la función cardiaca. Existe controversia entre la comunidad científica que argumenta que existe un incremento en el riesgo de padecer eventos cardiovasculares al utilizar un régimen de tratamiento a base de nifedipina, no así lo expresan algunos otros estudios que avalan su uso.

**¿LA ADICION DE NIFEDIPINA EN EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE PACIENTES DIABETICOS E HIPERTENSOS DISMINUYE EL RIESGO DE LA APARICION DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ?**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## PROPOSITO

El propósito del presente estudio es establecer una alternativa de tratamiento para el paciente portador de diabetes e hipertensión arterial y a su vez una medida de prevención de eventos cardiovasculares puesto que como se comentó anteriormente, los eventos cardiovasculares son más frecuentes en este tipo de pacientes. Por otro lado, ante la controversia existente a nivel internacional de que la nifedipina pedispone a un incremento en la frecuencia de aparición de eventos cardiovasculares, se pretende aportar a la comunidad científica los resultados de nuestro estudio para contar con un argumento más de que el medicamento en estudio puede ser una alternativa de prevención en la población mexicana tanto por su costo como por la fácil accesibilidad por parte de quienes laboran en el primer nivel de atención como son los médicos familiares. Tras aplicar el fármaco como medida de prevención en estos pacientes se reducirán costos para la institución en el empleo de todo el equipo que se requiere para tratar un paciente con complicaciones cardiovasculares, las cuales son la principal causa de muerte en nuestro país.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## HIPOTESIS

**H1<sup>A</sup>.**- La adición de nifedipina al tratamiento antihipertensivo de pacientes con diabetes e hipertensión arterial disminuye el riesgo cardiovascular a comparación de quienes no lo reciben, por lo que se establece una diferencia entre ambos grupos.

**H1<sup>0</sup>.**- La adición de nifedipina al tratamiento antihipertensivo de pacientes con diabetes e hipertensión arterial no disminuye el riesgo cardiovascular a comparación de quienes no lo reciben, por lo que no se establece una diferencia entre ambos grupos.

**H2<sup>A</sup>.**-La administración de nifedipina como tratamiento antihipertensivo muestra reducción en la incidencia de cardiopatía isquémica.

**H2<sup>0</sup>.**-La administración de nifedipina como tratamiento antihipertensivo no muestra cambio alguno en la incidencia de infarto al miocardio, en el tiempo de seguimiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

**Demostrar que la adición de nifedipina al tratamiento antihipertensivo en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial disminuye la incidencia de la aparición de infarto al miocardio y riesgo cardiovascular en base a los criterios del estudio Framingham.**

### **Objetivos específicos**

- Establecer la distribución de la dualidad diabetes-hipertensión por edad y género
- Establecer la frecuencia de pacientes diabéticos e hipertensos que presentan antecedentes heredofamiliares para diabetes, hipertensión, infarto agudo al miocardio, y enfermedad vascular cerebral distribuidos por género de la U.M.F. 28.
- Determinar cual es el tratamiento antihipertensivo e hipoglucemiante más comúnmente empleado para este tipo de pacientes en la U.M.F. 28.
- Determinar el riesgo cardiovascular a 5 y 10 años de pacientes con diabetes e hipertensión arterial en base a los criterios de Framingham.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISEÑO DEL ESTUDIO

En base a los objetivos que se pretende alcanzar, el presente estudio en cuanto al periodo en que se capta la información se considera prospectivo puesto que la información se captó de acuerdo con los criterios a investigar posteriormente a su planeación, cuenta con la característica de clasificarse en base a su evolución en longitudinal, puesto que la variable en estudio se mide en varias ocasiones a través del tiempo, ya que se realizará una medición de manera anual del riesgo coronario el cual a su vez se valorará por medio de toma de electrocardiograma y exámenes de laboratorio que se requiere y así poder comparar la evolución de los efectos del tratamiento.

En base a la comparación de las poblaciones el estudio es comparativo puesto que se realizan comparaciones entre 2 grupos de estudio, es decir, los que no se someten al tratamiento farmacológico y los que si se someten. Y por último en cuanto a la interferencia del investigador sobre el fenómeno que se analiza, se considera cohorte experimental puesto que en base a los resultados de las cohortes podemos incrementar la dosis de acuerdo a las cifras de riesgo cardiovascular que presenten los pacientes para lograr la reducción del riesgo. En cuanto a la selección de pacientes el estudio no es probabilístico puesto que se seleccionaron en base a criterios específicos de inclusión, exclusión y no inclusión.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VARIABLES

Las variables en estudio fueron las siguientes: edad, género, presencia de antecedentes hereditarios y familiares para hipertensión, diabetes, infarto agudo al miocardio, tratamiento a base de hipoglucemiante oral, y tratamiento a base de insulina, hipercolesterolemia, obesidad, tiempo de evolución de diabetes e hipertensión, y cálculo del riesgo coronario a 5 y 10 años, y presencia de efectos cardiovasculares. Para conocer la naturaleza de las variables y la manera en que influyeron en nuestro estudio se procedió a clasificarlas en variables dependientes, independientes, y la manera en que se cuantificaron por medio de su especificación en variables determinísticas, aleatorias, cuantitativas y cualitativas, continuas, discretas, y finitas, o infinitas, todas ellas se presentan en las siguientes tablas en base a las clasificaciones mencionadas.

En base a la manipulación o no del investigador se clasifican en **INDEPENDIENTES** o **DEPENDIENTES**, tal y como se muestra en el siguiente cuadro:

**CUADRO 1.- CLASIFICACION DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO EN BASE A LA MANIPULACION DEL INVESTIGADOR.**

VARIABLE INDEPENDIENTE	VARIABLE DEPENDIENTE
administración de <u>nifedipina</u> (fármaco en estudio)	Presencia de eventos cardiovasculares

Se conoce que existen factores de riesgo que en determinado momento pueden afectar el resultado del estudio, y por ello se tomaron en cuenta los siguientes factores y se realizaron las siguientes acciones; se escogieron dentro de la población femenina, a mujeres que carecen la protección cardiovascular de los **estrógenos** dada su edad, al encontrarse en plena menopausia y aquellas a las que no se les administra terapia hormonal de reemplazo, de esa manera se controló tal variable. La variable independiente en nuestro estudio es la administración de **NIFEDIPINA**, dado que se administró una dosis determinada para toda la población en estudio entre otros. La variable dependiente es la incidencia de aparición de **INFARTO AL MIOCARDIO** y los cambios en el **RIESGO CARDIOVASCULAR** reportados de cada uno de los grupos en estudio entre otros. Una variable que puede modificar los resultados de la investigación es la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (**IECA**), a los pacientes puesto que dichos fármacos reducen también el riesgo de presentar algún evento cardiovascular tal y como se menciona en el marco teórico.

En base a la predicción de su valor las podemos clasificar en **DETERMINISTICAS** y **ALEATORIAS**, tal y como se muestra en la siguiente tabla:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**CUADRO 2.-CLASIFICACION DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO EN BASE A LA PREDICCIÓN DE SU VALOR.**

<b>DETERMINISTICAS</b>	<b>ALEATORIAS</b>
Edad, género y tratamiento hipoglucemiante. frecuencia de tiempo de evolución de hipertensión arterial y diabetes, presencia de obesidad, colesterol, tiempo de evolución de diabetes e hipertensión arterial.	Riesgo cardiovascular a 5 y 10 años, incidencia de eventos cardiovasculares.

En base a sus características numéricas o no numéricas las clasificamos como **CUALITATIVAS** o **CUANTITATIVAS**, tal y como se muestra en la siguiente tabla:

**CUADRO 3.-CLASIFICACION DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO EN BASE A LA EXPRESION DE UNA CUALIDAD O UNA CANTIDAD.**

<b>CUALITATIVAS</b>	<b>CUANTITATIVAS</b>
Edad, género, antecedentes hereditarios y familiares para diabetes, hipertensión e infarto al miocardio, obesidad, tipo de hipoglucemiante empleado, presencia de eventos cardiovasculares.	Tiempo de evolución de diabetes e hipertensión, colesterol, riesgo cardiovascular a 5 y 10 años.

De acuerdo a la naturaleza de las variables cuantitativas en base a que si solo toma valores enteros o no se clasifican en **DISCRETAS** o **CONTINUAS** tal y como se muestra en el siguiente cuadro:

**CUADRO 4.-CLASIFICACION DE LAS VARIABLES DE ACUERDO AL EMPLEO O NO DE VALORES ENTEROS.**

<b>DISCRETAS</b>	<b>CONTINUAS</b>
Tiempo de evolución para diabetes e hipertensión.	Cálculo del riesgo cardiovascular a 5 y 10 años, colesterol, determinación de obesidad en base a IMC (índice de masa corporal).

A su vez las variables continuas pueden ser **FINITAS** e **INFINITAS** cuando se conoce o desconoce el valor que darán en el estudio, tal y como se muestra en la siguiente tabla:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**CUADRO 5.-CLASIFICACION DE LAS VARIABLES DE ACUERDO AL  
CONOCIMIENTO DE LOS VALORES DE LAS MISMAS.**

FINITAS	INFINITAS
Colesterol, presencia de obesidad en base a su índice de masa corporal.	Riesgo cardiovascular a 5 y 10 años.

**DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

A continuación se brindan las definiciones conceptuales y operacionales de todas las variables en estudio para mostrar los parámetros que se utilizaron en el momento de realizar los cálculos estadísticos:

**EDAD**

Definición conceptual.- Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio.  
Definición operacional.- Número de años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha del estudio.

**GENERO**

Definición conceptual.- Expresión social del sexo.  
Definición operacional.- Fenotipo del sexo.

**HERENCIA PARA DIABETES MELLITUS**

Definición conceptual.- Antecedentes familiares de presentar diabetes mellitus.  
Definición operacional.- Presencia de familiares portadores de diabetes mellitus.

**HERENCIA PARA HIPERTENSION ARTERIAL**

Definición conceptual.- Antecedentes familiares de presentar hipertensión arterial.  
Definición operacional.- Presencia de familiares de primera línea portadores de hipertensión arterial.

**HERENCIA PARA INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO**

Definición conceptual.- Antecedentes familiares de presentar infarto agudo al miocardio.  
Definición operacional.- Presencia de familiares de primera línea portadores de infarto agudo al miocardio.

**TRATAMIENTO INSULINICO**

Definición conceptual.- Tratamiento a base de insulina.  
Definición operacional.- Tratamiento hipoglucemiante a base de insulina.

**TRATAMIEBNTO NO INSULINICO**

Definición conceptual.- Tratamiento farmacológico a base de medicamento no consistente en insulina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Definición operacional.**-Tratamiento farmacológico a base de hipoglucemiante que no es la Insulina.

#### **OBESIDAD**

**Definición conceptual.**-Enfermedad crónica metabólica caracterizada por un exceso de grasa corporal, de elevada prevalencia y demanda asistencial influenciada por factores genéticos y ambientales.

**Definición operacional.**-Pacientes que presentan un cálculo del índice de masa corporal mayor o igual a 27.

#### **TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**

**Definición conceptual.**-Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad a la actualidad.

**Definición operacional.**-Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de la enfermedad hasta la actualidad expresado en años.

#### **DIABETES**

**Definición conceptual.**-Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia provocada por defectos de la insulina en la secreción, acción, o ambas.

**Definición operacional.**-Se considera paciente diabético a aquel que presenta cifras de glucosa en ayuno mayores o iguales a 110 mg/dl. En el presente estudio consideramos que el estado denominado deterioro de la glucosa en ayuno es un factor de riesgo para presentar eventos cardiovasculares, así como el estado de deterioro de la tolerancia a la glucosa, es por eso que consideramos a los pacientes con cifras de glucosa desde 110ml/dl.

#### **PRESION ARTERIAL**

**Definición conceptual.**-Fuerza por unidad de área ejercida por la sangre sobre la pared de las arterias, y que depende del gasto cardiaco y de las resistencias periféricas.

**Definición operacional.**-Pacientes que presentan cifras de presión arterial sistólica por arriba de 140 mmHg, y diastólica por encima de 90 mmHg, en dos tomas distintas. Tal criterio le corresponde al tipo de presión normal alta en la clasificación del sexto informe del comité de expertos por las características fisiológicas del sistema vascular de personas mayores de 50 años

#### **RIESGO CARDIOVASCULAR**

**Definición conceptual.**-Riesgo de presentar un evento cardiovascular.

**Definición operacional.**-Riesgo que presenta un paciente de presentar un evento cardiovascular a 5 y 10 años expresado en porcentaje.

#### **EVENTO CARDIOVASCULAR**

**Definición conceptual.**-Presencia de cualquier tipo de enfermedad cardiovascular.

**Definición operacional.**-Presencia de infarto agudo al miocardio. En el presente estudio se toma en consideración al infarto agudo al miocardio de entre una gran cantidad de eventos cardiovasculares puesto que es la

primera causa de mortalidad en pacientes portadores de diabetes e hipertensión arterial.

#### **HIPERCOLESTEROLEMIA**

**Definición conceptual.-** Incremento en los niveles séricos de colesterol total.

**Definición operacional.-** Cifras de colesterol total mayores o iguales a 250 mg/dl. En el presente estudio se tomaron en cuenta los valores de colesterol independientemente de su incremento puesto que se compararon con las cifras que se mencionan en las tablas de Framingham.

## **POBLACION Y UNIVERSO DE TRABAJO**

Los pacientes que ingresaron al estudio son derechohabientes del IMSS, y fueron captados en el servicio de consulta externa de la unidad de medicina familiar número 28, así como pacientes que acudieron al servicio de urgencias. En un inicio se tenía contemplado captar a 10 pacientes de cada uno de los 30 consultorios, pero en su mayoría no se contó con el apoyo de los médicos adscritos al servicio por falta de tiempo ya que la demanda de consulta de la unidad es muy grande, por lo que el autor invitó de manera personalizada a los pacientes captados.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el presente estudio, no existe un registro de pacientes que presentan las dos patologías, es decir, diabetes e hipertensión, y los registros con los que se cuenta carecen de veracidad ya que durante la revisión de expedientes notamos que los ficheros que maneja el personal de asistentes médicos no están actualizados y no se manejan, motivo por el cual se tienen cifras aproximadas del total de pacientes registrados con diabetes o con hipertensión, pero se desconoce las cifras que corresponden a los pacientes con las dos patologías, por ello, al no tener el número de pacientes, no se calculó la muestra, y por ello se procedió a obtener el tamaño de la muestra en base al criterio de conveniencia. Estimándose en un principio un total de 300 pacientes como se mencionó el apartado de POBLACIÓN, el número fue reduciéndose puesto que la mayoría de los pacientes no cubrían los criterios de ingreso dado que ya habían cursado con alguna complicación de sus patologías, y otros no aceptaron dado que a el familiar o al mismo paciente se hacía difícil acceder a la UMF a realizarse su electrocardiograma o exámenes de laboratorio adicionales. De los 30 consultorios tomados en cuenta en un inicio, solo se recibió el apoyo de 10 consiguiendo un total de 125 pacientes, pero de ellos, 75 no ingresaron dados los motivos expuestos con anterioridad, y por ello quedaron un total de 50 pacientes, 25 para cada grupo de estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Dentro de los criterios de inclusión que solicité para su ingreso al estudio tomé en cuenta en primer lugar la edad, considerando a personas de 55 años o más por 2 razones, la primera es que la población femenina a la edad mencionada carece de la cardioprotección estrógenica y porque es considerada como un factor de riesgo no modificable. El segundo criterio a tomar en cuenta es que presenten las dos patologías, es decir, diabetes e hipertensión ya que lo que se pretende medir es la incidencia de aparición de complicaciones de las dos patologías, ya que juntas potencian y precipitan la aparición de complicaciones mencionadas en el marco teórico. El tercer criterio a tomar en cuenta es que no hayan presentado alguna complicación a nivel de aparato cardiovascular como infarto al miocardio, ya que una vez que éste se ha presentado modifica el riesgo cardiovascular incrementándolo, y la finalidad de nuestro estudio es administrarlo con fines preventivos en pacientes que no han presentado complicación alguna independientemente de el tiempo de evolución. No se tomó en cuenta el hecho de que algunos pacientes ya tenían nifedipina como tratamiento antes del estudio dado que no supieron referir el tiempo que llevaban con ella. Para decidir si un paciente ingresaba o no al estudio, no sólo se entrevistó al paciente, sino que se revisó el expediente en donde se encontraban todas las interconsultas a otras especialidades en donde se corroboraba la existencia de alguna complicación. El género no fue considerado como factor de exclusión dado que por lo mencionado anteriormente con la edad, hombres y mujeres cuentan con el mismo riesgo en tal aspecto, no así, aquellas pacientes con terapia a base de estrógenos las cuales no ingresaron al estudio. Además se incluyó a personas que fueran a su consulta de manera regular e ininterrumpida y que cuenten con un expediente completo, el cual sirvió como un parámetro objetivo del estado del paciente, de sus exámenes de laboratorio, de la adherencia que puede tener el paciente a incluir la nifedipina al tratamiento, y por último el consentimiento informado. En resumen, se cuenta con los siguientes criterios de inclusión:

- Edad mayor a 55 años.
- Pacientes que presenten las dos patologías, es decir, diabetes e hipertensión arterial.
- Pacientes que no hayan presentado infarto agudo al miocardio.
- Pacientes que no cuenten con tratamiento a base de estrógenos.
- Pacientes con expediente con exámenes de laboratorio, historia clínica e interconsultas recientes.
- Consentimiento por parte de los pacientes para ingresar al estudio por medio de la hoja de la hoja de consentimiento informado.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los criterios de no inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes menores de 55 años.
- Pacientes que solo presenten diabetes o que solo presenten hipertensión arterial.
- Pacientes que hayan presentado infarto agudo al miocardio.
- Pacientes que cuenten con tratamiento actual a base de estrógenos.
- Pacientes con expediente incompleto, sin exámenes de laboratorio, ni interconsultas recientes (máximo 1 año) con médicos de otras especialidades.
- Pacientes que no hayan otorgado su consentimiento por escrito.
- Pacientes que se encuentren bajo tratamiento antihipertensivo con nifedipina.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Presentar complicaciones por la administración del tratamiento establecido.
- Falta de adherencia al tratamiento.
- Falta de constancia para acudir a su cita mensual a la Unidad de Medicina Familiar.
- Decidir abandonar el estudio por cualquier causa personal que refiera el paciente en cualquier momento de la investigación.
- Muerte.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONSIDERACIONES ETICAS

En base a que nuestro estudio pretende modificar el tratamiento de los pacientes conllevando el riesgo que este implica, y tomando en consideración a la legislación de la investigación de salud de la Ley de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, el presente estudio se registró y aprobó por la coordinación de investigación en salud con el número 2001-721-0026, con lo que se entregaron reportes mensuales a la coordinación de enseñanza. Por otro lado en base a los estatutos de ética se menciona que se extendió una hoja de consentimiento informado por cada paciente en forma personalizada con la cual autorizaban por escrito su ingreso al estudio con previa explicación de los pros y contras de la administración del fármaco. El formato empleado se muestra en el Anexo 1.

Se informó a los pacientes en forma personalizada de los efectos adversos que pueden presentar tras la administración de los medicamentos, cefalea, rubor facial, vértigo, cansancio, edema maleolar, hiperplasia gingival, dolor precordial u reacción alérgica. Por ello se extendió una carta de consentimiento informado, donde de manera libre plasmaron por escrito su autorización para administrarles el fármaco, brindando la seguridad de que Pueden salir del estudio en el momento que fuere y reservándose las razones para ello, o por indicación de cambio de tratamiento por parte de su médico tratante por descontrol de la presión arterial.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Con previo registro del protocolo de investigación en la coordinación de investigación correspondiente y aprobación por el comité con el número 2001-721-0026, se procedió a realizar lo siguiente:

- 1.-Se dio a conocer tal protocolo a todos los médicos de la Unidad de Medicina Familiar No. 28, y se les entregó de manera personalizada un fólder con información acerca del fármaco en estudio y las características del estudio con lo que se les invitó a participar en la captación de pacientes.
- 2.-El autor les realizó visitas en forma diaria a los consultorios para recabar el número de afiliación de los expedientes de los pacientes captados, pero ante la evidencia de que la mayoría de los médicos no contaban con el tiempo suficiente para captar los pacientes por la demanda de consulta existente, el autor en forma personal durante la consulta invitó a todos los pacientes en forma personalizada registrando en un inicio sus números de afiliación.
- 3.-Con los números de afiliación se revisaban los expedientes de dichos pacientes revisando y percatándose que cubran con los criterios de inclusión mencionados para posteriormente citarlos o excluyéndolos del estudio, para ello se le solicitó al médico del consultorio correspondiente citar al paciente con el investigador para entrevistarse de manera personal donde se solicitaba su autorización por medio de la carta de consentimiento informado, y tras firmarla se tomó inmediatamente un electrocardiograma y se solicitó a su médico solicitar exámenes de laboratorio, cuyos resultados se registraban tras la revisión de su expediente. De la misma forma se captaron los pacientes del servicio de urgencias siempre y cuando no se enviaran al servicio de observación de la unidad y cumplieran con los criterios de inclusión.
- 4.-Una vez contando con parámetros de laboratorio y el mencionado electrocardiograma se procedió a realizar el cálculo del riesgo cardiovascular en base a las tablas de Framingham para realizar la comparación de dicho cálculo al inicio del estudio y posteriormente con cada cohorte y se administró 5mg de nifedipina por las noches durante un mes, para incrementarse a 10mg si el paciente no refería síntomas compatibles a complicaciones del medicamento.
- 5.-El seguimiento de los pacientes se realizaba mediante la revisión mensual de su expediente clínico, y cuando no acudía a su cita se llamaba vía telefónica para conocer si había presentado un evento cardiovascular. Tal seguimiento se hizo durante un año a partir del 1ro de noviembre del 2001, para terminar la primera cohorte de seguimiento en el 1ro de noviembre del 2002.
- 6.-Posteriormente se procedió a realizar las pruebas estadísticas y cálculos expuestos en el apartado de resultados.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

**RECURSOS MATERIALES:** El autor contó con una computadora , con procesador pentium 3, con 2 sistemas operativos; Windows 98 y Windows XP, los cuales cuentan con el programa de Microsoft Office XP, y un programa estadístico SPSS versión 10.0 el cual solo es compatible con Windows 98. Se utilizó una impresora tipo Hewlett Packard 840c, un monitor LG Studioworks, y una graficadora HP para la factorización realizada en la prueba de Fisher.

**RECURSOS HUMANOS:** El autor realizó todas las acciones, desde la captación de pacientes, de los datos, y la expedición de la carta de consentimiento informado, pero también se contó con 8 médicos de la unidad los cuales expiden el medicamento en estudio de manera mensual.

**RECURSOS FINANCIEROS:** El autor financió todo el estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El análisis de los datos se realizó con previa agrupación de las variables en base a su escala de medición correspondiente; nominal, ordinal, y numéricas como se mencionó anteriormente. Para resumir los datos numéricos se utilizaron medidas de tendencia central; media, mediana, y moda, a su vez mediana y moda para variables con escala de medición ordinal, utilizándose también medidas de dispersión como variación, desviación estándar y varianza, así como coeficiente de variación. Posteriormente se hizo uso de histogramas, pasteles y un diagrama de caja. En general, se muestra a través de nuestros cálculos que la distribución de nuestros datos se cargó hacia la derecha de la curva normal de distribución por lo que nuestros datos pertenecen a la desviación estándar correspondiente por fuera de la normalidad.

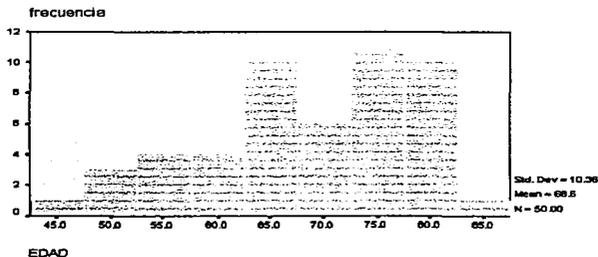
Para la variable edad se realizaron los cálculos de medidas de tendencia central, así como de dispersión los cuales se representan en la **tabla 1**;

**Tabla 1.- Representación de las medidas de tendencia central, y de dispersión para la variable edad durante la primera cohorte en la Unidad de Medicina Familiar No. 28.**

MEDIANA	DESV ESTANDAR	MEDIA	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	RANGO	SESGO	ERROR ESTANDAR	VARIANZA
71	10.36	68.6	83	44	39	-.565	0.337	107.22

Contando con una validez del 95% de intervalo de confianza para N=50.

En su mayoría presentaron edades de 65, 70, y 80 años (**Figura 1**), nótese la distribución negativa de los datos;



**Figura 1.-** Histograma que representa las frecuencias de los grupos de edad de los pacientes que ingresaron al estudio. Nótese que los grupos de edad mayormente encontrados fueron los de 65, 75 y 80 años respectivamente, con una media de 68.6.

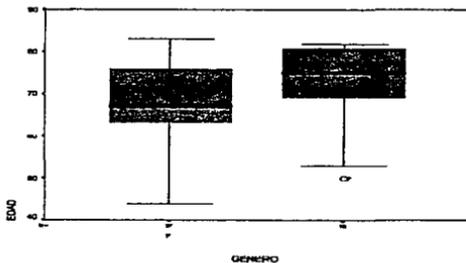
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En cuanto al género, se puede observar en la tabla 2, la proporción de acuerdo a porcentaje de hombres y mujeres que ingresaron;

**Tabla 2.-Cantidad y porcentaje de pacientes que ingresaron al estudio durante la primera cohorte, organizados por género en la Unidad de Medicina Familiar No. 28.**

Género	Total de pacientes	Porcentaje
Hombres	13	26%
Mujeres	37	74%
TOTAL	50	100%

Con nuestros resultados se pueden concluir que la mayor parte de los pacientes que ingresaron a nuestro estudio pertenecen al sexo femenino, tal y como se ve en la Figura 2;



**Figura 2.- Diagrama de caja en el cual se compara la variable edad y género, en la que se observa una media de 67.2 años para mujeres y de 73 años para hombres. Nótese mayor frecuencia en el grupo de mujeres.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El porcentaje de pacientes distribuidos por género y que cuentan con antecedentes hereditarios y familiares para diabetes mellitus e hipertensión arterial se resumen en las tablas 3 y 4;

**Tabla 3.-Cantidad y porcentaje de pacientes que presentaron antecedentes hereditarios y familiares para diabetes mellitus en base a género durante la primera cohorte en la Unidad de Medicina Familiar No. 28.**

GENERO	CON ANTECEDENTE	%	SIN ANTECEDENTE	%	TOTAL %
MASCULINO	19	38	7	14	52%
FEMENINO	6	12	18	36	48%
TOTAL	25	50	25	50	100%

**Tabla 4.- Cantidad y porcentaje de pacientes que cuentan con antecedentes hereditarios y familiares para hipertensión arterial, en base a género durante la primera cohorte en la Unidad de Medicina Familiar No. 28.**

GENERO	CON ANTECEDENTE	%	SIN ANTECEDENTE	%	TOTAL
MASCULINO	5	10	8	16	26
FEMENINO	15	30	22	44	74
TOTAL	20	40	30	60	100

Para la variable tiempo de evolución para diabetes mellitus también se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión tal y como se muestra en la tabla 5;

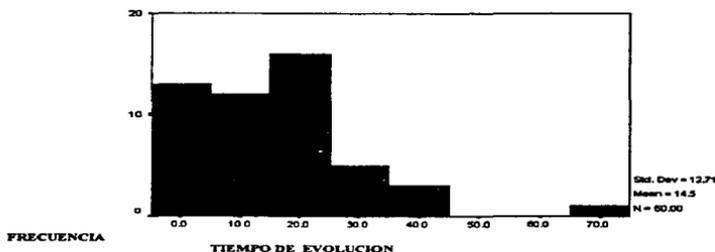
**Tabla 5.- Representación de las medidas de tendencia central y de dispersión para la variable tiempo de evolución para diabetes mellitus en la Unidad de Medicina Familiar No. 28.**

MEDIANA	MEDIA	MODA	DESVIACION ESTANDAR	VARIANZA	RANGO	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	SESGO	CURTOSIS
12	14.5	2	12.71	161.5	67	68	1	1.76	5.1

Contando con un coeficiente de variación de 87.6 con un intervalo de confianza del 95%.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La distribución asimétrica de las frecuencias de tal variable se visualizan en la figura 3, nótese la distribución asimétrica y positiva de los datos;



**Figura 3.**-Histograma que representa las frecuencias del tiempo de evolución de diabetes en los pacientes que ingresaron al estudio. Nótese mayor frecuencia en el grupo de pacientes que cuentan con tiempo de evolución de la enfermedad de 10 a 20 años, contando con una media = 14.5.

La representación porcentual en base a género de los pacientes que presentaron antecedentes heredo-familiares para infarto agudo del miocardio se puede observar en la tabla 6;

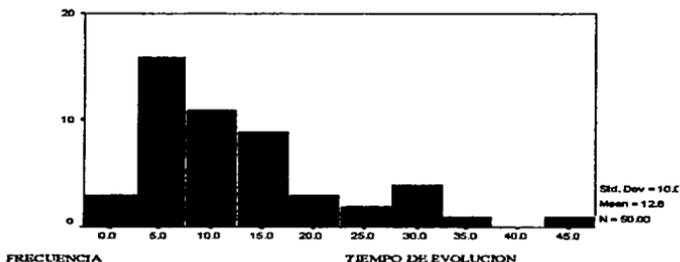
**Tabla 6.-Cantidad y porcentaje de pacientes que presentaron antecedentes hereditarios y familiares para infarto agudo al miocardio en base a género durante la primera cohorte, en la Unidad de Medicina Familiar No. 28.**

GENÉRO	CON ANTECEDENTE	%	SIN ANTECEDENTE	%	TOTAL*
MASCULINO	4	8	9	18	26
FEMENINO	11	22	26	52	74
TOTAL	15	30	35	70	100

\*En porcentaje

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En la **figura 4** se puede observar la distribución asimétrica de las frecuencias obtenidas, véase la distribución asimétrica y positiva de los datos;



**Figura 4.-** Histograma en el cual se muestran las frecuencias del tiempo de evolución para hipertensión arterial en los pacientes que ingresaron al estudio. Nótese que es más frecuente en el grupo que presenta un tiempo de evolución de 5, 10 y 15 años, contando con una media de 12.8.

Para la variable **colesterol total** se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión las cuales se representan en la **tabla 9**:

**Tabla 9.-** Representación de las medidas de tendencia central y de dispersión para la variable **colesterol total** durante la primera cohorte, en la Unidad de Medicina Familiar No. 28.

MEDIA	MEDIANA	RANGO	VALOR MINIMO	VALOR MAXIMO	VARIANZA	CURTOSIS	SESGO	DESVIACION ESTANDAR
216.5	214	358	70	428	11513	-.955	.568	107.3

Con intervalo de confianza del 95%, y coeficiente de variación del 49.67.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La distribución de datos de la variable colesterol total se muestra asimétrica y positiva, tal como se ve en la figura 5;

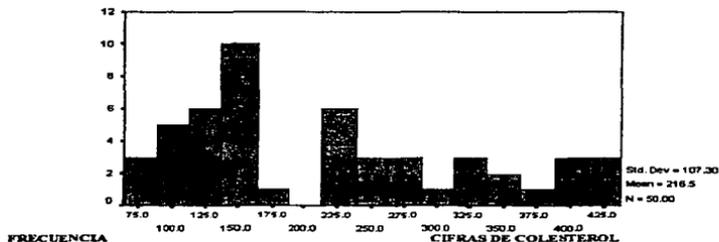


Figura 5.- Histograma en el cual se pueden observar las frecuencias de las cifras de colesterol que se registraron en los pacientes que ingresaron al estudio. Nótese que las cifras más frecuentemente encontradas en los pacientes se registraron en el grupo que registró cifras de colesterol total de 150 mg/dl contando con una media de 216.

Para las variables riesgo coronario a 5 y 10 años se calcularon medidas de dispersión y tendencia central, las cuales se presentan en la tabla 10;

Tabla 10.-Representación de las medidas de tendencia central y de dispersión para la variable riesgo coronario a 5 y 10 años durante la primera cohorte, en la Unidad de Medicina Familiar No. 26.

RIESGO	MEDIA	MODA	D.E.***	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO	SESOO	CURTOSIS	VARIANZA	RANGO	C.V.****
5 AÑOS*	13.4	21	10.27	42	42	.143	1.11	105.3	36	49.6
10 AÑOS**	24.2	5	6.8	2	29	.97	-1.34	47.2	27	153.7

\*Con intervalo de confianza del 95%

\*\*Con intervalo de confianza del 95%

\*\*\*Desviación Estándar

\*\*\*\*Coeficiente de variación

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En base al empleo de tratamiento hipoglucemiante, se representa en la **tabla 7**, el porcentaje de pacientes que se administran hipoglucemiantes orales, insulina o no utilizan ningún tratamiento farmacológico, y hay que mencionar que nadie se controla con dieta;

**Tabla 7.- Proporción de pacientes que utilizan como tratamiento hipoglucemiante farmacológico; insulina, hipoglucemiantes orales o ninguno durante la primera cohorte, en la Unidad de Medicina Familiar No. 28.**

TIPO DE HIPOGLUCEMIANTE	% DE PACIENTES	NUMERO DE PACIENTES	TOTAL
INSULINA	16	8	16%
HIPOGLUCEMIANTE ORAL *	62	31	62%
NINGUNO	22	11	22%
<b>TOTAL</b>	<b>100 %</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>

\*De los cuales 28 pacientes toman glibenclamida, 2 acarbosa, y 1 glibenclamida + metformina.

Para la variable **tiempo de evolución de la hipertensión arterial** también se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión las cuales se muestran a continuación en la **tabla 8**;

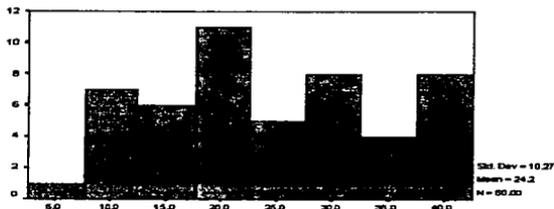
**Tabla 8.-Representación de las medidas de tendencia central y de dispersión para la variable tiempo de evolución de hipertensión arterial durante la primera cohorte, en la Unidad de Medicina Familiar No. 28.**

TIEMPO DE EVOLUCION	MEDIA	MEDIANA	VALOR MAXIMO	VALOR MINIMO	DESVIACION ESTANDAR	SESGO	CURTOSIS	RANGO
HIPERTENSION ARTERIAL	12.7	10	47	1	10	1.3	1.7	46

Con intervalo de confianza del 95%.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

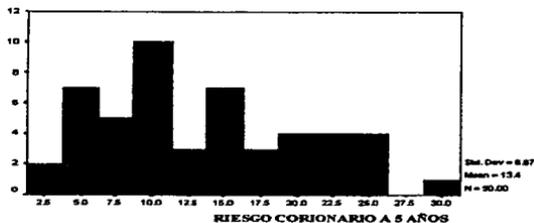
En las figuras 6 y 7 se muestran las frecuencias que resultaron del cálculo del riesgo coronario a 5 y 10 años, nótese su asimetría, y en la figura 6 denotando un tipo bimodal;



FRECUENCIA

RIESGO CORONARIO A 10 AÑOS

Figura 6.- Histograma en el cual se observan las frecuencias del cálculo del riesgo coronario a 10 años de los pacientes que ingresaron al estudio. Nótese que la mayor frecuencia se encuentra en el grupo que presentó un cálculo del riesgo a 10 años, contando con una media de 24.2.



FRECUENCIA

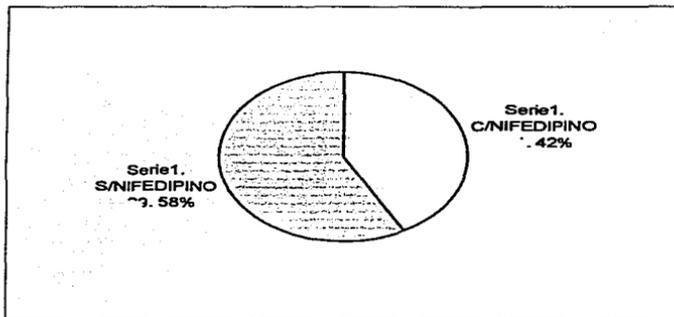
RIESGO CORONARIO A 5 AÑOS

Figura 7.- Histograma en el cual se observan las frecuencias del cálculo de riesgo coronario a 5 años de los pacientes que ingresaron al estudio. Nótese que el grupo más frecuente en observado es el que presentó un cálculo del riesgo a 5 años contando con una media de 13.4.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el presente estudio se le administró nifedipina como tratamiento antihipertensivo al 21.42% de los pacientes, comparado con 29.58% de pacientes a los que no se les administró tal y como se ve en la figura 8:

**N=50 (100 % )**



**Figura 8.**—Gráfica de pastel en la cual se muestra la proporción de pacientes a los que se les administró tratamiento antihipertensivo a base de nifedipino ocupando el 21.42% a comparación del 29.58 hrs que no se les administró.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En cuanto al registro del índice de masa corporal el 24.48% presenta obesidad, 11.22% se encuentra en sobrepeso, y 15.30% se encuentra en el peso recomendado, tal y como se ve en la figura 9;

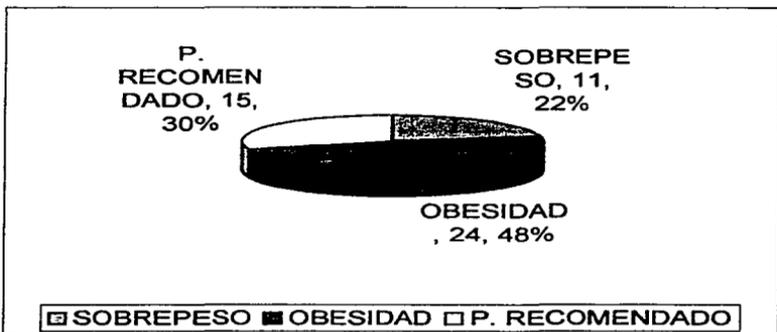
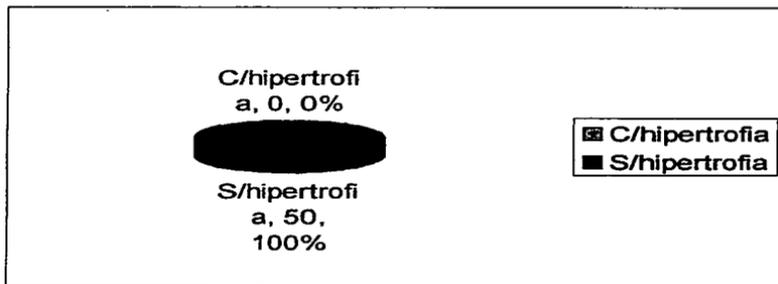


Figura 9.-Gráfica en la cual se observa el porcentaje de pacientes que se encuentran en obesidad (24.48%), sobrepeso (11.22%), y con peso recomendado (15.30%).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

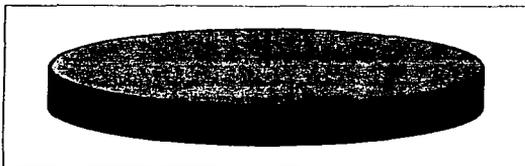
Cabe mencionar que a todos los pacientes se les tomó un electrocardiograma como requisito para confrontarlo con las tablas de riesgo cardiovascular de Framingham, de los cuales ninguno presentó datos de hipertrofia ventricular, ni de sobrecarga, por lo que no representó factor de riesgo para nuestros pacientes tal y como se muestra en la figura 10:



**Figura 10.-** Gráfica en la cual se muestra que todos los pacientes que interesaron al estudio no presentaron datos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular durante la primera cohorte.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Por último, el número de eventos cardiovasculares que se mostraron a lo largo de la primera cohorte fue de 0, tal y como lo represento en la siguiente gráfica;



**Figura 11.-** Gráfica en la que se muestra que la totalidad de pacientes que ingresaron al estudio no mostraron eventos cardiovasculares durante la primera cohorte.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### ANALISIS DE LAS HIPOTESIS

Para analizar la hipótesis 1, que indica diferencias en el riesgo cardiovascular en los pacientes tras la administración de nifedipina, se realizó la prueba de **Wilcoxon-Mann-Whitney**. Primeramente se determinó el tamaño de la muestra, y dado que los 2 grupos son mayores a 20 elementos se consideraron muestras grandes. Se arreglaron los datos en rangos del mayor al menor y se calcularon U1 y U2, eligiendo el valor más pequeño, pero como los resultados no permitieron compararlos con los críticos de U Mann-Whitney se calculó z y se comparó en la correspondiente tabla de valores. Se calculó una  $z=0.11$  y una  $P=0.4404$ , por lo que de acuerdo al criterio de decisión, a la cifra de z de 0.11 le corresponde una probabilidad igual que 0.05 por lo que siendo  $> a 0.05$  se rechaza la hipótesis alterna y se valida la hipótesis nula, estableciendo que no hay diferencia en ambos grupos en la disminución del riesgo cardiovascular en esta primera cohorte.

Para analizar la hipótesis 2, en cuanto a la presencia de infarto al miocardio en los pacientes en estudio, se utilizó la prueba exacta de **Fisher**, por lo que se vaciaron los datos en una tabla de  $2 \times 2$  y se utilizó el cálculo de la probabilidad de las frecuencias observadas con la siguiente fórmula:

$$P = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{GT \ a!b!c!d!}$$

Resultando el cálculo un valor de  $P=1$ . Por lo que según el criterio de decisión, siendo  $P>0.05$  se acepta la hipótesis nula y se rechaza la alterna, por lo que se deduce que la administración de nifedipina como tratamiento antihipertensivo no muestra disminución de infarto al miocardio en esta primera cohorte.

Para la realización de los cálculos y gráficas se utilizó un programa estadístico SPSS versión 10.0 en idioma inglés, y una graficadora Hewlett Packard modelo HP48G. Para realizar el cálculo de la factorización en la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, los cálculos de la validación de las hipótesis se realizaron sin utilizar sistema de cómputo alguno.

Al realizarse la comprobación de nuestras hipótesis con las pruebas mencionadas, notamos que no hay diferencias en la disminución del riesgo de presentar un evento cardiovascular en pacientes de ambos grupos, y que la administración de nifedipina no muestra disminución del riesgo en nuestra primera cohorte, ya que ningún paciente ha presentado un evento cardiovascular en nuestro estudio. Pero notamos que todos nuestros pacientes tienen un riesgo potencial de presentarlo según la escala de Framingham a 5 y 10 años, (Figura 6 y 7).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En esta primera cohorte se muestran las características de la población en estudio, notándose que es una población con una serie de factores de riesgo óptimos para la realización del mismo, ningún paciente presentó algún evento cardiovascular en la primera cohorte, y dado a que el presente estudio se extenderá a 6 años, se espera la corroboración de las hipótesis mencionadas o su exclusión, ello con tal de aclarar la controversia del empleo de los calcioantagonistas, que son un grupo de fármacos que cuya literatura es muy sugestiva de sesgo por parte de sus patrocinadores creando una guerra comercial entre laboratorios y poco ética hacia con nuestros pacientes, hacia con una serie de medicamentos que se comercializa bastante en nuestro país pero que en Norteamérica la F.D.A. se encuentra reuniendo argumentos para aclarar tal controversia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION

En nuestro país las enfermedades isquémicas del corazón así como las complicaciones por la diabetes mellitus presentan los primeros lugares de mortalidad en el año 2001 y se han incrementado durante la última década, ello aunado a la transición demográfica y epidemiológica que experimenta nuestro territorio y con la falta de acciones de atención primaria hacia con estas patologías se pronostica que sigan en los primeros lugares<sup>(4)</sup>

En la población derechohabiente del IMSS el comportamiento de la diabetes mellitus en el adulto mayor significa un serio problema de salud ya que el número de casos en este grupo de edad pasó de 18632 en 1990 a 29394 hacia los años de 1997, lo que presenta un incremento de los números absolutos de 10762 casos; la tasa de morbilidad aumentó en 14.62%, al registrar valores de 773 por 100mil derechohabientes de 65 y más años en 1990, y de 886 en 1997. Las defunciones pasaron de 4560 en 1990 a 8391 en 1996, lo que correspondió a un incremento del 84%. En la Unidad de Medicina Familiar No. 28 la población del adulto mayor, es la que manejamos en forma cotidiana, además de contar en la unidad con registro de la morbilidad de pacientes diabéticos e hipertensos, pero se desconocen las de los pacientes en los que coexisten las 2 patologías, por lo que al desconocerse las bases fisiopatológicas de esta enfermedad y su repercusión en nuestros pacientes conlleva a un fallo frecuente en su manejo, tanto glucémico como antihipertensivo, ello se nota reflejado en nuestro estudio en las cifras tensionales y la glucemia que presentan, los cuales son parámetros que se encuentran fuera de control en nuestros pacientes al momento del ingreso al estudio.<sup>(65)</sup>

En el año 1997 el JNC sorprendió al recomendar cifras de presión arterial por debajo de 130/85 mmHg si queríamos ofrecer a nuestros diabéticos la máxima cobertura de cara a las complicaciones asociadas a la enfermedad, de diversos ensayos clínicos (HOT<sup>(31)</sup>), UKPDS<sup>(58)</sup>, y HOPE<sup>(59)</sup>) se han derivado conclusiones de importancia capital en base a las cifras tensionales que deben tener los pacientes, pero en la realidad es que no solo en nuestro

país, sino en varias partes del mundo encontramos dificultades para cumplir estos objetivos. Según Manceira, existen una serie de observaciones acerca de los grandes ensayos clínicos, y refiere que el diseño de tales no siempre está realizado para dilucidar preguntas médicas vitales sino, con frecuencia, para satisfacer los intereses comerciales de la industria farmacéutica. Se echan de menos estudios extensos e independientes, proyectados pensando ante todo en la salud de la población y no en determinados intereses particulares.<sup>(66)</sup>

Algo similar se encuentra ocurriendo con la nifedipina, puesto la discordancia entre los diversos estudios de investigación, a partir de los trabajos de Psaty y Opie<sup>(55,58)</sup>, los cuales iniciaron la polémica a nivel mundial sobre las desventajas sobre el uso de la nifedipina, el

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

cual se encuentra una relación dosis dependiente directamente proporcional en base a la mortalidad, pero manejaron nifedipina de acción rápida llegando a la conclusión de excluirla de su manejo. No a su vez el estudio Sys-Eur<sup>(52,53)</sup> en el que se utilizó nifedipina de acción intermedia obteniendo resultados favorables, los cuales hasta el momento en nuestro trabajo no se han reproducido en nuestra cohorte puesto que en el grupo que utiliza nifedipina de acción rápida no se ha presentado ningún evento cardiovascular, cabe mencionar que en tal estudio se utilizó el fármaco en una población similar a nuestro grupo en estudio en cuanto a la edad, pero en nuestro grupo existe un total descontrol de la glucemia y cifras tensionales, lo que incrementa el riesgo de la aparición de enfermedades cardiovasculares.

Apoyando a la contraindicación del uso de nifedipina se encuentra el JNC VI<sup>(9)</sup>, en el cual contraindica la adición de nifedipina de acción rápida al tratamiento antihipertensivo, y menciona que se deben realizar más estudios clínicos para apoyar su uso.

A manera de hipótesis, uno de los mecanismos por los cuales la nifedipina puede provocar isquemia a nivel miocárdico puede estar aunado a la alta velocidad de reducción de las cifras tensionales,<sup>(48)</sup> la cual sobreestimula el sistema nervioso simpático, el cual se encuentra dañado en pacientes con diabetes (neuropatía diabética). La neuropatía diabética es la más común de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus siendo causa importante de morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad. La prevalencia aumenta notablemente conforme pasan los años de diagnóstico de diabetes. La neuropatía del sistema nervioso cardiovascular es común en los diabéticos y representa una causa importante de morbilidad en esta población, además, tanto la ausencia de dolor durante el infarto al miocardio como la muerte súbita son atribuibles a la neuropatía autonómica.<sup>(67)</sup> Podríamos poner a consideración la presente hipótesis puesto que la principal causa de mortalidad en pacientes con diabetes e hipertensión es el infarto al miocardio no así en los pacientes que son portadores exclusivamente de hipertensión.

En el presente estudio el género predominante es el femenino en un 74%, el cual como se comentó con anterioridad en el marco teórico no cuentan con la cardioprotección de los estrógenos, y por ello representan el mismo riesgo que la población masculina, de hecho existen estudios en Norteamérica en los que se demuestra en base a la Encuesta Nacional de Salud que las mujeres americanas no portadoras de diabetes presentan un riesgo cardiovascular dos veces mayor que aquellas con la enfermedad, de hecho calculan una prevalencia del 40% en el grupo de edad de 18 a 40 años y del 85.1% en aquellas mayores a 75 años.<sup>(31)</sup>

Uno de los criterios del estudio Framingham para el cálculo de riesgo coronario es el diagnóstico de hipertrofia miocárdica, en el presente estudio tal criterio se cubrió por la presencia de datos electrocardiográficos por medio de la toma de un electrocardiograma, Ello es importante debido a que se ha demostrado según datos epidemiológicos y clínicos, que se han encontrado con mayor frecuencia alteraciones preclínicas cardíacas como

TESIS CON  
PALLA DE ORIGEN

hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica cardiaca en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II. Se conoce poco acerca del efecto de la glucemia sobre la masa ventricular, pero se ha determinado que el control de glucemia produce regresión de la masa del ventrículo izquierdo. <sup>(37)</sup> Incluso existen publicaciones en las cuales la hipertrofia ventricular izquierda por sí sola se considera factor de riesgo para presentar isquemia miocárdica. <sup>(38)</sup>

Otro factor de riesgo que presentaron los pacientes fue obesidad, en la cual el 48% de los pacientes muestran obesidad, el 22% presentan sobrepeso y el resto se encontró en el peso recomendado. La obesidad es un tema muy largo a discusión puesto que por sí mismo produce una serie de cambios en el sistema cardiovascular, entre ellos se menciona que el perfil hemodinámica de pacientes obesos se caracteriza por un volumen intravascular y un gasto cardiacos elevados y una resistencia periférica inadecuadamente normal, y si agregamos que son pacientes hipertensos se eleva bruscamente la resistencia periférica, volumen intravascular y el gasto cardiaco, aún más, la obesidad también modifica el ritmo circadiano normal de la presión arterial, ya que se ha demostrado que en pacientes obesos hipertensos no experimentan el descenso habitual de la presión arterial sistólica y diastólica durante el sueño. En sí la obesidad también se relaciona con la hipertrofia ventricular, ello traducido en el concepto de adaptación cardiaca, se menciona que en pacientes hipertensos no obesos la adaptación cardiaca es la hipertrofia concéntrica debido a la elevación de la resistencia periférica, al momento de la poscarga ventricular y al estrés de la pared. No se observa dilatación cardiaca hasta los últimos estadios, donde se produce finalmente la descompensación cardiaca debido a una enfermedad progresiva incontrolada. El hallazgo característico de los pacientes obesos es la hipertrofia cardiaca exéntrica debido al aumento del volumen intravascular y del volumen del ventrículo izquierdo o presión de llenado. Esta hipertrofia se puede demostrar en estudios ecográficos. No es sorprendente que se establezca la insuficiencia cardiaca congestiva como complicación de obesidad mórbida, independientemente de la presencia de la hipertensión. La coexistencia de obesidad e hipertensión origina una hipertrofia excéntrica-concéntrica, arritmias y posteriormente muerte por isquemia miocárdica, la mencionada es la relación entre obesidad y/e hipertrofia ventricular. <sup>(69)</sup>

Durante la realización del estudio se presentaron ciertas dificultades durante la captación de los pacientes, de hecho como se mencionó en el apartado de metodología, los médicos familiares adscritos al servicio de la consulta externa no participaron a pesar de que aceptaron captar a los pacientes, ello secundario al exceso de trabajo que existe en la unidad, otro de los problemas que se presentaron al momento de captar a los pacientes fué el desinterés que mostraron a pesar de haberles comentado que tendrían seguimiento en forma mensual y a pesar de que se les tomaría un electrocardiograma de inicio, para la toma del mismo contamos con el apoyo del servicio de urgencias. No contamos con el dato del número de personas portadoras de esta dualidad ya que la jefatura cuenta con los registros por separado de cada una de estas enfermedades crónico degenerativas, por lo que se procedió a utilizar el criterio de conveniencia con una población que cubra los criterios de inclusión, en un principio se había calculado una muestra calculada en 30 pacientes de cada uno de los 30 consultorios dando un total de 900 pacientes pero tras no aceptar su

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ingreso como se comentó, la grán mayoría (700 pacientes aproximadamente) ya habían presentado problemas cardiovasculares, principalmente infartos y eran pacientes en los que la prevención secundaria es primordial por lo que se excluyeron, y ante esta cifra de pacientes contamos con un panorama del costo que representa el tratamiento de estos pacientes al IMSS por internamiento durante el cuadro agudo y por los fármacos que se encuentran administrándose durante toda su vida, aunado a ello las pérdidas económicas para el país en cuanto a pérdida de productividad.

Integrando los resultados obtenidos en la primera cohorte concluimos que contamos con una población de predominio femenino, de edad avanzada, con factores de riesgo como hiperglucemia e hipertensión arterial descontrolada, con promedio de 14 años de haberse realizado diagnóstico de diabetes y 12 de hipertensión arterial, con obesidad y con antecedentes hereditarios para estas enfermedades. A un año de su administración no se han reportado eventos cardiovasculares de ninguna índole, tal parece que posteriormente a la primer década del diagnóstico de diabetes e hipertensión en esta población a pesar del descontrol de la presión arterial, de su glucemia, y de su obesidad no se produce hipertrofia ventricular y tampoco ningún evento de tipo isquémico en los grupos por lo que aún no se logra demostrar el efecto del fármaco.

El presente estudio tendrá un seguimiento durante 5 años más, hasta concluir con el objetivo primordial que repercute directamente sobre la atención primaria en nuestro país, ya que la nifedipina es un medicamento muy utilizado en los servicios de urgencias y consulta externa para el tratamiento de la presión arterial. De hecho se debe hacer hincapié en las unidades de medicina familiar que la dualidad diabetes-hipertensión es un complejo funcional que tiene sus características propias las cuales tienen una fisiopatología aún en estudio y un tratamiento dirigido a prevenir consecuencias fatales que repercuten sobre nuestros pacientes y sobre en nuestra institución.

Dado el tiempo que llevará el presente estudio, dejo abierta la posibilidad de que se pueda valorar la existencia o nó de neuropatía autonómica cardíaca, puesto que a pesar de contar con los factores de riesgo ya citados, que cuentan con más de una década de diagnóstico, no han presentado ningún evento cardiovascular y considero que ésta tiene un gran peso en la incidencia de infarto al miocardio en estos pacientes.

Se debe incidir a nivel médico, sino también a nivel nacional brindándonos a los médicos información acerca de las características de esta patología sobre nuestra población, similares a los estudios realizados a nivel nacional en Norteamérica, puesto que aún los problemas cardiovasculares, así como la diabetes ocupan los primeros lugares de mortalidad en nuestro país. <sup>(3)</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CONCLUSIONES**

**En conclusión y en base a los resultados de la primera cohorte tenemos que:**

- 1.-No hay diferencia en ambos grupos en la disminución del riesgo cardiovascular.**
- 2.-La adición de nifedipina al tratamiento antihipertensivo no muestra disminución en la incidencia del infarto agudo del miocardio.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **ANEXOS**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Con base en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, artículo 71, fracción II de la investigación en salud, y en la Declaración de Helsinki revisada por la 29ª asamblea médica mundial de Tokio Japón en 1975, extendiendo la presente:

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Extendida el día \_\_\_\_\_ en la unidad de medicina familiar número 28, para participar en el estudio de una cohorte experimental denominada;

### **“EFECTO DEL TRATAMIENTO CON NIFEDIPINA SOBRE EL RIESGO DE APARICIÓN DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES QUE PADECEN DIABETES MELLITUS E HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NUMERO 28, ESTUDIO DE UNA COHORTE EXPERIMENTAL”**

Cuyo número de registro definitivo en el comité de investigación médica es 2001-721-0026, cuyo objetivo es disminuir la frecuencia de presentación de cardiopatía isquémica, para lo cual **ACEPTO** en forma libre y sin presión de cualquier índole realizarme un electrocardiograma y un perfil de lípidos previo al estudio para posteriormente iniciar la administración del medicamento denominado con nombre genérico nifedipina, iniciando con una dosis de 5mg vía oral por las noches durante un periodo de 1 año.

Se me dio a conocer los efectos adversos que se presentan tras la administración del fármaco, así como los beneficios que presenta, con la aclaración y garantía de que me puedo retirar de la investigación en cualquier momento que lo decida independientemente del tiempo que lleve el estudio y en su caso reservandomen los motivos, por lo que firmo al calze de lo mencionado sin cualquier tipo de presión y con deseos de participar en el estudio.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL PACIENTE

\_\_\_\_\_  
FIRMA

\_\_\_\_\_  
NOMBRE DEL FAMILIAR  
O REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
FIRMA

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### CRONOGRAMA

<b>FECHA</b>	<b>ACTIVIDAD</b>	<b>OBSERVACIONES</b>
Julio - Septiembre 2001	Realización del protocolo de investigación y su registro	Se registra ante el comité de investigación médica
Octubre 2001	Captación de pacientes	Se realiza en la U.M.F. 28
Noviembre 2001	Captación de pacientes	Se realiza en la U.M.F. 28
Diciembre 2001	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Enero 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Febrero 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Marzo 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Abril 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Mayo 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Junio 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Julio 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Agosto 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Septiembre 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Octubre 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Noviembre 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Diciembre 2002	Seguimiento mensual	Se realiza en la U.M.F. 28
Enero 2003	Registro de la primera cohorte	Realización de pruebas estadísticas y cálculo del riesgo cardiovascular

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-WHO-ISH Hipertensión Guidelines Comitte 1999. World Health Organization International Society of Hipertensión Guidelines for the management of hypertension. *J. Hypertension* 1999; 17 : 151-185.
- 2.- Pacheco, Parrot, Raskin. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* jan 2002; 25 (1):134-147.
- 3.- Estadísticas Vitales de Salud. [www.ssa.gob.mx](http://www.ssa.gob.mx).
- 4.- Mortalidad en México. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática/Secretaría de Salud. Salud Pública de México. Nov.Dic 2001; 44(6):560-578.
- 5.- Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial. Subsecretaría de Prevención y Control de enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación, 5 Abril 2000. [www.cddhcu.gob.mx/leyinfo/142/](http://www.cddhcu.gob.mx/leyinfo/142/)
- 6.- Cruz Corchado Maricela. Panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en México. Archivos de Cardiología de México. Enero-Marzo 2001; 71(1): s192-s197.
- 7.-Moreno Altamirano Laura. Epidemiología y Diabetes. Revista de la Facultad de Medicina UNAM. Enero-Febrero 2001; 44(1):35-37.
- 8.- Velázquez, Lara, Tusie, et al. Prevención primaria de la diabetes: una necesidad para el siglo XXI. Medicina Interna de México. Enero-Febrero 2001;17(1):24-35
- 9.- The Sixth Report of The Joint Nacional Comité on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
- 10.-Jiang, Suma, Kirista. Passive smoking and tehe risk of coronary heart disease- A Meta Analysis of Epidemiologic Estudios. *New England Journal of Medicine.* Mar 1999; 340(25):920-926.
- 11.-Salazar Weil Eduardo. Correlación de alteraciones en el metabolismo de los lípidos en pacientes con diabetes mellitus 2, obesidad e hipertensión. *Med Int Méx* 2000; 16(3): 120-2.
- 12.-Yanovsky Susan, Yanovsky Jack. Obesity. *New England Journal of Medicine.* Febrero 2002; 346 (8): 591- 602.
- 13.-González Avila, Fajardo Rodríguez, Bello Villalobos. Identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y obesidad en adultos. *Nutrición Clínica.* 1999;2 (1): 26-30.
- 14.-García Barreto David. Hipertensión Arterial. Fondo de cultura económica. 2000, México D.F., primera edición.
- 15.-Fahey TP Peters T.J. What constitutes controlled hypertension? patient based comparison of hypertension guidelines. *Br Med Journal* 1996; 313: 43-6
- 16.-Islas Andrade Sergio A. Diabetes Mellitus. Enfoques fisiopatológicos modernos para una epidemia mundial. *Medicina Interna de México.* 2001; 17 (3): 163-8.
- 17.-Yoshinari, Wakisaka, Nakamura. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* Oct 2000; 24 (10): 1783-1786.
- 18.-Gerritsen, Dekker, Ten. Impaired Autonomic function is associated with increased mortality, especially subjects with diabetes , hypertension, or a history of cardiovascular disease: The HOORN Study. *Diabetes Care.* Oct 2001; 24(10): 1793-1798.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 19.-Asociación Latinoamericana de Diabetes A.L.A.D.  
WWW.FEDERACIONLATINOAMERICANADEDIABETES.COM
- 20.-Remes Troche, Meza Junco, et al. Mecanismos de daño tisular causado por hiperglucemia, modelos actuales. Medicina Interna de México 2002; 18 (4): 184-94.
- 21.-Bloomgarden Zachary T. Diabetes and hypertension. Diabetes Care. Septiembre 2001; 4 (9): 1679-1684.
- 22.-Boletín Informativo, Comité de Epidemiología y prevención.  
WWW.FEDERACIONLATINOAMERICANADEDIABETES.COM
- 23.-Todd W, Gress , Nieto, Shahar. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 2000; 342(13): 905-12
- 24.-Campo,Segura, Ruliope. Estrategias en el tratamiento de la hipertension arterial para prevenir el desarrollo deinsuficiencia renal. Hipertensión. Ed. Española. 2002; 19(3): 121-8.
- 25.-B.Maceira, L.Perez, M. Lozada. Tratamiento de la hipertensión en el diabético, de la predica a la cruda realidad. Nefrologia. 2001; 23 (3): 39-45.
- 26.-Bibliomed.
- 27.-Rubio Guerra, Lozano, et al. Manejo de la hipertension arterial en pacientes con diabetes mellitus, la evidencia a raiz de los grandes ensayos clinicos. Med Int Méx. 2002; 18 (4) : 195-9
- 28.-Rivera José, Romero Manuel. Enfermedad coronaria y diabetes mellitus. Revista Médica del IMSS. 2000; 38 (1): 17-22
- 29.-Sowers, Epstein, et al. Diabetes , Hipertensión, and cardiovascular Disease, An Update. Hypertension. Abril 2001 37 ;1053-1059.
- 30.-American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care. Jan 2002; 25(1):s33-s49.
- 31.-Duluth. Women with diabetes at high risk for cardiovascular disease. Geriatrics. Feb 2002; 59 (2): 59-63.
- 32.-Mc Farlane, Jacober. Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban academic medical centers. Diabetes Care. Apr 2002; 25 (4): 718-723.
- 33.-Tammy Egger. Is ACE inhibitor the best first line agent for diabetes with hypertension? Diabetes Care. Aug 2002; 25 (8): 1488-94
- 34.-Brown, David, Wayne, et al. Left Ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. American Heart Journal. Dec 2000; 140 (6): 848-856.
- 35.-Wilson , Agostino. Prediction of coronary disease using the risk factor categories. Circulation. May 1998; 97 : 1837-1847
- 36.-Castellano C, et al. Electrocardiografía clínica. España, Hartcourt, 2000, p 44-56.
- 37.-Joao Felicio, Ferreira, Moisés, et al. Efecto de la glucosa sérica sobre la masa del ventriculo izquierdo en pacientes con hipertension y diabetes mellitus de tipo 2. American Journal of Hypertensión. 2001; 13: 1149-54.
- 38.-Grossman E, Shemesh, et al. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. Arch Int Med. 1992; 152: 1001-1004.
- 39.-Martinez Jesús, Réding G. Estratificación del riesgo coronario. Archivos de cardiología de México.Enero-Marzo 2002; (72) : s130-s134

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

- 40.-Gavras I. The calcium channel antagonist controversy. *American Family Physician*. April 1998. [www.aafp.org/afp/198040lap/edit.html](http://www.aafp.org/afp/198040lap/edit.html)
- 41.-Motro M., Shemesh. Calcium channel blocker nifedipine slows progression of coronary calcification in hypertensive patients compared with diuretics. *Hypertension*. 2001; 37: 1410-1413.
- 42.-Zepeda Toledo G. Calcioantagonistas en hipertensión. *Revisiones bibliográficas para el médico general*. Junio 2001; 6(4):25-29.
- 43.-Materson B.J. Calcium channel blockers : Is time to split the lump?. *American Journal of Hypertension*. 1995; 8 325-330.
- 44.-Straka R, Swanson. Calcium channel Antagonist: Morbidity and Mortality – What is the evidence *American Family Physician*. April 1998. [www.aafp.org/afp/98040lap/straka.html](http://www.aafp.org/afp/98040lap/straka.html).
- 45.-Opie L. H., Gersh B. J. *Fármacos en cardiología*. México, Mc Graw Hill 2002 5ta edición, p 65-104.
- 46.-Darell R. A., Janice B. S. Calcium-antagonists drugs. *New England Journal of Medicine*. Noviembre 4, 1999;341(19): 14447-1456.
- 47.-Katzung, et al. *Farmacología básica y clínica*. México, Manual moderno 1999, 7ma edición p 224-229.
- 48.-Ponce M. H., Castañeda H.G., et al. Nifedipina, farmacocinética y adecuado uso terapéutico. *Rev Med IMSS*. 1999;37(1):47-58
- 49.-Alcocer Luis. Importancia farmacocinética de los antagonistas del calcio para la seguridad del tratamiento de pacientes hipertensos. *Cardiology in review*. sept 2001: 12-14.
- 50.-Gong L, Zhang, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertension*; 14: 1237-1245
- 51.-Tratamiento Optimo de la Hipertensión (HOT). *Lancet* 1998; 351: 1755-62
- 52.-Tuomiletho J, et al. Effects of calciumchannel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *New England J Med* 1999; 340-677.
- 53.-Grossman E, et al. High blood pressure and diabetes mellitus, Are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med* 2000; 160: 2447-2452.
- 54.-Estacio RO, Jeffers B.W., et al. Efecto del nisoldipino en comparación con el enalapril en los hallazgos cardiovasculares de los pacientes con hipertensión y diabetes no insulinoindependientes. *New Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
- 55.-Phaor, Psaty, et al. Health outcomes with calcium antagonists compared with other first line antihypertensive therapies a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000; 356 (9246): 1949-1954.
- 56.-Jollis J.G. , Simpson, et al. Bloqueadores de os canales de calcio y mortalidad en pacientes ancianos con infarto al miocardio. *Arch Intern Med* 1999;159:2341-2348.
- 57.-Brown M.J., Palmer, et al. Morbidity and Mortality in patients randomized to double blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366-372.
- 58.-Psaty B.M., et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-25.
- 59.-Furberg C.D., Meyer, et al. Nifedipine. Dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

- 60.-Cooper, Johnson. Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. JAMA. June 28 2000; 283(24):3177-3181.
- 61.-Ramiro H., Curiel O., et al. Diabetes mellitus. Actualidades de Medicina Interna. 1999;9(4): 50-59.
- 62.-Areán Martínez, Dorantes J. Infarto agudo del miocardio. Manual de terapéutica médica INNSZ. México, Mc Graw-Hill. 4ta edición, 2000 México DF, 66-87.
- 63.-Morris, Francis, Brady et al. Acute myocardial infarction. Brit Med J. Apr 6 , 2002; 324(7341):831-834.
- 64.-Morris, Francis, et al. Acute myocardial infarction part I. British Medical Journal. Abril 2002; 324(7341): 831-834.
- 65.-Alpizar M, Pizafía J, et al. La diabetes mellitus en el adulto mayor. Revista Médica del IMSS 1999; 37 (2) :117-125.
- 66.-Maceira B, et al. Tratamiento de la hipertensión arterial en el diabético. De la predica a la cruda realidad. NEFROLOGIA. Vol XXI, suplemento 3, 2001, 39-45.
- 67.-Martínez A, Fernández C, et al. Neuropatía diabética. Rev Hosp Gral M Gea González vol 5, No 1 y 2, enero-marzo 2002, 7-23.
- 68.-Dick, Thomas. Neuropatía diabética. Mc Graw -Hill. Segunda edición, 1999.
- 69.-Zhang R, Reisin E. Obesidad-hipertensión: efectos sobre los sistemas cardiovascular y renal. American Journal Hipertensión (edición española) 2001; 3: 150-156.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN