

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina
Programa de Doctorado de Biomedicina,
Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud



Tesis Doctoral

**Nuevos aspectos pronósticos
y terapéuticos de la cardiopatía isquémica
en pacientes diabéticos**

Autora:

María Mercedes Millán Gómez

Directores:

**Dr. Luis Miguel Pérez Belmonte
Dr. José Manuel García Pinilla
Dr. Manuel Macías González**

Tutor:

Dr. Manuel Francisco Jiménez Navarro

Málaga, 2018





UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud

Nuevos aspectos pronósticos y terapéuticos de la cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos

TESIS DOCTORAL

Directores

Dr. Luis Miguel Pérez Belmonte

Dr. José Manuel García Pinilla

Dr. Manuel Macías González

Tutor

Dr. Manuel Francisco Jiménez Navarro

Doctorando


María Mercedes Millán Gómez

Málaga, 2018



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Mercedes Millán Gómez

 <https://orcid.org/0000-0002-4968-7160>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

DR. LUIS MIGUEL PÉREZ BELMONTE,

DR. JOSÉ MANUEL GARCÍA PINILLA,

DR. MANUEL MACÍAS GONZÁLEZ,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado: “Nuevos aspectos pronósticos y terapéuticos de la cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos”, ha sido realizado por María Mercedes Millán Gómez (DNI 53369716-X) y reúne las condiciones de originalidad, metodología y rigor científico necesarios para optar al título de doctor.

DR. LUIS MIGUEL PÉREZ BELMONTE

DR. JOSÉ MANUEL GARCÍA PINILLA

DR. MANUEL MACÍAS GONZÁLEZ

Memoria presentada para optar al título de Doctor.

Fdo. María Mercedes Millán Gómez.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento y gratitud a todas las personas que de alguna forma han contribuido en este trabajo de Tesis Doctoral.

En primer lugar, a mi tutor, el **Profesor Manuel Francisco Jiménez Navarro**, por iniciarme en el mundo de la investigación. Por la confianza depositada en mí. Por saber orientarme, pero sobre todo por la motivación y apoyo recibido.

A mis directores el **Doctor Luis Miguel Pérez Belmonte**, el **Doctor José Manuel García Pinilla** y el **Doctor Manuel Macías González**, por el seguimiento y la supervisión de este proyecto. Gracias por enriquecerme humanamente con vuestro esfuerzo y estímulo.

A la **Unidad de Gestión Clínica del Corazón** del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, por su implicación y colaboración en el proyecto.

A mis compañeros del **IBIMA** del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, por permitirme aprender de ellos diariamente.

A **mis amigos**, por su cariño y amistad desinteresada.

A los que a pesar de la distancia, estáis siempre en los buenos y malos momentos para escuchar y dar un consejo.

A **mi familia**, lo mejor que tenemos.

A **mis padres**, a ellos se lo debo todo. Por su amor incondicional. Por ser mis maestros en la vida. Porque con vuestro ejemplo constante, me habéis inculcado desde la infancia la importancia del esfuerzo y la perseverancia en el trabajo diario, a no decaer en el intento y a ser responsable, dando lo mejor de mí misma.

A **mi compañero** de viaje, Pedro.

A los que ya no están, pero me vieron crecer y han dejado huella imborrable en mi memoria.

“Los que aseguran que es imposible no deberían interrumpir a los que estamos intentándolo.”

Thomas Alva Edison

ÍNDICE

1.	Introducción a la Cardiopatía Isquémica	1
1.1	Factores de riesgo cardiovasculares	1
1.2	Factores de riesgo asociados a aterosclerosis en la práctica clínica habitual	2
1.3	Diagnóstico de la Cardiopatía Isquémica	5
1.4	Clasificación y tratamiento de la Cardiopatía Isquémica	7
1.5	Angina Estable	7
1.6	Síndrome Coronario Agudo	8
1.7	Indicación de la revascularización de la Cardiopatía Isquémica crónica	9
2.	La Cardiopatía Isquémica en pacientes con diabetes mellitus	13
2.1	Diabetes Mellitus y riesgo de enfermedad coronaria	13
2.2	Tratamiento farmacológico del paciente diabético sin enfermedad cardiovascular. Prevención primaria. Control de la glucemia	14
2.3	Historia natural de la enfermedad coronaria en la Diabetes Mellitus y sus implicaciones pronósticas. Enfermedad coronaria y Diabetes Mellitus tipo 2	14
2.4	Pronóstico y tratamiento del Síndrome Coronario Agudo en pacientes diabéticos. Mayor proporción de isquemia silente	15
2.5	Peor pronóstico del Síndrome Coronario Agudo	16
2.6	Recomendaciones para mejorar el pronóstico de la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos. Control de factores asociados al riesgo cardiovascular en el paciente diabético	18
2.6.1	Hipertensión	18
2.6.2	Dislipemia	19
2.6.3	Tabaco	20
2.7	Estilos de vida saludable (ejercicio físico, control del sobrepeso y dieta)	20
2.8	Control de la glucemia y de la resistencia a la insulina	21
2.9	Tratamiento con antiagregantes plaquetarias	21
2.10	Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II	21
2.11	Tratamiento con bloqueadores beta	22

3.	Alteraciones neurológicas y neurocognitivas tras la cirugía cardíaca	23
3.1	Alteraciones neurológicas y neurocognitivas tras la cirugía cardíaca	23
3.2	Accidentes cerebro-vasculares isquémicos	24
3.3	Delirium y disfunción cognitiva postoperatorias	26
3.3.1	Definición	26
3.3.2	Fisiopatología	27
3.4	Mecanismos y factores de riesgo	31
3.5	Curso clínico y clasificación	34
3.6	Diagnóstico y evaluación	35
3.7	Tratamiento	37
3.8	Prevención	37
4.	Hipótesis y objetivos	43
4.1	Hipótesis	43
4.2	Artículos propuestos	43
4.3	Objetivos	43
5.	Pacientes y Métodos	45
5.1	Pacientes	45
5.2	Análisis estadístico	45
6.	Resultados	47
6.1	Impacto de la revascularización coronaria percutánea de lesiones coronarias graves en ramas secundarias	51
6.2	Estudio a largo plazo del deterioro cognitivo en la cirugía cardíaca con y sin bomba: factores de riesgo involucrados	63
6.3	Sobreexpresión de receptores Scavenger e infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico de pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes	69
6.4	Uso de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 en la práctica clínica real en una planta de medicina	97
7.	Discusión	115
7.1	Impacto de la revascularización coronaria percutánea de lesiones coronarias graves en ramas secundarias	115
7.2	Estudio a largo plazo del deterioro cognitivo en la cirugía cardíaca con y sin bomba: factores de riesgo involucrados	117

7.3 Sobreexpresión de receptores Scavenger e infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico de pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes	118
7.4 Uso de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 en la práctica clínica real en una planta de medicina	119
8. Conclusiones	121
8.1 Impacto de la revascularización coronaria percutánea de lesiones coronarias graves en ramas secundarias	121
8.2 Estudio a largo plazo del deterioro cognitivo en la cirugía cardíaca con y sin bomba: factores de riesgo involucrados	123
8.3 Sobreexpresión de receptores Scavenger e infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico de pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes	124
8.4 Uso de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 en la práctica clínica real en una planta de medicina	124
9. Anexo: Uso de estatinas de alta potencia tras revascularización percutánea	127
10. Bibliografía	131

ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebro-vascular

AE: Angina estable

AI: Angina inestable

CI: Cardiopatía isquémica

DM: Diabetes mellitus

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DT: Deterioro cognitivo

DTP: Deterioro cognitivo postoperatorio

FRC: Factores de riesgo cardiovascular

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

IECA: Inhibidor enzima convertidora de angiotensina

O₂: Oxígeno

SCA: Síndrome coronario agudo

1. Introducción a la Cardiopatía Isquémica.

La cardiopatía isquémica (CI) es la enfermedad cuyo origen radica en la incapacidad de las arterias coronarias para suministrar el oxígeno (O₂) necesario al músculo cardíaco. La causa más frecuente de la alteración de las arterias coronarias es la aterosclerosis, un proceso lento de formación de colágeno y acumulación de lípidos y células inflamatorias que forman placas de ateromas.

Estas placas provocan la estenosis de las arterias coronarias disminuyendo así el flujo de sangre que la arteria puede transportar al miocardio. Comienza cuando ciertos factores lesionan o causan daño a las capas internas de las arterias coronarias. Estos factores son principalmente: el tabaco, la dislipemia, la hipertensión arterial (HTA), la edad y la diabetes mellitus (DM); por ello, son denominados factores de riesgo cardiovascular (FRC) (Gabriel et al., 2008).

1.1 Factores de riesgo cardiovascular.

Los FRC son un conjunto de variables relacionadas con el riesgo de sufrir eventos arterioscleróticos (Harrison et al., 2002). Representan una serie de circunstancias que se asocian con la mayor aparición de la enfermedad cardiovascular (Suárez et al., 2007).

Aún cuando se han descrito más de 200 factores de riesgo, generalmente se consideran sólo una serie de ellos en la práctica clínica habitual (Suárez et al., 2007). Un hecho importante es la frecuente agrupación y coexistencia de diversos factores de riesgo, cuya coincidencia, en términos de riesgo, es aditiva, multiplicando el riesgo de manera exponencial, lo que justifica la necesidad de un abordaje integral (Suárez et al., 2007).

En la actualidad, según las Guías de Práctica Clínica los principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular se relacionan con los malos hábitos de vida, frecuentes en la población desarrollada, como son el sedentarismo y la comida rica en grasas (Perk et al., 2012).

Fue gracias al Framingham Heart Study cuando comenzó a realizarse el estudio sistemático de los factores de riesgo en el ser humano, en la primera mitad del siglo XX. El objetivo del mismo era la identificación de los factores o características comunes que contribuían al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, mediante el seguimiento a largo plazo de un gran número de individuos, grande desde la perspectiva de los años cuarenta. En el momento de su incorporación al estudio estos individuos no habían manifestado evidencia clínica de la enfermedad. Inicialmente se reclutaron 5209 varones y mujeres con edades comprendidas

entre los 30 y 62 años, residentes en Framingham, Massachussets. En 1971, el estudio se enriqueció con la adición de una segunda generación, consistente en 5124 descendientes de la primera generación y sus cónyuges.

1.2 Factores de riesgo asociados a aterosclerosis en la práctica clínica habitual.

-Factores de riesgo mayores e independientes

Tabaquismo

HTA

Concentraciones elevadas de colesterol total y LDL

Concentraciones bajas de HDL

DM

Edad

-Factores de riesgo condicionales

Hipertrigliceridemia

Lipoproteínas de baja densidad pequeñas

Hiperhomocisteinemia

Lipoproteína(a) elevada

Aumento de factores protrombóticos (fibrinógeno)

Marcadores inflamatorios (proteína C reactiva)

-Factores de riesgo predisponentes

Obesidad

Obesidad abdominal

Inactividad física

Historia familiar de enfermedad coronaria prematura

Características étnicas

Factores psicosociales

Durante más de 50 años, el Estudio de Framingham ha contribuido a la identificación de los mayores factores de riesgo cardiovascular, tales como la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes y el sedentarismo, así como más recientemente los niveles sanguíneos de triglicéridos, de las HDL, de la lipoproteína (a), de los remanentes de lipoproteínas, de las subfracciones de HDL y LDL y la hiperhomocisteinemia (William et al., 1972) (Ordovas et al., 2001). Estudios similares observacionales llevados a cabo en Estados Unidos y otros países aportaron pruebas independientes que respaldaban la idea de “factores de riesgo” relativos a la enfermedad vascular.

El Seven Countries Study (Keys et al., 1984) (Verschuren et al., 1995) fue un estudio longitudinal cuyo objetivo se basó en comparar la relación entre el colesterol total en suero y la mortalidad a largo plazo de la enfermedad coronaria en diferentes culturas. Así, midieron el colesterol basal en 12467 hombres entre 40 y 59 años en 16 cohortes localizadas en 7 países diferentes: cinco países europeos, Estados Unidos y Japón. Observaron que en todos los países, el colesterol se relaciona de forma lineal con las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria, y el aumento relativo de las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria es el mismo para un aumento del colesterol determinado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la edad de los participantes en los estudios no superaba los 60 años (Verschuren et al., 1995) (Ordovas et al., 2001) (Van den Hoogen., 2000).

The Cardiovascular Health Study (Pearte et al., 2006) (Fried et al., 1991) es un amplio estudio observacional longitudinal, sobre enfermedad coronaria e ictus en sujetos mayores de 65 años que estaban libres de enfermedad al iniciar el estudio. El principal objetivo de este estudio fue identificar factores relacionados con la incidencia y el pronóstico de la enfermedad coronaria y cerebrovascular. Se diseñó para determinar la importancia de los factores de riesgo cardiovasculares convencionales en adultos mayores de 65 años, e identificar nuevos factores de riesgo en este grupo de edad, especialmente los que pueden ser protectores o modificables. Se reclutaron 5888 hombres y mujeres en un diseño de base poblacional. Las evaluaciones médicas y de laboratorio se realizaron para identificar la presencia y severidad de los factores de riesgos tales como la hipertensión, hipercolesterolemia e intolerancia a la glucosa; la

enfermedad subclínica como la arterioesclerosis de la carótida, la hipertrofia del ventrículo izquierdo o la isquemia transitoria. Estos análisis permitieron evaluar factores de riesgo en adultos mayores de 65 años, particularmente en grupos infra representados en estudios epidemiológicos previos tales como las mujeres o los muy ancianos.

Una importante aportación al conocimiento de los FRC la representa el estudio INTERHEART (Yosuf et al., 2004). Según dicho estudio, el tabaco, el aumento del cociente Apo B/ Apo A1, la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad abdominal, los factores psicosociales, el bajo consumo de frutas y verduras, el alcohol y la ausencia de una actividad física regular, explican la mayor parte del riesgo de sufrir un IAM (Infarto Agudo de Miocardio) a nivel mundial. De entre ellos, el tabaco y la dislipemia representan la mayor parte del riesgo atribuible poblacional.

En nuestro medio destacan varios estudios sobre factores de riesgo, como el estudio Manresa, un estudio prospectivo que se inició en 1968, y que mantiene cierto paralelismo en lo que se refiere al diseño y objetivos del estudio con el Framingham Heart Study. Sin embargo, en el estudio de Manresa (Abadal et al., 2001), la cohorte reclutada fue muy específica, centrada en 1059 varones sanos (o asintomáticos), en el momento de la inclusión en el estudio, con edades comprendidas entre 30 y 59 años. Se observó que en esta cohorte, con tasas relativamente bajas de incidencia y mortalidad coronaria, el consumo de cigarrillos y el valor de colesterol plasmático iniciales se asociaron de manera independiente con la enfermedad coronaria. Y esta relación se mantuvo durante los 28 años de seguimiento.

Debemos tener presente que la expresión de CI no es un sinónimo de cardiopatía aterosclerótica; se refiere a una afección que puede ser debida a otras alteraciones anatomopatológicas de las arterias coronarias. No obstante, la aterosclerosis representa con mucho su causa más frecuente, además de ser la más importante desde el punto de vista de las medidas sanitarias de prevención y tratamiento (Informe de comité de expertos, Ginebra, 1962).

La CI suele presentarse inicialmente mediante la angina.

La angina se produce cuando el músculo no recibe suficiente sangre rica en O₂. Su comienzo se percibe como un dolor opresivo, generalmente centro-torácico, que puede irradiarse a brazos, cuello, mandíbula o espalda. Ésta suele empeorar con la actividad y mejorar o desaparecer en el reposo.

Los papiros egipcios del año 2600 A.c. ya reflejaban que los pacientes con dolor torácico agudo tenían elevado riesgo de fallecer. En nuestra época, las enfermedades coronarias (EC) son uno

de los principales problemas de salud. Dentro de estas EC, la CI causa más muertes y discapacidad que cualquier otra y tiene un elevado costo monetario en los países desarrollados.

El aumento progresivo en los FRC hace que se esperen cada vez tasas mayores de pacientes afectados por esta enfermedad (WHO, 2004).

En las últimas décadas, también se han generado importantes avances en el tratamiento de la CI (The Angiographic Investigators, 1993; Huber et al., 1996), sin embargo, la CI sigue constituyendo la primera causa de muerte e invalidez en los países occidentales.

A pesar de la emergencia de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular, los principales FRC siguen siendo los mismos identificados hace varias décadas. En España, tres estudios de cohortes han demostrado estas asociaciones (Tomas-Abadal et al., 2001; Gutiérrez-Fuentes et al., 2000; Marín et al., 2006).

En la actualidad, la cuantificación de la magnitud de las ECV y sus principales FRC constituye un aspecto fundamental para comprender la dimensión de este problema a escala poblacional y para una planificación científica de los recursos sanitarios (Marmot & Elliot, 2005; Ferreira, 2014). Se estima que cada año aumenta en 1,5% el número de casos de angina e IAM que ingresa en los hospitales españoles, en gran medida debido al envejecimiento de la población; es decir, cada año aumenta en unas 2.000 personas el número de personas ingresadas por IAM y angina.

1.3 Diagnóstico de la Cardiopatía Isquémica.

Hoy en día se emplea el término Síndrome Coronario Agudo (SCA) para designar a las fases agudas de la CI. El SCA describe el espectro de manifestaciones clínicas que aparecen después de la rotura de la placa arterial coronaria, complicada con trombosis, embolia y grados variables de reducción de la perfusión miocárdica.

Sus manifestaciones clínicas dependen de la extensión y la gravedad de la isquemia miocárdica (Braunwald, 2004).

El diagnóstico de la CI, tanto Angina como SCA se realiza por tres elementos básicos: la anamnesis, la exploración física y el electrocardiograma (ECG) (Solla et al., 2011).

Dentro de la anamnesis hallaremos un dolor anginoso típico por localización, tipo dolor, irradiación y duración siendo opresivo, como un peso o quemazón, que no se modifica a la presión, respiración o movimientos. Puede estar acompañado de cortejo vegetativo como

náuseas, vómitos, fatiga, debilidad o sudoración. Es de localización retroesternal o precordial pudiendo irradiarse al borde cubital de los brazos, cuello, mandíbula o región interescapular.

La duración suele variar (menos de diez minutos para la angina estable (AE)) y ser más prolongado para el SCA. Suele haber unos factores desencadenantes como los esfuerzos, el estrés emocional o los ambientes fríos y unos factores atenuantes como el reposo y la administración de vasodilatadores como la nitroglicerina sublingual.

Dentro de la exploración física, es importante descartar otros trastornos cardíacos no isquémicos como la disección de aorta, la pericarditis o valvulopatías, así como otros procesos no cardíacos como el neumotórax o un tromboembolismo pulmonar mediante:

-Medición de constantes vitales: Tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación O₂.

-Inspección del paciente en busca de sudoración, ingurgitación venosa yugular y/o postura antiálgica.

-Auscultación cardíaca: Irregularidad del ritmo, alteración de la frecuencia cardíaca, presencia de 3º o 4º tono.

-Auscultación pulmonar: Alteración frecuencia respiratoria, ausencia o presencia de crepitantes.

El ECG debe realizarse en los primeros 10 minutos para valorar posibles alteraciones electrocardiográficas. Hay que tener en cuenta que un ECG en reposo no excluye el diagnóstico si el paciente presenta o ha presentado sintomatología sugestiva de isquemia.

Para el diagnóstico de la necrosis miocárdica, la sintomatología clínica y los hallazgos electrocardiográficos son importantes, pero en numerosas ocasiones el diagnóstico de certeza se basa en los resultados del análisis de marcadores biológicos de la misma.

Hasta hace poco, la medida de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica se limitaba a la valoración de la actividad catalítica de la creatinasa total (CK) o la de su isoenzima más cardioespecífica, la creatinasa MB (CK-MB). Sin embargo, ninguno de estos dos marcadores clásicos satisface de manera completa la especificidad diagnóstica que las nuevas necesidades clínicas han ido requiriendo con el tiempo. Para resolver esta problemática hallamos las troponinas, más concretamente la troponina T (TnT); las cuales, constituye el pilar diagnóstico sobre el que se apoya la gestión clínica, la estratificación del riesgo y el tratamiento de muchas CI.

1.4 Clasificación y tratamiento de la Cardiopatía Isquémica.

La CI se puede clasificar en dos grandes bloques: AE o de esfuerzo y el SCA que a su vez se clasifican en Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) o en el ECG o sin elevación del ST (SCASEST) (Diez-Campero, 2008). Esta clasificación no es meramente semántica, sino que separa tipos de enfermos con manejo terapéutico absolutamente diferente desde su llegada al Servicio de Urgencias (SU).

La AE no representa una situación de urgencia; aspecto que diferencia del SCA, el cual, representa una emergencia médica puesto que la mayoría de los pacientes sin tratamiento pueden evolucionar a un IAM sin onda Q y excepcionalmente a infarto transmural o con onda Q.

Debemos tener presente que en ocasiones puede existir angina, e incluso daño miocárdico asociado, cuya etiología sea debido a un aumento de la demanda de O₂ generado por causas como son la estenosis aórtica, la arritmia supraventricular rápida, la miocardiopatía hipertrófica etc.

También puede darse un menor aporte de O₂ en otras situaciones como en el caso de anemia (Diez-Campero, 2008).

1.5 Angina Estable.

AE: se expresa mediante dolor torácico causado por el flujo deficiente de sangre al miocardio a través de los vasos coronarios. Angina de esfuerzo en la que no ha habido cambios en su patrón de presentación en el último mes. Para su clasificación se utiliza la escala Canadian Cardiovascular Society (CCS) que reconoce cuatro grados (Diez-Campelo, 2008).

Según el nivel de afectación se divide en 4 grados:

-Grado I: La actividad física ordinaria no produce angina, es consecuencia de ejercicio extenuante.

-Grado II: Limitación de la actividad ordinaria. La angina se presenta al andar o subir escaleras rápidamente, subir cuestas o con ejercicio después de las comidas.

-Grado III: Limitaciones en actividad ordinaria.

-Grado IV: Aparece angina ante cualquier actividad física.

1.6 Síndrome Coronario Agudo.

SCA: es una enfermedad grave que ocurre como consecuencia de la obstrucción de una arteria coronaria, generalmente causada por la presencia de un trombo.

La consecuencia final de la obstrucción de la arteria es la necrosis del territorio que irriga la arterial obstruida. Por tanto, la importancia del SCA dependerá de la cantidad de músculo cardiaco que se pierda.

El SCA suele ser un evento inesperado que se puede presentar en personas sanas, aunque generalmente es más frecuente en personas que tienen FRC y/o en enfermos que ya han padecido otra manifestación de CI como anginas o angores.

El SCA se manifiesta por un dolor en el pecho de similares características a la angina, pero mantenido durante más de 20 minutos. Puede ir acompañado de síntomas vegetativos como fatiga, sudor frío, mareo o angustia. Va asociado con frecuencia a una sensación de gravedad, tanto por la percepción del propio enfermo, como por las respuestas urgentes que habitualmente provoca en el entorno sanitario que lo atiende. La ausencia de esta sensación no excluye de su presencia. Puede ocurrir en reposo y no remite espontáneamente.

La necrosis del territorio que se queda sin riego sanguíneo es progresiva. El daño se incrementa con el tiempo y, una vez muere la porción de músculo cardiaco, es imposible recuperar su función.

Sin embargo, el daño si se puede interrumpir si el miocardio vuelve a recibir sangre por medio de procedimientos que permeabilizan la arteria bloqueada.

Por ello, es fundamental que la persona con un SCA llegue al hospital lo antes posible. Lo ideal es que reciba atención en el transcurso de la primera hora desde el inicio de los síntomas. Cuanto antes sea atendido el paciente, mayores posibilidades tiene de evitar daños definitivos.

-SCACEST: también denominado IAM si se presenta una elevación persistente del segmento ST. El ascenso del ST con convexidad superior “en lomo de delfín” refleja una lesión subepicárdica que puede ser debida a la existencia de una placa inestable o a un vasoespasma coronario o también denominada Angina de Prinzmetal (típicamente nocturna, en reposo y en pacientes jóvenes).

-SCASEST: también denominado Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) o Angina Inestable (AI). Se presente cuando no se observa elevación del ST en el ECG pero se produce elevación de los marcadores de daño miocárdico. Puede observarse otras alteraciones

electrocardiográficas como descenso del ST que indicaría una lesión subendocárdica o la inversión de la onda T u onda T negativa y simétrica en todas las derivaciones a excepción de AVR o V1, que indicaría una isquemia subepicárdica.

También podría observarse una onda Q patológica indicadora de necrosis, dato tardío de una lesión prolongada en el tiempo.

1.7 Indicación de revascularización de la Cardiopatía Isquémica Crónica.

Dependiendo de múltiples factores (como los síntomas, la extensión de la isquemia, la complejidad de las lesiones coronarias, la función ventricular, la capacidad funcional y también las comorbilidades), la CI estable puede tratarse con tratamiento médico óptimo solo o en combinación con revascularización mediante angioplastia coronaria percutánea o cirugía coronaria (Bonanad C et al, 2012). La repercusión en el pronóstico que la revascularización coronaria puede suponer frente al tratamiento médico óptimo se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis (Hlatky et al, 2009; Jeremias A et al, 2009; Stergiopoulos K et al, 2012 y Boden WE et al, 2007).

Los resultados apuntan a un papel relevante del tratamiento médico, pues no muestran diferencias significativas frente a la revascularización en mortalidad o eventos cardiovasculares mayores. Un reciente metaanálisis incluye datos provenientes de ocho ensayos aleatorizados en los que se reclutó a más de 7.000 pacientes, con un seguimiento medio de 4,3 años, y se comparó el tratamiento médico óptimo con angioplastia coronaria como terapia inicial en el paciente con CI estable (AE o isquemia en prueba de estrés). Sus resultados indican que la angioplastia con implante de stent no ofrece beneficios significativos respecto al tratamiento médico óptimo para la prevención de muerte, infarto no fatal, nueva revascularización o angina recurrente, aunque es de destacar la escasa utilización de stents farmacoactivos en los estudios incluidos en el metaanálisis (Trikalinos TA et al, 2009).

La indicación de revascularización, por lo tanto, se reserva para mejorar la calidad de vida de los pacientes con síntomas persistentes peses a recibir tratamiento médico óptimo y para mejorar el pronóstico de determinados subgrupos, como pacientes con miocardio viable y disfunción ventricular, isquemia inducible extensa en pruebas de detección de isquemia y anatomía coronaria con gran cantidad de miocardio en riesgo (enfermedad del tronco coronario izquierdo y enfermedad multivaso, sobre todo si está afecto el segmento proximal de la arteria descendente anterior) (Davies RF et al, 1997; Hachamoviich R et al 2003; Shaw LJ et al, 2008).

Los aspectos fundamentales que hay que considerar en cuanto a la decisión de revascularizar a un paciente estable son la angina persistente y la isquemia inducible en las pruebas de detección de isquemia. Un subestudio del ensayo clínico COURAGE que incluyó a poco más de 300 pacientes, en los que la isquemia se evaluó mediante tomografía por emisión de positrones, se documentó una reducción de la extensión de la isquemia inducible con angioplastia percutánea que con tratamiento médico óptimo. Además, en 100 pacientes con isquemia en más del 10% del miocardio, se observó un riesgo menor de muerte o infarto con la revascularización (Shaw LJ et al, 2008).

La elección de la técnica de revascularización, angioplastia o cirugía, depende de múltiples factores. La evidencia para la indicación de angioplastia o cirugía deriva tanto de ensayos clínicos aleatorizados como de registros observacionales. Ahora bien, su extrapolación a la práctica clínica es compleja, puesto que las poblaciones incluidas no son completamente representativas de la práctica clínica habitual, ya que clásicamente se ha excluido a los pacientes ancianos y con comorbilidad significativa, que realmente constituyen un porcentaje importante de los pacientes que ingresan en los servicios de cardiología. Teniendo en cuenta estas limitaciones, que podrían justificar en parte las diferencias entre ambos procedimientos, los registros han demostrado de manera concordante que, en pacientes con enfermedad del tronco común izquierdo o multivaso, la estrategia inicial de cirugía en lugar de angioplastia mejoró un 5% la supervivencia en un periodo de seguimiento de 3-5 años, con una reducción de la necesidad de reintervención de entre 4 y 7 veces (Brener SJ et al, 2004; Hannan EL et al, 2008; Malenka DJ et al, 2005; Smith PK et al, 2006; Dzavik V et al, 2001; Serruys PW et al, 2009; Kappetein AP et al, 2011).

Frente a las poblaciones altamente seleccionadas de los ensayos clínicos realizados anteriormente, el estudio SYNTAX incluyó a pacientes con todo el espectro de extensión de la enfermedad coronaria, incluidos aquellos con enfermedad de tronco común izquierdo o de los tres vasos. Este estudio ha proporcionado información de las decisiones clínicas tomadas con 1.800 paciente asignados aleatoriamente a angioplastia o cirugía. Dado que la angioplastia coronaria no alcanzó los criterios predeterminados de no inferioridad, los autores concluyen en el seguimiento a 1 y 3 años que la cirugía sigue siendo el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad de tres vasos o enfermedad del tronco común izquierdo, aunque las diferencias se debían en gran parte a la necesidad de reintervención, y no a muerte o infarto (Serruys PW et al, 2009). Con base en ese estudio, se construyó un índice angiográfico de complejidad de las lesiones coronarias (SYNTAX score).

Cuando la anatomía de las lesiones coronarias no fue compleja (primer tercil del SYNTAX score), la angioplastia y la cirugía fueron equivalentes. Sin embargo, en los pacientes con complejidad coronaria intermedia o alta (segundo y tercer terciles del SYNTAX score, >22 puntos), la cirugía fue superior.

Una característica común de la mayoría de los estudios es la sistemática exclusión de pacientes con comorbilidades. Por consiguiente, se carece de evidencia para extrapolar recomendaciones a estos pacientes, que además constituyen un subgrupo de alto riesgo de complicaciones. Hay una tendencia generalizada a optar por el tratamiento médico óptimo para el paciente con CI estable y comorbilidades relacionadas. Sin embargo, estos enfermos, en principio de alto riesgo, podrían beneficiarse de la revascularización en mayor medida que los enfermos sin comorbilidades, de menor riesgo. Futuros estudios serán necesarios para aclarar este punto de actual controversia y optimizar el manejo del paciente con CI crónica, comorbilidades y otras condiciones de vulnerabilidad.

2. La cardiopatía isquémica en pacientes con diabetes mellitus.

La incidencia de enfermedades cardiovasculares entre los pacientes con DM es tan alta que actualmente se define como un equivalente de enfermedad cardiovascular. Además, los diabéticos que desarrollan episodios coronarios agudos tienen un riesgo mucho mayor tanto a corto como a largo plazo, por lo que las medidas de prevención primaria y secundaria son de importancia capital en este grupo de población.

Existe una amplia evidencia de que los tratamientos farmacológicos de prevención primaria y secundaria de la CI son mucho más eficaces en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Este artículo revisa las evidencias que hay sobre la utilidad de los tratamientos farmacológicos de prevención cardiovascular en los diabéticos para defender una estrategia agresiva de prevención cardiovascular farmacológica. Todo diabético sin enfermedad cardiovascular conocida debe recibir tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina, estatinas y, en casos de riesgo, aspirina a bajas dosis.

Cuando desarrollan síndromes coronarios agudos, los diabéticos se benefician en mayor grado de un tratamiento antitrombótico intensivo asociado a la aspirina, con clopidogrel o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en los casos sin elevación de ST y con fibrinólisis cuando presentan elevación de ST.

Los diabéticos con enfermedad coronaria, particularmente aquellos con infarto de miocardio previo, deberían ser tratados siempre que no presenten contraindicaciones con aspirina, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y estatinas, independientemente de los niveles de lípidos, la función ventricular izquierda o la presencia de insuficiencia cardíaca (Bueno., 2002).

2.1 Diabetes mellitus y riesgo de enfermedad coronaria.

La principal causa de muerte en los diabéticos es la enfermedad cardiovascular, particularmente la CI. De hecho, el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares que tienen los pacientes con DM es tan elevado que su pronóstico se equipara al de los individuos sin diabetes que previamente han presentado un IAM (Haffner et al., 1998), por lo que ya en muchos ámbitos se considera la diabetes como un equivalente de enfermedad cardiovascular establecida (Grundy et al., 1999; Expert Panel on Detection., 2001). Por este motivo, las intervenciones de prevención primaria en el paciente diabético adquieren una especial importancia, destacando tanto las medidas dirigidas al control del trastorno metabólico de la diabetes, como las orientadas a

controlar los demás factores de riesgo cardiovascular, frecuentemente asociados. Las medidas de prevención primaria deben ser higienicodietéticas (comenzando por el control adecuado de la dieta y del sobrepeso, la realización de ejercicio físico moderado frecuente y la supresión absoluta del consumo de tabaco) (American Diabetes Association Position Statement., 2002; American Diabetes Association., 2002) y farmacológicas. Una vez iniciadas las medidas no farmacológicas, debe valorarse el tratamiento farmacológico para la prevención del desarrollo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes diabéticos.

2.2 Tratamiento farmacológico del paciente diabético sin enfermedad cardiovascular.

Prevención primaria. Control de la glucemia.

Aunque se ha demostrado que el control estricto de la glucemia mejora la enfermedad microvascular, su efecto sobre la enfermedad macrovascular no es tan obvio. Varios estudios de intervención farmacológica no han demostrado un marcado efecto sobre la aparición de episodios cardiovasculares (UK Prospective Diabetes Study., 1998; Diabetes Control and Complications., 1993). En uno de los estudios más importantes, el UKPDS (UK Prospective Diabetes Study., 1998), el tratamiento intensivo de la hiperglucemia con una sulfonilurea o con insulina en 2.729 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) de reciente diagnóstico produjo únicamente una reducción no significativa en la incidencia de IAM (16%; $p=0.052$), que fue más marcada entre los 342 diabéticos obesos que recibieron tratamiento con metformina (39%; $p=0.01$) (UK Prospective Diabetes Study., 1998).

2.3 Historia natural de la enfermedad coronaria en la diabetes mellitus y sus implicaciones pronósticas. Enfermedad coronaria y diabetes mellitus tipo 2.

Los diabéticos tipo 2 representan el 90% de la población diabética y la EC es la causa principal de muerte en estos pacientes. Se ha demostrado de forma consistente que el riesgo relativo de EC en la DM2 en comparación con la población general está aumentando entre 2 y 4 veces. Este incremento del riesgo es mayor en las mujeres, ya que pierden el efecto protector sobre la EC asociado al ciclo hormonal menstrual (Barret-Connor., 1983).

Aunque el grado y la duración de la hiperglucemia son los factores de riesgo principales para las complicaciones microvasculares, en la DM2 no existe una asociación clara entre la extensión y la gravedad de las complicaciones macrovasculares y la duración o la gravedad de las complicaciones de la DM. Algunos estudios indican que la hemoglobina glucosilada puede ser

un factor de riesgo independiente para la EC, sobre todo en mujeres. En la DM2 no se ha determinado si existe un umbral de glucemia que origine la aterogénesis; no obstante, los comités de expertos reconocen como objetivos las concentraciones de glucemia preprandial inferiores a 126mg/dl y de HbA1c inferiores a 7% (Countnho et al., 1999). De hecho, el mayor riesgo de EC está demostrado, tanto en individuos que sólo presentan alteración de la tolerancia a la glucosa, con glucemias normales o mínimamente elevadas, como en los pacientes con DM2 (Balkau et al., 1999). Este hecho sugiere que la EC se puede originar en un estadio prediabético. La resistencia a la insulina y su asociación con otros factores aterogénicos pueden constituir el nexo más importante entre intolerancia a la glucosa, la DM2 y la EC (Camps et al., 1999). En individuos genéticamente predispuestos, la resistencia a la insulina es el defecto detectable más temprano y puede tener lugar 15-25 años antes del comienzo clínico de la DM. Los familiares de pacientes con DM2 presentan con mayor frecuencia insulinoresistencia y una elevada prevalencia de síndrome metabólico respecto al resto de la población. Algunos autores recomiendan la determinación de la sensibilidad a la insulina utilizando un método sencillo como el HOMA (homeostasis model assessment), modelo matemático que utiliza como variables los valores de glucemia e insulinemia en sangre en la detección de familiares de pacientes diabéticos con alto riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico y, por tanto, con un mayor riesgo de EC (Pravenne et al., 2002).

La nefropatía diabética afecta aproximadamente al 40% de los pacientes con DM2 y se ha convertido en la principal causa de nefropatía terminal. Estudios prospectivos recientes demuestran que la microalbuminuria es un factor predictivo independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2. La proteinuria aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de EC mortal en estos pacientes (Lewis et al., 2001). Los mecanismos que vinculan la microalbuminuria con la mortalidad cardiovascular parecen estar relacionados con la potenciación de los mecanismos aterogénicos presentes en la DM. Por tanto, en la población diabética es importante evitar o retrasar el daño renal y la aparición de microalbuminuria, que debe considerarse como un marcador de aterosclerosis subclínica. El control de la glucemia disminuye el valor de albuminuria y retrasa el desarrollo de nefropatía diabética (Dinneen et al., 1997).

2.4 Pronóstico y tratamiento del Síndrome Coronario Agudo en pacientes diabéticos.

Mayor proporción de isquemia silente.

El estudio Framingham demostró que los pacientes diabéticos presentaban una mayor proporción de IAM silentes y, por tanto, no diagnosticados (Kannel et al., 1979). Por otro lado,

una elevada proporción de pacientes con DM presentaron síntomas atípicos, como confusión, disnea, fatiga, síncope, náuseas y vómitos como manifestación del IAM (Sheid-Nave et al., 1990). Además, el dolor anginoso en ellos es menos intenso que en pacientes no diabéticos. Por otro lado, en los pacientes diabéticos, el dolor precordial aparece con mayor retraso respecto al inicio de la depresión del segmento ST durante la prueba de esfuerzo que en los no diabéticos. Todas estas alteraciones pueden ser secundarias a trastornos de la función nerviosa autónoma (Irace et al., 1996). Estos hechos pueden reducir la sospecha de IAM y retrasar su correcto diagnóstico y tratamiento, empeorando su pronóstico. Por tanto, la presencia de síntomas atípicos en pacientes diabéticos debe alertar la posibilidad de un síndrome coronario agudo.

2.5 Peor pronóstico del Síndrome Coronario Agudo.

La mortalidad intrahospitalaria global de los pacientes diabéticos con IAM es 1.5-2 veces más elevada que en los pacientes no diabéticos. El pronóstico es especialmente malo en mujeres, con un aumento de la mortalidad de casi el doble en comparación con los varones diabéticos. Este riesgo se mantiene en pacientes jóvenes. El 30% de los pacientes con DM que tienen un IAM mueren antes de llegar al hospital. Los pacientes diabéticos presentan una mortalidad a los 30 días de un IAM de 11.3%, frente al 5,9% en pacientes no diabéticos. La mortalidad al año del primer IAM en pacientes diabéticos es próxima al 50% (Fava et al., 1997) y el diagnóstico de DM es un predictor independiente de mayor mortalidad a largo plazo, hasta 12 años en pacientes con un primer IAM (Sala et al., 1995).

El estudio DIGAMI demostró que el exceso de mortalidad intrahospitalaria entre diabéticos con IAM está relacionado con la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico en este grupo de pacientes (Malmberg et al., 1996). Los varones con DM presentan un riesgo relativo de desarrollar insuficiencia cardíaca 2,4 veces superior a los no diabéticos, elevándose este riesgo a 5,1 en el caso de las mujeres, independientemente de la edad, el peso corporal y del resto de FRC (Kannel et al., 1994). Sin embargo, no existen pruebas de que los pacientes diabéticos presenten IAM más extensos que los pacientes no diabéticos; así mismo, la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva se produce a pesar de la presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo similar en ambos tipos de pacientes, aunque en los diabéticos se observa una peor función ventricular en áreas no infartadas (Zuanatti et al., 1993). El factor que puede intervenir en la presentación de insuficiencia cardíaca con una mayor frecuencia de la esperada es la existencia subclínica de una enfermedad del músculo cardíaco del diabético en la que parece tener un papel determinante la alteración de la microcirculación

coronaria y la alteración funcional del endotelio (Fernández-Fúnez et al., 2000). La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en ausencia de otra causa que la justifique se considera la fase temprana de esta alteración cardíaca. Es importante destacar que la presencia de microalbuminuria se asocia a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (Watschinger et al., 1993).

El hecho de que sólo una tercera parte de los diabéticos desarrolle esta enfermedad del músculo cardíaco y que no exista una clara relación con el grado de control metabólico hace suponer que podría existir una predisposición genética que favorezca el desarrollo de enfermedad del músculo cardíaco del diabético e insuficiencia cardíaca. Es especialmente importante identificar de manera temprana a los pacientes diabéticos con enfermedad del músculo cardíaco, debido al especial mal pronóstico que presentan en el curso de un síndrome coronario agudo. En este sentido, destaca el incremento cuantificable de ecodensidad miocárdica, que podría corresponder a un aumento en el depósito de colágeno y que en un futuro se podría convertir en un marcador temprano de enfermedad del músculo cardíaco del diabético (Di Bello et al., 1995).

Las concentraciones plasmáticas de glucosa en el momento del ingreso por un síndrome coronario agudo son un importante factor pronóstico, incluso en pacientes no diabéticos (Oswald et al., 1984; Norhammanr et al., 1999). En el estudio REGICOR, los pacientes con una glucemia superior a 6,67mmol/l (120 mg/dl) en el momento de su ingreso por IAM presentaron una mortalidad en los primeros 28 días 4 veces más elevada que la de aquellos pacientes con cifras inferiores, independientemente de otros FRC y que el propio antecedente de diabetes (Sala et al., 2002). El estudio DIGAMI (Malmberg et al., 1996) demostró que un control glucémico optimizado (<180mg/dl) durante la fase aguda del IAM permitía una reducción significativa de la mortalidad a un año del 30% y a 3-4 años del 11%.

Los pacientes diabéticos que sobreviven a complicaciones inmediatas de un síndrome coronario agudo padecen inmediatas de un síndrome coronario agudo padecen IAM recurrentes, mortales y no mortales, con mayor frecuencia que los no diabéticos. Además, la mortalidad a los 28 días de un IAM sin onda Q fue del 14 y del 9%, y del 22 y 8% en varones y mujeres, diabéticos y no diabéticos, respectivamente (Jacoby et al., 1992).

Igualmente, los pacientes diabéticos que sobreviven a complicaciones inmediatas de un síndrome coronario agudo padecen IAM recurrentes, mortales y no mortales, con mayor frecuencia que los no diabéticos. Además, la mortalidad a los 28 días de un IAM sin onda Q fue

del 14 y del 9%, y del 22 y 8% en varones y mujeres, diabéticos y no diabéticos, respectivamente (Fava et al., 1997).

En nuestro medio, los principales predictores independientes de mortalidad a los 90 días de los pacientes con AI incluidos en los estudios RESCATE y PEPA fueron la DM, la presencia de insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso y la desnivelación del segmento ST (Lupón et al., 1999; Bermejo García et al., 2000).

2.6 Recomendaciones para mejorar el pronóstico de la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos. Control de factores asociados al riesgo cardiovascular en el paciente diabético.

Debido a que el riesgo de muerte cardiovascular y de EC está significativamente aumentado en la DM, el impacto de los cambios en los FRC convencionales puede tener una repercusión mucho mayor entre los pacientes diabéticos. Los FRC deben ser tratados en el paciente diabético de forma agresiva y temprana. Se ha calculado que para cada nivel de anormalidad de cada factor de riesgo los diabéticos tienen entre 2-4 veces más riesgo de EC. Este aumento de riesgo es más pronunciado en las mujeres (Assmann et al., 1998).

Por otro lado, llama la atención la escasa proporción de diabéticos con EC que en España cumplen los objetivos recomendados en cuanto a valores de presión arterial y lípidos plasmáticos. El estudio CARDIOTENS demostró que menos del 30% de los diabéticos con EC tenía un adecuado control tensional (menor de 130/85 mmHg) y tan sólo el 12% de los pacientes con DM y EC tenía un colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (cLDL) inferior a 100 mg/dl (González-Juanatey et al., 2001).

2.6.1 Hipertensión.

La HTA aparece con una frecuencia 2-3 veces superior en los diabéticos que en la población general, especialmente en varones menores de 50 años, de raza negra y nivel socioeconómico más bajo. Esta asociación entre DM e HTA es debida posiblemente a la situación de insulinoresistencia e hiperinsulinismo presentes en los sujetos diabéticos y estados de intolerancia a la glucosa. La HTA parece encontrarse presente en más del 85% de los pacientes diabéticos con acontecimientos cardiovasculares (Pou et al., 2001).

El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) demostró una gran reducción de acontecimientos cardiovasculares en el grupo que presentaba la presión arterial diastólica más baja, por debajo de 80 mmHg; el número de acontecimientos fue de aproximadamente la mitad de los encontrados en el grupo con presión arteriales por encima de 90 mmHg (Hansson et al., 1998).

Los estudios Micro-HOPE y UKPDS han demostrado que en un control óptimo de la presión arterial en los pacientes diabéticos disminuye el riesgo de EC y aumenta la supervivencia en este grupo de pacientes. El objetivo del tratamiento antihipertensivo debe ser la obtención de cifras de presión arterial <130/80 mmHg y, si existe proteinuria >1 g/24h, las cifras deseables deben ser inferiores a 125/75 mmHg. Los fármacos de elección serán los IECA (Inhibidor Enzima Convertidora de Angiotensina), aunque pueden usarse también los ARA II, los bloqueadores beta (teniendo en cuenta su efecto hiperglucemiante), los diuréticos o los antagonistas de calcio y, muchas veces, la combinación de varios fármacos antihipertensivos (HOPE., 2000; UK Prospective Diabetes Study Group., 1998).

2.6.2 Dislipemia.

La dislipemia es uno de los principales factores implicados en el aumento del riesgo cardiovascular asociado a la DM. Al contrario de lo que ocurre en la DM tipo 1, las alteraciones lipídicas presentes en la DM2, aunque mejoran, no desaparecen con la optimización del control glucémico. Alrededor del 40-50% de los pacientes diabéticos presentan valores de cLDL superiores a 130 mg/dl (Goldberg et al., 2001).

El beneficio del tratamiento con estatinas de los diabéticos con IAM incluidos en los estudios 4S, CARE y LIPID fue significativamente superior al observado en los no diabéticos. Estos estudios indican que la reducción de colesterol reduce más del 70% el riesgo de muerte y recurrencias de acontecimientos coronarios en pacientes diabéticos (Pyrola., 2000).

En pacientes con DM, el riesgo cardiovascular es equivalente al de los pacientes que ya han presentado algún episodio de EC. Según los criterios de la American Diabetes Association y del tercer informe del National Cholesterol Education Program, los objetivos en el paciente diabético apuntan a conseguir un cLDL menor o igual a 100 mg/dl (American Diabetes Association., 2001; Conti., 2002). Es recomendable mantener las concentraciones de triglicéridos por debajo de 150 mg/dl, especialmente en pacientes con EC o con varios factores de riesgo (Caixas et al., 1997).

Las medidas higienicodietéticas y la optimización del control glucémico son la base del tratamiento de la dislipemia diabética, pero muchas veces será necesaria la intervención farmacológica con estatinas, fibratos o ambos (Wäner et al., 2001).

2.6.3 Tabaco.

El tabaco tiene un efecto procoagulante, que favorece la aparición de acontecimientos agudos, y proinflamatorio, que acelera el proceso arterioesclerótico, especialmente en la mujer, y presenta un efecto sinérgico con la DM. El estudio MRFIT demostró que, al aumentar el nivel de tabaquismo, el riesgo de muerte cardiovascular entre los pacientes diabético era 3-4 veces mayor que entre los individuos no diabéticos (Ockene et al., 1991). Es fundamental, por tanto, aconsejar decididamente el abandono del hábito tabáquico en todos los pacientes diabéticos.

2.7 Estilos de vida saludable (ejercicio físico, control del sobrepeso y dieta).

Numerosos trabajos señalan la obesidad y la resistencia a la insulina como los factores de riesgo principales para la DM2. Como promedio, los diabéticos tipo 2 son más obesos y con una obesidad más central o androide que los sujetos no diabéticos (Everhart et al., 1992). Un estudio reciente ha demostrado que niños y adolescentes obesos presentan una alta prevalencia de intolerancia a la glucosa y de resistencia a la insulina (Sinha et al., 2002). Por ello, es especialmente importante evitar la obesidad ya desde edades tempranas y educar en la práctica de ejercicio regular, así como en los hábitos de vida saludable.

La actividad física regular mejora la sensibilidad a la insulina (Harding et al., 2001), disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa (Boule et al., 2001), reduce la grasa corporal (Walker et al., 1999), mejora el perfil lipídico (Manson et al., 1991) y disminuye la probabilidad de desarrollar DM (Tuomielehto et al., 2001).

Todos los pacientes diabéticos deberán concienciarse de la necesidad de adoptar estilos de vida saludable, y aquellos afectados de EC deben ser candidatos preferentes para ser incluidos en programas de rehabilitación cardíaca.

2.8 Control de la glucemia y de la resistencia a la insulina.

Parece existir una relación directa entre los valores de glucemia y el riesgo cardiovascular. En el estudio UKPDS, la mejoría del control glucémico (reducciones de 0,9 puntos de la HbA1c) se asoció con una disminución del 10% en la mortalidad global y una reducción del 16% en los IAM (UKDS, 1998). Los estudios epidemiológicos sugieren consistentemente que la prevención de la enfermedad macrovascular en pacientes diabéticos requiere mantener los valores de HbA1c < 6% durante el máximo tiempo posible (Anderson et al., 1995).

Independientemente del estado diabético, existe una clara relación del riesgo de EC con los valores de glucosa plasmática a las 2h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa y la glucemia basal (Bjornholt et al., 1999). Parece que el umbral a partir del cual aumenta el riesgo cardiovascular es tan bajo como 5,5 mmol/l en ayunas y 6,5 mmol/l a las 2h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (Hertzel, 1999).

En todo paciente diabético se debe mantener el mejor control metabólico posible para prevenir las complicaciones tardías, no olvidando que las medidas iniciales deben incluir siempre los cambios en los hábitos de vida (Wäner et al., 2001).

2.9 Tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

Los resultados de un metaanálisis de 145 estudios prospectivos permiten recomendar el tratamiento con aspirina (80-325 mg/día) en todos los pacientes con DM que presentan enfermedad cardiovascular y en prevención primaria en diabéticos con otro factor de riesgo cardiovascular (Antithrombotic Trialists, 2002).

2.10 Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Diversos estudios han demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y, más recientemente, algunos antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), son útiles en el control de la presión arterial, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Por otro lado, estos fármacos presentan un efecto de protección renal en pacientes con microalbuminuria, mejoran la sensibilidad a la acción de la insulina, disminuyen la incidencia de insuficiencia cardíaca en el síndrome coronario agudo y reducen la mortalidad cardiovascular en el paciente diabético (Fogari et al., 1998; Taal et al.,

2000). El estudio GISSI-3 demostró que el uso de IECA en el IAM reducía la mortalidad a los 6 meses exclusivamente en los pacientes diabéticos (12,9% en los pacientes con DM tratados frente al 16,1% de los aleatorizados a placebo) (Zuanett et al., 1997). Los resultados del estudio HOPE han aportado nuevas evidencias para la utilización de IECA en pacientes diabéticos con EC (HOPE, 2000).

Los resultados del estudio CARDIOTENS demuestran que apenas el 50% de pacientes diabéticos con CI recibían un IECA y sólo un 14% de los diabéticos en tratamiento con IECA recibían también concomitante con un bloqueador beta (González et al, 2001).

2.11 Tratamiento con bloqueadores beta.

Existe suficiente información para asegurar que el uso de bloqueadores beta en el postinfarto también es beneficioso en los pacientes diabéticos, e incluso más que en los no diabéticos. El uso de bloqueadores beta disminuye la mortalidad coronaria en un 37% en los pacientes diabéticos, mientras que en el conjunto de los enfermos con EC la reducción es del 13%, beneficio que se mantiene si consideramos el reinfarto (Kendall et al., 1995).

Es especialmente destacable que en el estudio CARDIOTENS se observó que sólo un 26% de los pacientes diabéticos con EC recibían bloqueadores beta y que sólo el 39% de éstos era tratado simultáneamente con una estatina (González-Juanatey et al., 2001).

3. Alteraciones neurológicas y neurocognitivas tras la cirugía cardíaca.

3.1 Alteraciones neurológicas y neurocognitivas tras la cirugía cardíaca.

La cirugía cardíaca ha demostrado su beneficio en diferentes enfermedades cardíacas, pero se trata de un procedimiento con una mortalidad considerable y en el que se producen una gran cantidad de alteraciones de diferentes índoles: cardíacas, respiratorias, renales, digestivas, metabólica-endocrinas, de coagulación y neurológicas.

Las complicaciones neurológicas son la segunda causa de morbilidad y mortalidad tras la cirugía cardíaca, después de las complicaciones cardiológicas, y sus secuelas pueden alterar la calidad de vida de los pacientes e incrementar la atención médica (Selnes et al, 2012).

Su incidencia es variable dependiendo de los diferentes estudios, pero se establece entre el 3,3% (Hogue et al, 2001) y el 6,1% (Roach et al, 1996). La edad avanzada, la hospitalización prolongada y la presencia de patologías crónicas y FRC son elementos que se consideran factores de riesgo para las alteraciones neurológicas. El diagnóstico precoz es esencial para establecer el tratamiento adecuado, previniendo así el agravamiento de las lesiones (Selnes et al, 2012).

Son el resultado de una extensa variedad de procesos entre los que se incluyen el ateroembolismo de la aorta, de la aurícula o del ventrículo izquierdo, la hipoperfusión cerebral, el embolismo aéreo y los microémbolos de agregados granulocíticos, fibrina y plaquetas, tras la manipulación aórtica, cardíaca y el uso de la CEC (Roach et al, 1996; Selnes et al, 2012).

La mayoría de los problemas neurológicos tras la cirugía cardíaca se clasifican en dos categorías (Roach et al, 1996):

-Complicaciones neurológicas tipo I: definidas por daño focal (accidentes cerebro-vasculares (ACV), hemorragia intracraneal y complicaciones oftalmológicas) y neuropatías periféricas.

-Complicaciones neurológicas tipo II: definidas por daño generalizado (anomalías neuropsiquiátricas como el delirium, las convulsiones y la disfunción neurocognitiva; la encefalopatía; y el coma).

3.2 Accidentes cerebro-vasculares isquémicos.

Su incidencia oscila entre un 0,4 y un 14%, dependiendo del tipo de procedimiento (incluida la cirugía vascular carotídea) y de los pacientes seleccionados (Roach et al, 1996; Stamou et al, 2001). Para la CDAC el rango de incidencia se establece entre el 0,8 y el 5,2%. Desde el año 1988 ha ido disminuyendo hasta situarse en torno al 1,6% en 2009 (Tarakji et al, 2011). En un metaanálisis publicado por Sedrakyan et al, 2006, se demostró una reducción del 50% del riesgo relativo de ictus usando cirugía sin CEC en comparación con la cirugía con bomba. Por otro lado, la cirugía combinada (coronaria y valvular) presenta una incidencia del 2,9%, que puede aumentar hasta el 3,9% si es la mitral la válvula implicada (Shahian et al, 2009).

Aproximadamente el 30-40% de los ACB ocurren intraoperatoriamente.

Muchos otros ocurren en los primeros 2 días tras la cirugía y rara vez se prolongan más allá de la primera semana (Tarakji et al, 2011). Los 2 mecanismos principales involucrados en su fisiopatología son:

1) La hipoperfusión cerebral producida durante la intervención debida a la hipotensión intraoperatoria y/o disminución del rendimiento cardíaco (Gold et al, 1995). La disminución del flujo durante la cirugía también se ha asociado a la disminución del proceso de lavado de material embólico de los vasos cerebrales, particularmente en áreas de zonas limítrofes de los territorios de la circulación mayor cerebral, predisponiendo a isquemia en estas regiones (Caplan et al, 1998);

2) La ateroembolización, capaz de producir oclusión de los vasos cerebrales de forma transitoria o permanente y producir isquemia. Ésta parece ser la causa predominante de los ictus intraoperatorios en diferentes áreas cerebrales, observándose en pruebas de imagen cerebral (Likosky et al, 2003). Tres tipos de émbolos ocurren durante la cirugía cardíaca: tromboembólicos, ateroembólicos y gaseosos (Blaunt, 1995). Los émbolos aterotrombóticos se relacionan con el hecho del clampaje-desclampaje de la aorta ascendente (que pueda tener aterosclerosis), de las anastomosis de los injertos a la aorta ascendente, de la severa calcificación o enfermedad de las válvulas cardíacas y/o por las altas turbulencias del flujo que sale de la cánula aórtica hacia el interior de la aorta. Algunos estudios han determinado mediante doppler transcraneal el flujo de microémbolos arteriales de la circulación cerebral durante la intervención, siendo más intenso durante el clampaje-desclampaje de la aorta y la colocación de la cánula arterial (Barbut et al, 1998). En cambio, los émbolos gaseosos se introducen en el circuito cardiovascular a través de la exposición externa de las cámaras cardíacas, en los sitios de canulación o de las anastomosis arteriales. Éstos deben ser el tipo más

común de émbolo durante la CEC, sin embargo, su impacto en el daño neurológico aún no es claro. El tamaño del émbolo gaseoso es importante ya que los grandes causan ictus y los pequeños provocan daño endotelial de la vasculatura cerebral (Likosky et al, 2003; Abu-Omar et al, 2004).

Sin embargo, la incidencia de los accidentes cerebro-vasculares postoperatorios (después de recuperar el estado neurológico sin incidencias tras la cirugía) está infraestimada, ya que sólo son valorados los clínicamente evidentes y no aquellos cambios sutiles que sí pueden alterar de forma significativa las actividades básicas de la vida diaria. Estas lesiones se ponen de manifiesto en las pruebas de imagen cerebral, denominándose isquemia cerebral silente post-cirugía cardíaca (Likosky et al, 2003; Tarakji et al, 2011). Suelen deberse a émbolos originados a nivel cardíaco, generalmente en relación con la fibrilación auricular (FA), frecuente complicación tras la cirugía (Barbut et al, 1998; Latineen et al, 2004).

También se han identificado algunos factores de riesgo de ACV perioperatorio entre los que se incluyen: la edad avanzada, los antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, la significativa aterosclerosis en la aorta ascendente proximal, carótidas y/o arterias cerebrales intracraneales y su manipulación, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, el fallo cardíaco, la enfermedad arterial periférica, la hipertensión arterial, la FA postoperatoria, el sexo femenino, el infarto agudo de miocardio reciente o la AI, la moderada o severa disfunción ventricular izquierda y los procedimientos a corazón abierto (duplican el riesgo) (Roach et al, 1996; Almassi et al, 1999; Stamou et al, 2001; Hogue et al, 2001; Tarakji et al, 2011; Selnes et al, 2012).

La presencia de alguno de estos factores de riesgo no supone una contraindicación para la cirugía. Como ya se ha visto anteriormente, existen modelos que predicen el riesgo quirúrgico (Roach et al, 1996).

Para su diagnóstico es esencial la imagen de resonancia magnética. También es importante determinar la causa (aterotrombosis o embolismos) y el tiempo, ya que hay muchos factores como la FA, los trombos intramurales cardíacos, la inadecuada anticoagulación en válvulas mecánicas protésicas que pueden actuar como factores confusores. Hay que tener en cuenta que el ACV intraoperatorio rara vez recurre (Roach et al, 1996).

Entre las medidas terapéuticas a adoptar se incluyen: el control de la presión arterial, de la hipoxia (para mantener una saturación de O₂ superior o igual al 92%), de las cifras de glucemia, de la fiebre y del sangrado.

La anticoagulación no ha demostrado ser efectiva en el tratamiento agudo del ictus postquirúrgico ya que aumenta el riesgo de transformación hemorrágica (Libman et al, 1997), que en ocasiones requieren tratamiento neuroquirúrgico (Yoon et al, 2001), y de sangrado a otros niveles como el pericárdico. La aspirina o el clopidogrel se recomiendan salvo contraindicaciones absolutas. Terapias como la protección cerebral o el O₂ hiperbárico se reserva para circunstancias específicas (Jauch et al, 2013).

Los rangos de supervivencia de pacientes con ACV en relación con la cirugía cardíaca son inferiores a aquellos pacientes que no lo presentaban, aumentando 3 veces el riesgo de muerte. La mortalidad es mucho mayor en los eventos intraoperatorios respecto a los postoperatorios (43 vs 13%, respectivamente). Además afectan en el estado de ánimo de los pacientes que sobreviven y en su capacidad para realizar labores de la vida cotidiana (Roach et al, 1996; Stamou et al, 2001).

3.3 Delirium y disfunción cognitiva postoperatorios.

El deterioro cognitivo (DT) es una complicación frecuente asociada a la cirugía cardíaca. La incidencia estimada oscila entre el 25-80%, lo que depende de las definiciones empleadas, tipo de cirugía y el tiempo de su evaluación en el postoperatorio. Parece existir correlación entre estas complicaciones y una declinación en la calidad de vida y mayor mortalidad.

El DTP se clasifica en delirium y disfunción cognitiva postoperatoria (DCPO) (Fabiano et al., 2008). El delirium es factor de riesgo independiente de incremento de mortalidad (Practicò et al., 2005) y la DCPO es una condición caracterizada por alteraciones en la memoria, concentración, comprensión del lenguaje e integración social. Estas dos entidades tienen un impacto negativo en el pronóstico del paciente, capacidad funcional, función cognitiva, días de estancia intrahospitalaria, costos y mortalidad.

3.3.1 Definición.

El delirium se caracteriza por alteración de la conciencia, acompañado de disfunción cognitiva y/o de la percepción con disminución en la capacidad para mantener la atención. Se manifiesta en un periodo de tiempo corto (horas o días) con evolución fluctuante y transitoria. Los cambios cognitivos se manifiestan con alteraciones de la memoria, desorientación, agitación y/o habla confusa (Taylor et al., 1993).

La DCPO se manifiesta con alteraciones en la función cognitiva y se caracteriza por alteraciones en la memoria, concentración, comprensión del lenguaje e integración social, asociada con un evento quirúrgico. La evaluación de la función cognitiva en el perioperatorio es fundamental para su diagnóstico, ya que las manifestaciones de DCPO se pueden presentar días y/o semanas después del evento quirúrgico (Funder et al., 2009).

3.3.2 Fisiopatología.

La fisiopatología del delirium y de la DCPO es compleja y multifactorial. Los principales mecanismos involucrados en su génesis son:

- Encefalopatía metabólica
- Intoxicación por drogas (especialmente anticolinérgico)
- Anestésicos y otros fármacos
- Hipoglucemia
- Respuesta al estrés quirúrgico
- Respuesta inmuno-hormonal
- Hipoxemia
- Hipotensión

El cerebro responde a diferentes mecanismos de lesión cerebral primaria y/o secundaria con una respuesta inflamatoria y la liberación de diferentes mediadores de inflamación dentro de los que destacan factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 beta e interferón gamma, los que pueden inducir alteración en la cinética de neurotransmisores, lo que se manifiesta clínicamente como delirium (Rosczyk et al., 2008).

Existe un desequilibrio en la síntesis, liberación e inactivación de neurotransmisores (dopamina, ácido gamma-amino-butírico (GABA) y la acetilcolina) que modulan el control de la función cognitiva y comportamiento. La dopamina incrementa la actividad de las neuronas, el GABA y la acetilcolina disminuyen la excitabilidad neuronal. Este desequilibrio resulta en una inestabilidad neuronal y de neurotransmisión. Por lo tanto, el exceso de dopamina y la depleción de acetilcolina son los problemas principales en la fisiopatología del delirium de la DCPO. La

serotonina, hiperfunción de las endorfinas y el incremento de la actividad neuroadrenérgica central son otros mediadores involucrados (Trepacz et al., 2002; Gunther et al., 2008).

El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y somatostatina son importantes reguladores de la función cognitiva. La infusión de somatostatina mejora la memoria en pacientes con enfermedad de Alzheimer y la administración de IGF-1 atenúa el déficit cognitivo en un modelo de lesión cerebral en ratas; por lo tanto, su incremento es un mecanismo protector en el modelo de delirium inducido por lesión cerebral (Gunther et al., 2008; Craft et al., 1999).

La barrera hematoencefálica (BHE) es un importante mecanismo protector de las neuronas. Entre sus funciones destaca el limitar el paso de citocinas y diversos fármacos al parénquima cerebral. La disfunción de la BHE favorece el paso de los mediadores de inflamación, lo que permite el reclutamiento de células inflamatorias en el intersticio cerebral. Esta respuesta inflamatoria secundaria al proceso quirúrgico-anestésico aumenta los niveles de mediadores inflamatorios que favorecen el daño tisular y la respuesta adrenal al estrés, en especial en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. Esta respuesta tiene su máximo entre 6-24 horas posterior a la cirugía, normalizándose a los 2-4 días (Saatman et al., 1997; Van Muster et al., 2009).

La disfunción del lóbulo frontal en el postoperatorio precipita el desarrollo de disfunción cognitiva, lo que es debido a: 1) Alteración de neurotransmisores involucrados en el mantenimiento de la conciencia y la atención a diferentes niveles (prefrontal, cíngulo y corteza parietal, actividad del sistema reticular, y tálamo), 2) pérdida de la función y actividad eléctrica y 3) incremento de la presión intracraneal. Las lesiones del hemisferio derecho son más proclives a asociarse a delirium, debido a que en el hemisferio dominante se encuentra el proceso de atención (Rudolph et al., 2008; Xie et al., 2008).

El delirium se asocia a alteraciones del metabolismo oxidativo cerebral, disminución de la actividad neuronal y del flujo sanguíneo cerebral. La hipoxia disminuye el metabolismo oxidativo cerebral y resulta en una disminución, generaliza en la síntesis de neurotransmisores, principalmente la acetilcolina. Los bloqueadores colinérgicos centrales y algunos agentes anticolinérgicos reducen la perfusión en la corteza frontal y ocasionan delirium. La dependencia al alcohol se asocia con atrofia del lóbulo frontal, hipometabolismo, anormalidades bioquímicas y microestructurales, por lo que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de delirium postoperatorio y de DCPO (Jamieson et al., 1988).

La DCPO se asocia a alteraciones de varios sistemas de neurotransmisores y del sistema colinérgico. Se presenta a cualquier edad pero es más frecuente en el anciano, en especial

después de los 80 años, debido a que su cerebro es vulnerable por tener una menor plasticidad y densidad (30%). Bajos niveles de neurotransmisores como la acetilcolina, dopamina y serotonina, incrementan la incidencia de enfermedades concomitantes como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson (Jamieson et al., 1988).

Un estudio en ratones demostró que el envejecimiento cerebral está asociado a una mayor neuroinflamación y expresión de mediadores proinflamatorios (IL-1B, IL-6 y TNF-alfa en el cerebro), los que inducen disfunción cognitiva. Las citocinas están involucradas en el proceso de envejecimiento cerebral y, a su vez, amplifican y prolongan la respuesta inflamatoria cerebral, evento que ocurre cuando el sistema inmune innato periférico es activado. Este proceso neuroinflamatorio da lugar a alteraciones neuroconductuales en pacientes adultos mayores y es parte del fundamento fisiopatológico del porqué la infección exacerba enfermedades como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer (Assal et al., 1975; Tune LE, 2000).

Los agentes anestésicos son importantes modificadores de la función cognitiva. La ketamina y los agonistas GABA, alteran la translocación de proteínas Bax en las membranas mitocondriales implicadas en la neuroapoptosis, lo que resulta en elevación en la permeabilidad de las membranas, activación de la caspasa 3 y la cascada neuroapoptótica. El isofluorano induce la activación de la caspasa-3 y apoptosis de una manera dosis dependiente (Culley et al., 2004). El proceso anestésico es un factor fundamental en los mecanismos de daño que acentúan las manifestaciones de Alzheimer, el delirium postoperatorio y la DCPO, además de ser un potencial mecanismo patogénico para el desarrollo de demencia a largo plazo (Monk et al., 2008).

El isofluorano disminuye la proliferación y aumenta la diferenciación neuronal, lo que conduce a disfunción cognitiva en recién nacidos y lesiona la estructura del hipocampo durante el período crítico del desarrollo. Este mecanismo en el adulto no se asocia a disfunción cuando el hipocampo está desarrollado completamente. Es importante enfatizar que el hipocampo es el encargado de integrar nuevas neuronas al sistema de aprendizaje (Inouye et al., 2006; Dupret et al 2008).

Otros medicamentos utilizados con frecuencia durante los procedimientos anestésicos alteran la neurotransmisión colinérgica, lo que favorece el desarrollo de delirium y DCPO; dentro de éstos destacan el atracurio y su producto metabólico laudanosido que activan receptores colinérgicos muscarínicos.

La morfina antagoniza los receptores colinérgicos muscarínicos M1, M2 y M3, el fentanyl es un antagonista competitivo del receptor M3 y el remifentanyl no altera significativamente la liberación de acetilcolina. El trauma quirúrgico y la respuesta neuroendocrina modifican la

concentración de neurotransmisores, por lo que es factor de riesgo *per se* para el desarrollo de DCPO (Shors et al., 2001).

En el electroencefalograma (EEG) de los pacientes con delirium se presenta modificación de la actividad eléctrica cerebral en estado de vigilia. Existe una relación inversa entre las alteraciones EEG (en especial un patrón de baja frecuencia) y el cuadro cognitivo-conductual del enfermo en el posoperatorio. Las alteraciones del ritmo circadiano características del delirium son registradas por el EEG realizado por la mañana en donde se observan trazos característicos de sueño y emergencia del sueño de manera desorganizada; a diferencia del EEG realizado por la noche, muestra un ritmo normal progresivo en la fase del sueño y reducción del tiempo de sueño total (Sall et al., 2009; Anwer et al., 2006). Fong (Inouye et al., 2006) investigó por medio de tomografía computada de emisión de fotones (SPECT) a 22 pacientes con delirium. Observó disminución de la perfusión cerebral en la región frontal, parietal y pontina, recomendado este estudio para la evaluación de la DCPO. Jones (Jones et al., 2006) demostró que el nivel educativo bajo y la hospitalización son factores de riesgo para el desarrollo de delirium (Carillo et al., 2011).

Para el diagnóstico del delirium y la DCPO se han desarrollado los siguientes instrumentos:

-Instrumentos de tamizaje mental: Prueba mental minimizada (Mini mental test, MMT por sus siglas en inglés), método útil para la detección de la demencia pero poco sensible y específico para detección de formas moderadas o más selectivas de alteración cognitiva.

-La mayoría de los estudios evalúan la función cognitiva en un período corto posterior al evento quirúrgico. Se encontró mayor incidencia en presentar DCPO de manera tardía (meses) después de la cirugía en comparación con delirium (días).

El diagnóstico del delirium postoperatorio es fundamentalmente clínico. Sus características clínicas se diferencian de otras entidades clínicas en base a los criterios diagnósticos del DSM-IV-R/ICD-10.

Otras pruebas diagnósticas utilizadas para este fin son:

1. Método de evaluación de confusión (CAM).
2. Exanimación de Evaluación mini-mental (MMSE).
3. Escala del síndrome orgánico cerebral (OBS).

Método de evaluación de confusión (CAM): Es una entrevista estructurada donde se centran los síntomas clínicos más evidentes del delirium.

Escala de Evaluación mini-mental (MMSE): Prueba designada para la evaluación del daño cognitivo y determinación de habilidades tales como orientación, memoria, atención, nombrar objetos, seguimiento verbal, comandos escritos, escritura de frase espontánea y copia un polígono complejo.

Escala del síndrome cerebral orgánico (OBS): Se integra por la combinación de una subescala de desorientación y otra de confusión.

No hay estudios específicos de laboratorio o imagen que certifiquen el diagnóstico del delirium, pero éstos son de utilidad para hacer diagnóstico diferencial con otras entidades o evaluar una causa subyacente o mecanismo fisiopatológico del síndrome. Incluyen la citometría hemática completa, electrolitos, glucosa, pruebas de funcionamiento renal y hepático, análisis urinario, pruebas de funcionamiento tiroideo, drogas, niveles de tiamina, vitamina B-12, velocidad de sedimentación globular, estudios de neuroimagen (Tomografía axial computada y Resonancia magnética de cráneo), encefalograma, electrocardiograma, oximetría de pulso, radiografía de tórax.

Entre los diagnósticos diferenciales del delirium posoperatorio se incluyen la depresión y demencia, debido a que comparten características clínicas comunes.

3.4 Mecanismos y factores de riesgo.

El DCP tras intervenciones cardíacas ha sido llamado “síndrome postperfusión” o “síndrome post-bomba”, especulándose sobre el mecanismo fisiopatológico implicado, el uso de la CEC, cuando no se ha demostrado que sea el único y en muchos pacientes puede que no sea el factor desencadenante de la disfunción cognitiva, o por lo menos el único (Marasco et al, 2008; Hogan et al, 2013).

La anestesia también ha sido valorada en muchos estudios, pero no hay evidencias definitivas que indiquen que los anestésicos produzcan DCP prolongado (Stratmann, 2011; Rundshagen, 2014).

La incidencia de déficits neurocognitivos en pacientes sometidos a intervenciones cardíacas supera a la de los pacientes sometidos a otras intervenciones quirúrgicas, por ejemplo, aquellos que sólo han sido sometidos a intervenciones vasculares periféricas, sugiriéndose que algunas circunstancias en estas cirugías, como la generación de microémbolos, son específicamente

productoras de declive cognitivo y otros disturbios neuropsiquiátricos (Shaw et al, 1987; Clark et al, 1995; Hogan et al, 2013).

Los microémbolos parecen ser generados por la manipulación cardíaca y aórtica, particularmente durante la canulación, clampaje y cardiotoromía.

La monitorización con doppler transcraneal y estudios neuropatológicos han demostrado que los microémbolos plaquetarios y las lesiones isquémicas secundarias son comunes durante y después de la cirugía cardíaca (Emmrich et al, 2003). En otra serie de 40 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se compararon resonancias magnéticas nucleares (RMN) preoperatorias y postoperatorias, asociándose el declive en la función cognitiva con la presencia y severidad de nuevas lesiones isquémicas (Barber et al, 2008). Sin embargo, otros estudios no confirman de forma clara esta asociación, como en la serie en la que se contabilizó el número de microémbolos atendiendo a las señales transitorias de alta intensidad (HITS), generados en la cirugía con CEC, respecto a la cirugía sin bomba. No se encontraron diferencias en el número de HITS generados pero se vio que los pacientes sometidos a cirugía sin bomba tenían una mayor recuperación cognitiva que los sometidos a CEC. Una de las principales limitaciones de este estudio fue que la ecografía sólo valora los émbolos sólidos pero no los gaseosos que pudieran ser responsables también de DT (Stroobant et al, 2005; Kruis et al, 2010; Hogan et al, 2013).

La hipotensión intraoperatoria y las prolongadas desaturaciones de oxígeno, con la consecuente hipoperfusión cerebral, pueden también contribuir al daño cerebral y consecuentemente al declive neurocognitivo (Gottesman et al, 2007; Hogan et al, 2013).

Otros factores de riesgo de DCP pueden ser identificados prequirúrgicamente, entre los que destaca los de índole cardiovascular como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la enfermedad carotídea, la enfermedad coronaria, la enfermedad arterial periférica, la diabetes mellitus, la dislipemia, la obesidad, la avanzada edad, los antecedentes de ACV (eventos clínicos o detectados por resonancia magnética) y la enfermedad pulmonar (Roach et al, 1996; Goto et al, 2001; Selnes et al, 2012; Rincon et al, 2013; Pérez-Belmonte et al, 2013).

Todos estos factores son de riesgo para el desarrollo de DT pudiendo no sólo colaborar en el DT de origen vascular sino en la Enfermedad de Alzheimer por el depósito de material β -amiloide cerebral (Reitz et al, 2014). El conocimiento del estado cognitivo previo a la cirugía podría ayudar a establecer el riesgo de afectación cognitiva tras la cirugía (Appelman et al, 2010; Rincon et al, 2013), lo que pudiera afectar a los estilos de vida saludables o a la adherencia al tratamiento (van Oijen et al, 2007; Stilley et al, 2010).

La temperatura es un modulador de daño cerebral a nivel experimental, por lo que la hipertermia postoperatoria puede contribuir al desarrollo de disfunción cognitiva. En un estudio de 300 pacientes, la temperatura máxima postoperatoria fue asociada con una mayor disfunción a las 6 semanas. Esto sugiere que las intervenciones que eviten la hipertermia postquirúrgica pueden beneficiar, mejorando el declive cognitivo tras la cirugía (Grocott et al, 2002).

Otros mecanismos, más especulativos, implicados en el declive cognitivo postoperatorio han sido la respuesta inflamatoria sistémica debido a una exposición prolongada a la anestesia general, una cirugía amplia o de repetición, al uso de fármacos hipnótico-sedantes y a las complicaciones sistémicas tras la cirugía (Roach et al, 1996; Moller et al, 1998; Baumgartner et al, 2007; Esteve et al, 2013).

Respecto a la relación del DCP, la cirugía cardíaca y la CEC, ha existido y existe una importante discusión. El desarrollo de técnicas sin uso de CEC ofrece una menor agresividad quirúrgica, menos tiempo quirúrgico y eliminan las complicaciones asociadas al bypass cardipulmonar.

Existen numerosos estudios observacionales y randomizados en los que comparan ambas técnicas, incluyendo las complicaciones neurológicas (Selnes et al, 2012; Lamy et al, 2013). Están los que demuestran mayor declive cognitivo en los procedimientos asociados a CEC y existen otros en los que la CEC no se comporta como un factor de riesgo relevante (Sedrakyan et al, 2006), como veremos a continuación.

En un meta-análisis de 41 estudios randomizados, con casi 4000 pacientes sometidos a CDAC, se reportó una reducción del riesgo relativo del 50% en eventos vasculares cerebrales cuando se usó el procedimiento sin CEC (Intervalo de confianza al 95%: 7-73%), reflejando una reducción absoluta del riesgo de 1 ictus por cada 100 procedimientos (Sedrakyan et al, 2006).

Un segundo meta-análisis de 37 estudios randomizados evaluó la proporción de disfunción neurocognitiva en 3369 pacientes (Cheng et al, 2005). Hubo una tendencia no significativa de menor tasa de complicaciones con CDAC sin CEC a los 30 días, que no fue mantenida al año de la intervención.

El ensayo ROOBY, que fue publicado después de los dos meta-análisis, estudiaron a 2200 pacientes según el uso de CEC. No encontraron diferencias neuropsicológicas al año de la intervención (Selnes et al, 2012).

Estudios observacionales sugieren que los subgrupos de alto riesgo pueden mostrar una reducción significativa de complicaciones cerebrales en los procedimientos sin CEC (Zamvar et al, 2002; Sharony et al, 2003; Karthik et al, 2004), donde se incluyen pacientes con enfermedad

de 3 vasos, severa ateromatosis aórtica, enfermedad arterial periférica y mayor edad (octogenarios).

3.5 Curso clínico y clasificación.

La mayoría de los pacientes no recuperan el nivel neurocognitivo preoperatorio, aunque en ocasiones se pueden resolver gradualmente entre los 3 y 12 meses postquirúrgicos (McKhann et al, 2005).

En los últimos años, el DCP se ha clasificado en:

-Declive cognitivo precoz. Se ha establecido que el declive ocurre dentro de los 3 primeros meses tras la intervención quirúrgica. Fisiopatológicamente se ha relacionado con la hipoperfusión e isquemia cerebral asociada a la emisión de microémbolos a la circulación cerebral y al fenómeno de respuesta inflamatoria sistémica (Baumgartner et al, 2007; Anastasiadis et al, 2011).

-Declive cognitivo tardío. Algunos pacientes sometidos a cirugía cardíaca tienen mayor riesgo de declive cognitivo a largo plazo. En general se considera cuando se mantiene el declive más allá de los 3 meses (Anastasiadis et al, 2011), aunque se ha descrito hasta después de 3-5 años de la intervención (Stroobant et al, 2008), aunque la mayoría lo establecen hasta los 12 meses (McKhann et al, 2005). Se asocia con los FRC previos de los pacientes (Anastasiadis et al, 2011). En un estudio donde se evaluó a 261 pacientes tras la cirugía se estableció una incidencia de declive cognitivo al alta, a las 6 semanas, a los 6 meses y a los 5 años del 53, 36, 24 y 42%, respectivamente. El principal factor predictor de declive cognitivo a los 5 años fue el déficit neurocognitivo mostrado al alta (Newman et al, 2001).

Sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que el declive cognitivo tardío, a los 1-5 años de la intervención quirúrgica es debida a una enfermedad cerebrovascular progresiva o demencia vascular más que al procedimiento quirúrgico o la CEC (Selnes et al, 2012).

Algunos estudios longitudinales han comparado los cambios cognitivos entre los pacientes post-bypass con un grupo control de pacientes con enfermedad coronaria no sometidos a cirugía, revelando similares rangos de declive cognitivo (McKhann et al, 2005; Selnes et al, 2008). Otro estudio, de casos y controles, comparó 557 pacientes con demencia con controles no demenciados, encontrando similares proporciones de historia de CDAC (Knopman et al, 2005). Algunos estudios sugieren que la enfermedad cardíaca (particularmente la insuficiencia cardíaca

y la disfunción diastólica) en ausencia de cirugía cardíaca puede estar asociada con declive cognitivo (Eggermont et al, 2012).

Los principales dominios cognitivos afectados tras la cirugía son la memoria, la atención, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento (Dijkstra et al, 2002; Hanning, 2005; Krenk et al, 2010; y Terrando et al, 2011). Las posibles áreas cerebrales implicadas en el DCP lo conforman el área prefrontal, frontal, parietal, temporal, occipital, hipocampal, insular, cingular, talámico y cerebelosa. La mayoría de estas áreas no son activadas específicamente para una función cognitiva sino que están relacionadas con múltiples funciones cognitivas. Por tanto, la afectación de un área podría causar deterioro en varios dominios. En el DCP, debido a los mecanismos asociados, suele ser común la afectación de varias áreas cerebrales, produciendo una afectación cerebral que en ocasiones es generalizada (Hovens et al, 2012).

3.6 Diagnóstico y evaluación.

Para el diagnóstico del DCL se deben incluir los siguientes criterios (Albert et al, 2011; DSM-5, 2013):

- Cambio cognitivo referido por el paciente, familiar o informante u observado por el médico.
- Evidencia objetiva de deterioro en uno o más dominios cognitivos.
- Preservación relativa de sus habilidades y aceptable de la independencia para sus actividades de la vida diaria.
- No cumplir criterios de demencia.

Además, se debe tener en cuenta e identificar las posibles causas o desencadenantes del DT (origen vascular, evento traumático, procedimientos médicos-quirúrgicos, etc), estableciendo una temporalidad o evolución longitudinal del declive (Albert et al, 2011).

En la evaluación de estos pacientes se tiene que tener en cuenta el nivel basal del que se parte y la evolución y severidad del declive cognitivo, debido a que en hasta un 10% de los casos hay progresión a demencia y pudiendo así adoptar lo antes posible las medidas terapéuticas adecuadas (Petersen et al, 2001).

Los test neurocognitivos son herramientas útiles para evaluar las posibles alteraciones en las diferentes esferas cognitivas (función ejecutiva, atención, velocidad de procesamiento, memoria, velocidad visuo-motora, orientación y percepción espacial, lenguaje, atención,

velocidad de procesamiento y ejecución motora). Además debe incluir evaluación del estado de ánimo y de la capacidad funcional de los pacientes para realizar las actividades básicas de la vida diaria. La batería cognitiva de test usados deben estar connormalizados y validados, habiendo demostrado su validez previamente, para que los datos puedan ser interpretables y fiables. Además de usar test específicos, estaría recomendado realizar algún examen de screening como el Mini-Mental State Examination (MMSE). No existe ninguna batería recomendada o ampliamente utilizada de forma protocolaria, aunque en general se recomienda evaluar tres dominios cognitivos: la función ejecutiva y atención, memoria y destreza motora (Rudolph et al, 2010) establecidos por el Consenso de Evaluación Cognitiva tras la Cirugía Cardíaca (Murkin et al, 1995).

En algunos estudios se han evaluado sólo algunas esferas cognitivas o incluso se han usado test de screening (MMSE o el Test del Reloj) como único medio de valoración cognitiva (Marasco et al, 2008; Rudolph et al, 2010).

Algunos de los test utilizados han sido: el Test de la figura compleja de Rey para la memoria verbal, el Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado para la memoria y aprendizaje verbal, el Test de cubos de Corsi para la memoria de trabajo y visuo espacial, el Trail Making Test (Parte A y B) para funciones ejecutivas y atención, el Test de Stroop de interferencia de colores y palabras para funciones ejecutivas, atención selectiva y velocidad de procesamiento de la información, el Test de Grooved Pegboard para valorar las habilidades motoras, el Test de la bisección de líneas y el Test de la orientación de líneas para evaluar percepción espacial y la orientación, la Escala de Inteligencia para adultos de Wechsler, el Test de símbolos y dígitos para evaluar atención entre otras funciones, entre otros (Di Carlo et al, 2001; Ritchie et al, 2001; Stroobant et al, 2008; Marasco et al, 2008; Saxton et al, 2009; Shroyer et al, 2009; Rudolph et al, 2010; Rundshagen, 2014).

Los test cognitivos que fueron usados para la evaluación de los pacientes de este estudio, que iban a ser sometidos a CDAC y/o SVAo, y los dominios cognitivos evaluados fueron:

- 1) Screening cognitivo, incluyendo el Mini Mental State Examination y el Test del Reloj;
- 2) Evaluación de la función ejecutiva, usando el Test del trazo y el Test de Stroop de interferencia de colores y palabras;
- 3) Evaluación de la memoria con el Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado;

- 4) Evaluación de la fluidez verbal, mediante el Test de fluencia verbal semántica y fonológica; y,
- 5) Evaluación de la función visuo-espacial, administrando el Test de la orientación de líneas.

Por otro lado, en el diagnóstico diferencial se deben incluir el delirium, el síndrome central anticolinérgico, la demencia y la crisis aquinética (Rundshager, 2014).

3.7 Tratamiento.

Ningún tratamiento ha demostrado mejorar el DT ya establecido (Chertkow et al, 2008).

El tratamiento farmacológico como los inhibidores de la acetil-colinesterasa, antiinflamatorios u otros no se recomiendan ya que no han mostrado beneficio sintomático y pueden ir acompañados de importantes efectos adversos (Chertkow et al, 2008).

El control de los FRC debe ser intenso, a pesar que no exista ningún estudio randomizado que lo demuestre. Sin embargo se ha visto que el tratamiento de la hipertensión ha reducido la incidencia de demencia en la población general, al igual que la terapia antiplaquetaria, las estatinas y el manejo de la DM (Chertkow et al, 2008). Las intervenciones no farmacológicas como el ejercicio (Lautenschlager et al, 2008) y las intervenciones cognitivas (rehabilitación cognitiva) (Stuss et al, 2007) no muestran aún resultados claros.

3.8 Prevención.

Como hemos visto las complicaciones neurológicas son uno de los problemas más importantes tras la cirugía cardíaca y la mayoría de ellos en relación con procesos ateroembólicos.

La mayoría de las medidas y estrategias de prevención de las complicaciones neurológicas asociada a la cirugía cardíaca están incluidas para el manejo de la enfermedad cerebrovascular y no específicamente para el manejo del DCP. A pesar de ello, algunos estudios las incluyen (Halkos et al, 2011).

Muchos centros están incrementando los estudios de aorta previo a la intervención y durante la misma (mediante ecocardiograma transesofágico), para establecer el grado de ateromatosis de la misma y monitorizar su evolución. Esto es especialmente útil en procedimientos que incluyen algún tipo de clampaje y canulación aórtica, incisiones sobre válvula aórtica, anastomosis de injertos coronarios proximales y catéteres de cardioplejia anterógrada. El uso de estos medios permiten la identificación de las placas de ateroma y durante la intervención poder manipular

la aorta en puntos libres de ateromatosis ya que se ha asociado la manipulación aórtica con el incremento del riesgo de ictus (Royse et al, 2009).

Las indicaciones de la cirugía se deben hacer valorando el beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la edad y las comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, hepáticas, renales, etc) que pudieran ser un factor de riesgo de hipoperfusión cerebral. La evaluación neurocognitiva mediante test podría ser de gran ayuda a la hora de decidir y programar la intervención quirúrgica (Rundshagen, 2014).

Los principales procedimientos para reducir las complicaciones neurológicas son:

-Evaluación preoperatoria. Para identificar y tratar los factores de riesgo preexistentes, como la estenosis carotídea, ya que su estenosis aumenta el riesgo de ictus durante el procedimiento cardíaco y se reduce realizando de forma simultánea una endarterectomía carotídea. La eficacia de la colocación de stents carotídeos aunque reducen el riesgo de ictus aún no es clara. Por tanto, el ecodoppler carotídeo debe ser considerado en pacientes con soplo carotídeo audible, severa arteriopatía periférica o antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio. Incluso aunque no se vaya a realizar la cirugía carotídea, ya que conocer el estado carotídeo puede ayudarnos en el manejo intraoperatorio, evitando periodos prolongado de hipotensión o manipulando lo menos posible la aorta o el corazón (D'Agostino et al, 1996; Durand et al, 2004).

-Uso de aspirina: su utilización como terapia para prevenir complicaciones tromboembólicas debe compensarse con el riesgo de sangrado. Si la aspirina es suspendida antes de la cirugía, lo que no parece necesario en muchos pacientes, debe de ser instaurada de nuevo dentro de las 6-24 horas postquirúrgicas (Roach et al, 1996).

-Evaluación de la FA: complica el postoperatorio inmediato en la cirugía coronaria en un 15-40% de los pacientes, siendo el riesgo aún mayor en la cirugía valvular. En un metaanálisis de 58 trabajos y alrededor de 8500 pacientes, el sotalol y la amiodarona redujeron la incidencia de FA en torno a un 45-65%, mostrando el betabloqueante un mayor beneficio. En cambio el uso profiláctico de dichas drogas no mostraron una reducción significativa en la reducción del riesgo de ictus (Crystal et al, 2004).

-Uso de cirugía mínimamente invasiva: para reducir en lo posible los mecanismos fisiopatológicos responsables de las complicaciones neurológicas (Zamvar et al, 2002; Sharony et al, 2003; Karthik et al, 2004; Cheng et al, 2005; Sedrakyan et al, 2006; Selnes et al, 2012) como se ha explicado previamente.

-Bypass cardiopulmonar: hay tres aspectos del bypass cardiopulmonar que influyen en el riesgo de daño cerebral durante las intervenciones cardíacas:

1) La temperatura. La hipotermia sistémica reduce el metabolismo cerebral de 3 a 4 veces

cada 10°C de reducción de temperatura, protegiendo contra los fenómenos isquémicos cerebrales. Hoy día se usa una hipotermia moderada a 32°C para operaciones de cámara cerradas y 28°C para procedimientos con cámaras abiertas (The Warm Heart Investigators, 1994). El calentamiento posterior a la intervención debe ser gradualmente para prevenir el riesgo de daño neurológico y los émbolos gaseosos formados tras los cambios de temperatura bruscos (Grocott et al, 2002);

2) El estado ácido-base. La hipotermia altera el estado ácido-base, lo que puede afectar al

flujo sanguíneo cerebral. Hay principalmente 2 mecanismos de regulación del equilibrio ácido-base durante la hipotermia, las llamadas alpha-stat y pH-stat. Éstas difieren en que para regular el pH, el pH-stat requiere añadir dióxido de carbono, vasodilatador cerebral, durante la hipotermia de la CEC, mientras que el alpha no. El riesgo de embolización es mayor con el sistema pH-stat ya que con el alpha-stat se mantiene la autorregulación cerebral (Patel et al, 1996);

3) La presión arterial. Una presión arterial media entre 50 y 70 mmHg es común y bien tolerado en la mayoría de los pacientes durante la CEC. Niveles mayores puede ejercer un efecto protector sobre las complicaciones cardíacas y neurológicas o riesgo de muerte sin mayor riesgo de sangrado o requerimientos transfusionales o déficits cognitivos, siendo deseables en pacientes con HTA o estenosis de vasos cerebrales conocidas previamente, sin que se aumente el riesgo de sangrado, requerimientos transfusionales o nivel cognitivo (Gottesman et al, 2007). La hipotensión relativa durante la cirugía se ha relacionado con isquemia e infarto cerebral, pudiendo estar mediado en parte por la falta de aclaramiento de los microémbolos en el cerebro. El incremento agudo de la presión venosa central, causado por una mala colocación de la cánula venosa, reduce la presión de perfusión cerebral, por lo que debería ser evitado (Gold et al, 1995).

-Posición del paciente. Aunque todos los daños en nervios no son prevenibles, hay que tener en cuenta que la posición del paciente, valorando los puntos de presión óseos durante su inmovilización puede reducir el riesgo de lesión. La colocación intraoperatoria en Trendelenburg puede reducir la posibilidad de embolización aérea, especialmente en procedimientos donde se exponen las cámaras cardíacas (Roach et al, 1996).

-Técnicas anestésicas: valorando el tipo y dosis de fármacos y el tipo de procedimiento usado durante la anestesia. Aunque no está suficientemente aclarado qué el tipo de fármacos anestésicos puedan prevenir o desencadenar DCP, existe algún estudio que refleja como el uso de propofol, remifentanilo y midazolán pueden provocar alteraciones de memoria (Dressler et al, 2007). En otro estudio se estableció que los procedimientos de anestesia muy rápidos pueden provocar DT (Mason et al, 2010).

-Monitorización intraoperatoria. Las modalidades de monitorización intraoperatoria son capaces de reducir la incidencia de complicaciones neurológicas durante la cirugía cardíaca, aunque no existe evidencia que reduzcan las complicaciones neurológicas posteriores. Los procedimientos usados son:

1) La ecocardiografía transesofágica intraoperatoria. Puede reducir la frecuencia de los ACV intraoperatorios al ser capaz de detectar la presencia de foramen oval permeable, trombos auriculares en pacientes con FA, aire intracardiaco retenido en procedimientos con cámaras abiertas, trombos murales en el ventrículo izquierdo, aterosclerosis en aorta torácica, vegetaciones en sospecha de endocarditis, trombosis de válvulas protésicas y disección de la aorta proximal. Además, puede guiar en el clampaje aórtico y en las anastomosis proximales de los injertos coronarios, al sitio menos ateromatoso y minimizar la manipulación de una aorta ateromatosa capaz de emitir émbolos (Stern et al, 1999); 2) El electroencefalograma (calculando el índice biespectral). Puede ayudar a detectar isquemia cerebral y a controlar la profundidad anestésica para optimizar el tipo y dosis de anestésico. Aún su uso en la cirugía cardíaca está muy debatido (Levy, 1992; Chan et al, 2013);

Otros procedimientos usados han sido el doppler transcraneal, capaz de detectar microémbolos que aparecen frecuentemente tras el clampaje-desclampaje aórtico y colocación de la cánula aórtica. Aunque no se ha correlacionado el número de émbolos con el riesgo de ictus o DT (Barbut et al, 1998); el Registro de Potenciales Evocados Somatosensoriales, también puede indicar presencia de daño cerebral pero su eficacia en la cirugía cardíaca aún no ha sido demostrada (Stecker et al, 1996); los niveles de Proteína S100 beta del sistema nervioso central en sangre periférica es indicadora de daño neurológico, pero su uso durante la cirugía cardíaca o en el postoperatorio precoz no ha sido útil como marcador de complicaciones neurológicas debido a su falta de especificidad (se libera también en otras fuentes de daño orgánico) (Fazio et al, 2004).

-Evaluación postoperatoria: controlando los fluidos, electrolitos y los niveles de glucosa (Puskas et al, 2007).

-Neuroprotección farmacológica. Las intervenciones farmacológicas pueden reducir la incidencia o la severidad de las complicaciones neurológicas asociadas a la cirugía cardíaca. A destacar:

1) Estatinas: no se ha demostrado diferencias significativas en la protección del ictus ni de la encefalopatía, aunque su uso a largo plazo en pacientes coronarios sí está demostrado (Koenig et al, 2009).

2) Barbitúricos: disminuyen la demanda de O₂ cerebral y teóricamente podrían proteger de la isquemia. El uso de tiopental ha demostrado en un estudio disminuir los disturbios neuropsiquiátricos en comparación con la terapia tradicional. Sin embargo, su uso no es rutinario debido al riesgo de hipotensión intraoperatoria (Nussmeler et al, 1986).

3) Eritropoyetina: su uso no ha demostrado beneficio significativo para prevenir eventos neurológicos relacionados con la cirugía (Haljan et al, 2009).

4. Hipótesis y Objetivos

4.1 Hipótesis

- Determinar si el tratamiento percutáneo de lesiones coronarias angiográficamente severas en ramas laterales es superior o no al tratamiento médico de dichas lesiones.
- Analizar el riesgo de DTP de los pacientes programados para cirugía cardíaca debido a factores relacionados con la cirugía, que favorecen la persistencia y el empeoramiento de dicho DT.
- Analizar la expresión de receptores Scavenger y tejido adiposo epicárdico en pacientes con enfermedad isquémica del corazón, estratificando por DM2.
- Determinar si el tratamiento con insulina basal de linagliptina frente al tratamiento convencional de basal-insulina en bolo es más beneficioso en pacientes con DM2 hospitalizados en una planta de medicina.

4.2 Artículos propuestos:

- Impacto de la revascularización coronaria percutánea de lesiones coronarias graves en ramas secundarias.
- Estudio a largo plazo del DT en la cirugía cardíaca con y sin bomba: factores de riesgo involucrados.
- Sobreexpresión de receptores Scavenger e infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico de pacientes con CI y diabetes.
- Uso de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 en la práctica clínica real en una planta de medicina.

4.3 Objetivos

- Comparar el resultado del ICP de lesiones severas en ramas laterales respecto al tratamiento médico.
- Evaluar las diferencias en el DT a largo plazo después de la cirugía cardíaca sin bomba y con bomba e identificar los factores de riesgo involucrados.

- Evaluar la expresión de ARNm de diferentes receptores Scavenger en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con CI estratificando por tipos de diabetes y su asociación con variables clínicas y bioquímicas.
- Comparar retrospectivamente la eficacia y seguridad de dos regímenes de tratamientos (basal-insulina en bolo vs insulina basal de linagliptina) durante la hospitalización de pacientes con DM2 en una planta de medicina.

5. Pacientes y métodos

5.1 Pacientes

Se ha aprovechado la existencia de bases de datos con información detallada sobre los procedimientos realizados en el Hospital Regional de Málaga y Hospital Clínico Virgen de la Victoria.

5.2 Análisis estadístico

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar en el caso de variables continuas y como número absoluto y porcentaje para las variables categóricas.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo básico y un estudio de supervivencia mediante un análisis de Kaplan-Meier.

Se usó la prueba de la χ^2 o de Fisher para la comparación de las variables cualitativas y el test t de Student para las variables continuas según su distribución.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se estudió la relación entre los distintos métodos diagnósticos para evaluar las dimensiones de la raíz de aorta, con el coeficiente de correlación de Pearson (para variables de distribución normal).

Se utilizó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística múltiple para identificar las variables independientes predictoras de la necesidad de marcapasos por bloqueo auriculoventricular y de mortalidad en el seguimiento, realizado de forma escalonado para exponer de forma más clara la asociación de los distintos factores de riesgo.

Se incluyeron en este modelo las variables que alcanzaron un nivel de significación $< 0,05$ en el análisis univariable o las reconocidas en la literatura como predictoras.

Las "odds ratio" y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon a partir de los parámetros estimados por el modelo de regresión.

Para determinar la fiabilidad diagnóstica de la profundidad de la estructura protésica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo se ha calculado la curva ROC.

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 12.0 (Chicago, Illinois).

6. Resultados

Desde el punto de vista epidemiológico, la importancia del problema de la CI es nuestro entono es de primera magnitud por frecuencia, consumo de recursos y mortalidad, tanto en su fase aguda (los llamados síndromes coronarios agudos), como en la CI crónica (la angina de esfuerzo estable y los pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo pasada la fase aguda).

La CI está causada por la estenosis de una o múltiples arterias coronarias, generalmente por placas de ateroma, que restringen el flujo sanguíneo y reducen el suministro de O₂ al corazón. Produce una morbi-mortalidad importante.

La intervención coronaria percutánea mejora los resultados de pacientes con síndrome coronario agudo. Sin embargo, en pacientes con AE actualmente persiste la controversia del beneficio de la revascularización percutánea comparado con el tratamiento médico como estrategia de manejo inicial.

La angina se asocia con deterioro de la calidad de vida, reducción de la resistencia física, depresión y recurrencia de hospitalizaciones y consultas ambulatorias. La revascularización es más efectiva para el alivio de los síntomas anginosos, reducir el uso de fármacos anti anginosos y mejorar la capacidad de ejercicio comparado con el tratamiento médico solo.

El potencial beneficio en ambos tipos de pacientes en muchos casos depende de la presencia y la extensión de isquemia miocárdica. La intervención coronaria percutánea sobre lesiones coronarias no isquémicas no es beneficioso y puede aumentar las complicaciones.

Actualmente se encuentra en discusión si es necesario realizar revascularización completa en pacientes con enfermedad multivaso. Los pacientes con enfermedad multivaso pueden ser revascularizados mediante cirugía coronaria o de forma percutánea.

Hoy día se sabe muy poco sobre las ventajas clínicas de las distintas estrategias terapéuticas en el manejo de la enfermedad coronaria de vaso pequeño, entendiendo por vaso pequeño la arteria coronaria menor de 2.75mm de diámetro y menos aún si nos referimos a ramas secundarias de arterias epicárdicas mayores.

Nuestro estudio revela que hay una mayor tasa de eventos combinados en el grupo de pacientes con DM en los que se realizó tratamiento percutáneo.

La edad avanzada, la presencia de hipertensión arterial, arteriopatía periférica, enfermedad coronaria, historial de tabaquismo y DM se han identificado como predictores de DTP (la prevalencia de la DM en la población española es cercana al 6%, y aumenta con la edad y la

obesidad). Sin embargo, la presencia de insuficiencia cardíaca antes de la cirugía no ha sido previamente identificado como un factor de riesgo, aunque se ha relacionado con el DT vascular. Los hallazgos de nuestro estudio respaldan la hipótesis de que el alto riesgo cardiovascular de los pacientes programados para cirugía cardíaca aumentaría el riesgo de DTP debido a factores relacionados con la cirugía, que favorecen la persistencia y el empeoramiento del DT después del primer mes. Todos estos factores en conjunto alterarían globalmente la perfusión cerebral, explicando los deterioros en varios dominios cognitivos. Este es uno de los pocos estudios que ha explorado la patogenia y los factores de riesgo del DTP a largo plazo, especialmente en relación con variables no relacionadas con el procedimiento.

El tejido adiposo epicárdico participa en la patogénesis de la insuficiencia cardíaca. La expresión adecuada de genes termogénicos se ha demostrado como posibles factores de protección contra la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, lo que sugiere una pérdida de epicardio funcional. Los genes termogénicos podrían presentar una nueva diana terapéutica futura en la insuficiencia cardíaca.

A pesar de las mejoras en la terapia, la insuficiencia cardíaca sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, que afecta a más de 37 millones de personas en todo el mundo y que confiere una carga sustancial para el sistema de salud. Se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca se asocia con un estado proinflamatorio, principalmente a través de un aumento proinflamatorio de adipocinas y una disminución de las adipocinas antiinflamatorias, regulado por la expresión termogénica de genes.

En los últimos años, se ha demostrado que el tejido adiposo epicárdico desempeña un papel relevante en la fisiopatología de la cardiopatía isquémica. El tejido adiposo epicárdico se encuentra entre el miocardio y la capa serosa del pericardio, y muy cerca de las arterias coronarias. Se sabe que el espesor del tejido adiposo epicárdico es un indicador de riesgo cardiovascular.

En condiciones fisiológicas, el tejido adiposo epicárdico participa en la protección del miocardio y el vaso coronario, manteniendo el equilibrio energético. Sin embargo, el tejido adiposo epicárdico disfuncional ha sido implicado en la progresión y el curso más agresivo de la enfermedad isquémica del corazón. Una de estas condiciones patológicas que podría alterar la funcionalidad normal del tejido adiposo epicárdico es la presencia de DM2. El tejido adiposo epicárdico alterado puede producir localmente especies de O₂ reactivas, citocinas y quimiocinas que pueden crear un ambiente tóxico y proinflamatorio local. La inflamación del tejido adiposo epicárdico se ha relacionado con la fisiopatología de la enfermedad isquémica del corazón, que

puede reflejarse en una mayor infiltración de macrófagos CD68. En este sentido, el tejido adiposo epicárdico muestra una alta infiltración de leucocitos, específicamente linfocitos T, macrófagos y citocinas inflamatorias.

Sabemos que el estrés oxidativo juega un papel importante en la génesis de la DM2. El aumento en el estrés oxidativo sistémico parece ser un mecanismo importante que conduce al aumento de la peroxidación lipídica y la modificación oxidativa del LDL. Las lipoproteínas oxidadas de baja densidad desempeñan un papel importante en la formación y desarrollo de placas ateroscleróticas y se han asociado con la mayoría de los factores de riesgo proaterogénicos, incluida la obesidad, la dislipemia, el síndrome metabólico y la DM2. Las lipoproteínas oxidadas de baja densidad se eliminan principalmente de la circulación por una familia de receptores unidos a la membrana, llamados receptores Scavenger. La expresión de estos receptores depende en gran medida del tipo de célula y de la activación celular, por lo tanto, la captación y el efecto posterior de las lipoproteínas oxidadas de baja densidad pueden ser diferentes. La presencia de estos receptores en el tejido adiposo podría deberse principalmente a la presencia de receptores Scavenger en los macrófagos. Sin embargo, varios estudios han demostrado su presencia en los adipocitos, lo que podría desempeñar un papel en el metabolismo de las lipoproteínas circulantes, incluidas las lipoproteínas oxidadas de baja densidad.

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue evaluar la expresión de diferentes receptores Scavenger y la medida de infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico en pacientes con enfermedad isquémica del corazón, estratificando por estado de DM2. Hipotetizamos que la expresión de ARNm de receptores Scavenger y la infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico sería diferente según la presencia de DM2, desempeñando un papel importante en la fisiopatología de la cardiopatía isquémica. También evaluamos la posible asociación entre la expresión de receptores Scavenger y variables clínicas y bioquímicas.

Alrededor del 25% de los pacientes afectados de enfermedad coronaria tienen diabetes mellitus. Tanto los estados prediabéticos como la DM se asocian a una enfermedad arteriosclerótica temprana, extensa y especialmente agresiva. La DM elimina el efecto protector del ciclo hormonal menstrual y presenta un efecto sinérgico con el resto de los factores de riesgo cardiovascular. Los objetivos de la prevención primaria en los pacientes diabéticos serán los mismos que en aquellos no diabéticos que ya han sufrido un infarto de miocardio. Es especialmente importante aconsejar sobre hábitos de vida saludable, realizar un control estricto de la glucemia y de los factores de riesgo asociados, en particular de la hipertensión.

Los pacientes con diabetes tipo 2 son ingresados con frecuencia en plantas de cirugía y medicina, con tasas de ingreso que son entre 2 a 6 veces más altas que las de los pacientes sin diabetes. La DM2 también se asocia con estancias hospitalarias más prolongadas y una mayor incidencia de infecciones, complicaciones y muertes en el hospital.

Las guías clínicas recomiendan el tratamiento con regímenes de insulina multidosis para pacientes hospitalizados no críticos con DM2. El uso de un régimen de bolo basal subcutáneo, que implica la administración de una dosis basal diaria de insulina en insulina de acción rápida antes de las comidas, ha mejorado el control glucémico y reduce el riesgo de complicaciones en el entorno hospitalario. Sin embargo, este régimen, establecido como parte de la práctica clínica habitual, es limitado debido a su implementación intensiva en tiempo y mano de obra y la incomodidad del paciente asociada con la necesidad de varias inyecciones subcutáneas de insulina y pruebas de glucemia basal. Además, la terapia basal-bolo se ha relacionado con un mayor riesgo de hipoglucemia clínicamente importante.

6.1 Impacto de la revascularización coronaria percutánea de lesiones coronarias graves en ramas secundarias.

Centrándose en el contexto de lesiones angiográficamente graves localizadas en vasos coronarios secundarios o laterales, y suponiendo que en muchas ocasiones pueden carecer de importancia funcional, este estudio tiene como objetivo examinar una estrategia de tratamiento basada en la revascularización coronaria percutánea en comparación con el tratamiento farmacológico en el hábito de la práctica clínica.

Se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo para evaluar a los pacientes con lesiones graves en las ramas laterales de las arterias epicárdicas sometidos a tratamiento de revascularización percutánea y compararlos con pacientes con lesiones graves en las ramas laterales que recibieron tratamiento farmacológico exclusivo. La elección del tipo de tratamiento fue a criterio del operador en todos los casos.

Este estudio incluyó un total de 4.065 pacientes que tenían lesiones graves en las ramas laterales, se sometieron a angiografía y fueron atendidos durante un período de tres años (entre verano de 2013 y diciembre de 2015) en dos hospitales de gran volumen.

Después de una revisión de la historia clínica y la angiografía, los pacientes fueron excluidos de la siguiente manera: 1.255 pacientes (35,0%) que presentaron lesiones no revascularizadas en las arterias coronarias principales, 698 pacientes (17,1%) con indicación de angiografía por síndrome coronario agudo con segmento ST elevado, 375 pacientes (9,2%) para cirugía de revascularización coronaria previa, 327 pacientes (8,0%) que presentaron lesiones en ramas laterales con un diámetro inferior a 2mm, 220 pacientes (5,4%) para presentar una lesión en la rama lateral vaso que requirió una técnica de bifurcación con vaso principal, 154 pacientes (3,7%) por indicación de revascularización quirúrgica, 108 pacientes (2,6%) por valvulopatía grave o prótesis valvular y 96 pacientes (2,3%) por reestenosis de un stent previamente implantado en la rama lateral. Finalmente, incluimos 662 pacientes en el estudio.

Los pacientes incluidos tenían lesiones coronarias severas (estenosis \geq 70% estimada visualmente, basada en angiografía) en ramas coronarias laterales con un diámetro \geq 2 mm. La elección del tratamiento fue realizada por el cardiólogo intervencionista que realizó el procedimiento, y el tratamiento farmacológico prescrito al alta fue elegido por el cardiólogo clínico que trató al paciente.

Para acceder a los datos de los historiales médicos con fines de investigación, seguimos los protocolos establecidos de cada centro. Este estudio cumple con la Declaración de Helsinki

(1975) de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para la investigación médica en seres humanos.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó en base a la demostración de superioridad y para la comparación de proporciones. La frecuencia de eventos combinados se consideró como 8% para el grupo de tratamiento médico y 4% para el grupo PCI. Con un error alfa de 0,05 y una potencia del 80%, se estimó que el número de pacientes para incluir era un total de 458 (229 pacientes en cada grupo). El proceso de inclusión finalizó cuando se alcanzó al menos el número mínimo de pacientes para cada grupo.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: los que tenían lesiones de rama lateral y recibieron tratamiento percutáneo, y los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico exclusivo. Las variables cualitativas se expresan como un número absoluto y un porcentaje total. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar siempre que la distribución de los valores sea simétrica. Cuando la distribución de las variables cuantitativas fue asimétrica, se representan como una media y un rango intercuartílico. Para determinar la existencia de diferencias significativas utilizamos la prueba Chi cuadrado para variables cualitativas y la prueba ANOVA en el caso de variables cuantitativas. Se realizó un estudio de supervivencia libre de eventos utilizando el método de Kaplan-Meier, a partir del cual se obtuvieron curvas de supervivencia de comparación utilizando la estadística de long-rank. El modelo de regresión de Cox se utilizó para determinar las variables predictoras de eventos con el cálculo de la razón de riesgo (HR) y el intervalo de confianza correspondiente al 95%. Para ajustar las posibles variables de confusión, se realizó un análisis de puntaje de propensión. Se consideró que un valor de $p < 0,05$ indicaba una diferencia estadística en todas las pruebas. Todos los análisis se realizaron con el software SPSS 21.0 (SSPS Inc, Chicago, Illinois, EEUU) y R (Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Original article

Impact of Percutaneous Coronary Revascularization of Severe Coronary Lesions on Secondary Branches

Macarena Cano-García,^a Mercedes Millán-Gómez,^b Carlos Sánchez-González,^a Juan H. Alonso-Briales,^b Luz D. Muñoz-Jiménez,^a Fernando Carrasco-Chinchilla,^b Antonio Domínguez-Franco,^b Antonio J. Muñoz-García,^b Juan A. Bullones-Ramírez,^a Jesús M. Álvarez-Rubiera,^a Manuel de Mora-Martín,^a Eduardo de Teresa-Galván,^b José M. Hernández-García,^b Cristóbal A. Urbano-Carrillo,^a and Manuel F. Jiménez-Navarro^{b,*}

^aUnidad de Gestión Clínica del Corazón y Patología Vascular, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain

^bUnidad de Gestión Clínica Área del Corazón, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga (UMA), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Málaga, Spain

Article history:

Received 17 December 2017

Accepted 10 April 2018

Keywords:

Acute coronary syndrome
Coronary artery
Percutaneous coronary revascularization
Pharmacological treatment
Secondary branch
Stable angina

ABSTRACT

Introduction and objectives: To analyze the percutaneous revascularization strategy for severe lesions in the secondary branches (SB) (diameter ≥ 2 mm) of major epicardial arteries compared with conservative treatment.

Methods: This study analyzed patients with severe SB lesions who underwent percutaneous revascularization treatment compared with patients who received pharmacological treatment. The study examined the percentage of branch-related events (cardiovascular death, myocardial infarction attributable to SB, or the need for revascularization of the SB).

Results: We analyzed 679 SB lesions (662 patients). After a mean follow-up of 22.2 ± 10.5 months, there were no significant differences between the 2 treatment groups regarding the percentage of death from cardiovascular causes (1.7% vs 0.4%; $P = .14$), nonfatal acute myocardial infarction (AMI) (1.7% vs 1.7%; $P = .96$), the need for SB revascularization (4.1% vs 5.4%; $P = .45$) or in the total percentage of events (5.1% vs 6.3%; $P = .54$). The variables showing an association with event occurrence on multivariate analysis were diabetes (SHR, 2.87; 95%CI, 1.37-5.47; $P = .004$), prior AMI (SHR, 3.54; 95%CI, 1.77-7.30; $P < .0001$), SB reference diameter (SHR, 0.16; 95%CI, 0.03-0.97; $P = .047$), and lesion length (SHR, 3.77; 95%CI, 1.03-1.13; $P < .0001$). These results remained the same after the propensity score analysis.

Conclusions: The percentage of SB-related events during follow-up is low, with no significant differences between the 2 treatment strategies. The variables associated with event occurrence in the multivariate analysis were the presence of diabetes mellitus, prior AMI, and greater lesion length.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Impacto de la revascularización coronaria percutánea de lesiones coronarias graves en ramas secundarias

RESUMEN

Introducción y objetivos: Comparar la estrategia de revascularización percutánea de lesiones graves en ramas coronarias secundarias (RS) (diámetro ≥ 2 mm) de arterias epicárdicas mayores frente al tratamiento conservador.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo en el que se compara a pacientes con lesiones graves en RS de arterias epicárdicas principales tratados con revascularización percutánea o con un tratamiento farmacológico a criterio del operador. Se analizó el porcentaje de eventos relacionados con la rama (muerte cardiovascular, infarto de miocardio atribuible a RS o necesidad de revascularización de la RS).

Resultados: Se analizaron 679 lesiones en RS (662 pacientes). Tras un seguimiento medio de $22,2 \pm 10,5$ meses, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en mortalidad de causa cardiovascular (el 1,7 frente al 0,4%; $p = 0,14$), infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal (el 1,7 frente al 1,7%; $p = 0,96$) o necesidad de revascularización de la RS (el 4,1 frente al 5,4%; $p = 0,45$) ni en el porcentaje total de eventos (el 5,1 frente al 6,3%; $p = 0,54$). Las variables que mostraron asociación con la ocurrencia de eventos en el análisis multivariable fueron la diabetes ($sHR = 2,87$; IC95%, 1,37-5,47; $p = 0,004$), IAM previo ($sHR = 3,54$; IC95%, 1,77-7,30; $p < 0,0001$), el diámetro de referencia de la RS ($sHR = 0,16$; IC95%, 0,03-0,97;

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo
Arteria coronaria
Revascularización coronaria percutánea
Tratamiento farmacológico
Rama secundaria
Angina estable

* Corresponding author: Unidad de Gestión Clínica Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Campus Universitario de Teatinos s/n, Málaga, Spain.
E-mail address: jimeneznavarro@secardiologia.es (M.F. Jiménez-Navarro).

6.2 Estudio a largo plazo del deterioro cognitivo en la cirugía cardíaca con y sin bomba: factores de riesgo involucrados.

La presencia de DT después de la cirugía aumentó significativamente tanto en los grupos con y sin bomba, alcanzando el DT máximo a los 6 meses, y permaneció en 12 meses. Antes de la cirugía y al mes de seguimiento no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. La función ejecutiva, la memoria y la fluidez verbal fueron los dominios cognitivos afectados. Se observó un cambio no significativo en la percepción visoespacial.

Los efectos específicos en relación con la extensa técnica quirúrgica, el uso de bypass cardiopulmonar o la anestesia se han asociado tradicionalmente con el DTP a corto y largo plazo, especialmente en pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca con bomba.

La edad avanzada, la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, arteriopatía periférica y enfermedad coronaria e historial de tabaquismo se han identificado como predictores de DTP. Sin embargo, la presencia de insuficiencia cardíaca antes de la cirugía no ha sido previamente identificada como un factor de riesgo.

Los hallazgos de este estudio respaldan la hipótesis de que el alto riesgo cardiovascular de los pacientes programados para cirugía cardíaca extensa aumentaría el riesgo de DTP debido factores relacionados con la cirugía, que favorecen la persistencia y el empeoramiento del DT después del primer mes.



Research Letter

Research Long-term Cognitive Impairment After Off-Pump Versus On-Pump Cardiac Surgery: Involved Risk Factors



To the Editor:

Off-pump cardiac surgery was developed to reduce perioperative complications associated with the use of cardiopulmonary bypass (“on-pump”), including neurologic injury.¹ Postoperative cognitive impairment (PCI) is considered to be a relevant neurologic complication after cardiac surgery.^{2,3} Cardiopulmonary bypass and nonspecific surgery factors have been related to PCI but the evidence is inconclusive.^{3–5} PCI is defined as a decline in performance on neuropsychological tests relative to preoperative levels and several cognitive domains could be affected.^{2,4,5} Its incidence range varies from 4% to 80% and it may remain months or years after surgery.^{2,3,5} The objectives of this study were to assess long-term cognitive impairment differences after off-pump and on-pump cardiac surgery and to identify involved risk factors. We prospectively and sequentially included 70 patients, 34 (48.6%) scheduled for elective on-pump cardiac surgery (concomitant aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting) and 36 (51.4%) for elective off-pump cardiac surgery (coronary artery bypass grafting). Follow-up of all patients was standardized with recording sociodemographic, clinical, and operative-anesthetics data, and a multidomain neurocognitive evaluation with a battery of 6 age- and education-adjusted⁶ neuropsychological tests was performed preoperatively and at 1, 6, and 12 months. The presence of cognitive impairment was defined by a score deterioration in the performance of any test ≥ 1.5 SD with respect to normative data and PCI as its significant worsening after surgery related to preoperative levels. The presence of cognitive impairment after surgery significantly increased in both on-pump and off-pump groups ($P < .001$ and $P < .01$, respectively), reaching the maximum cognitive impairment at 6 months, and remained at 12 months. PCI was significantly greater among patients of the on-pump group at 6 and 12 months (Figure 1). Before surgery and at 1-month follow-up, no significant differences were found between groups. Attention-executive function, memory, and verbal fluency were the cognitive domain affected. Nonsignificant change was observed in visuospatial perception. The independent predictors of PCI identified were specific procedural factors as the mean levels of intraoperative oxygen saturation lower than 90% (odds ratio [OR]: 9.9; 95% confidence interval [95% CI]: 5.8–19.8; $P < .001$) and cardiopulmonary bypass time greater than 160 minutes (OR: 4.1; 95% CI: 1.8–7.1; $P < .001$), and

cardiovascular risk factors as the history of smoking (OR: 7.9; 95% CI: 2.7–10.4; $P < .001$), presence of heart failure (OR: 3.2; 95% CI: 1.6–6.0; $P < .05$), left ventricular hypertrophy (OR: 2.8; 95% CI: 1.5–5.7; $P < .05$), diabetes mellitus (OR: 1.6; 95% CI: 1.2–3.3; $P < .05$), 3-vessel coronary artery disease (OR: 1.6; 95% CI: 1.1–3.1; $P < .05$), and peripheral arteriopathy (OR: 1.2; 95% CI: 1.1–3.1; $P < .05$).

Specific effects in relationship with the extensive surgical technique, use of cardiopulmonary bypass, or anesthesia have been traditionally associated with both short- and long-term PCI,^{2,7} especially on patients who underwent on-pump cardiac surgery.^{2,5,7} The role of other potential variables as patient-related risk factors, mainly cardiovascular risk factors, has been controversially and insufficiently shown in previous studies. The older age, the presence of arterial hypertension, diabetes mellitus, peripheral arteriopathy and coronary artery disease, and a history of smoking have been identified as predictors of PCI.^{1,5,8} However, the presence of heart failure before the surgery has not been previously identified as a risk factor, although it has been related to vascular cognitive impairment.^{9,10} The findings of this study support the hypothesis that the high cardiovascular risk of the patients scheduled for extensive cardiac surgery would add to the risk of PCI due to surgery-related factors, favoring the persistence and worsening of the cognitive impairment after the first month.^{2,5,7} All these factors together would alter globally the cerebral perfusion, explaining the impairments in several cognitive domains. This is one of the few studies that has explored the pathogenesis and the risk factors of long-term PCI, especially in relation to nonprocedural variables.

No perioperative strategies for the prevention, diagnosis, and follow-up of PCI have yet become established as part of

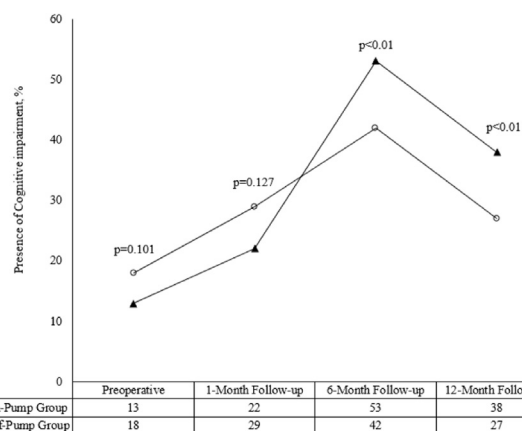


Fig. 1. Percentage of patients with cognitive impairment before and after on-pump and off-pump cardiac surgery. *P* values of the difference between groups before and at 1, 6, and 12 months after surgery are shown.



6.3 Sobreexpresión de receptores Scavenger e infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico de pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes.

Existe poca investigación sobre tejido adiposo epicárdico como factor relevante en la fisiopatología de la aterosclerosis coronaria y la presencia de receptores Scavenger en los adipocitos viscerales. De hecho, este es el primer estudio de investigación para analizar la expresión de receptores Scavenger y tejido adiposo epicárdico en pacientes con enfermedad isquémica del corazón, estratificando por DM2.

Nuestro principal hallazgo ha sido que la expresión de ARNm de receptores Scavenger se expresa en tejido adiposo epicárdico y esta expresión fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad isquémica del corazón con DM2.

Por otro lado, encontramos que la infiltración de macrófagos se mejoró en pacientes con tejido adiposo epicárdico con enfermedad isquémica del corazón con DM2, en comparación con pacientes con enfermedad isquémica del corazón sin DM2 y el grupo control.

Además, la expresión de estos genes, los niveles de glucosa, HbA1c, presencia de tabaquismo, hipertensión y dislipemia, se identificaron como factores de riesgo de padecer enfermedad isquémica del corazón en pacientes con DM2.

Nuestros hallazgos son importantes, porque la expresión de ARNm de receptores Scavenger no se había descrito previamente, ni la expresión de ARNm de CD68 en tejido adiposo epicárdico y se suman al número limitado de estudios que han informado sobre el papel de este tipo de tejido en la aterosclerosis coronaria.

Los receptores Scavenger son una superfamilia de receptores unidos a la membrana que participan en la captación de las lipoproteínas oxidadas de baja densidad por células en la pared arterial. La creciente evidencia sugiere un papel de estos receptores en varios pasos del proceso aterosclerótico, desde la iniciación hasta la desestabilización de la placa por varios mecanismos, incluyendo la inducción de activación y disfunción de células endoteliales, formación de células de espuma de macrófago, migración y proliferación de células de músculo liso.

LOX-1 es uno de los principales receptores Scavenger para las lipoproteínas oxidadas de baja densidad. En condiciones fisiológicas, estos receptores son casi indetectables, sin embargo, bajo la exposición a varios estímulos proinflamatorios y proaterogénicos, como la diabetes, la hipertensión y la dislipemia, están sobreexpresados. El papel de LOX-1 en la isquemia del miocardio se ha demostrado en algunos artículos, mostrando niveles regulados de LOX-1 en el

corazón después de un corto periodo de oclusión de la arteria coronaria, asociándose con marcadores de inflamación, estrés oxidativo y apoptosis.

Además, LOX-1 también ha sido implicado en la deposición de colágeno después de la isquemia miocárdica, favoreciendo la remodelación cardíaca.

En humanos, los niveles circulantes de LOX-1 han sido propuestos como un marcador de isquemia miocárdica, pero ningún estudio previo ha mostrado su expresión en el miocardio o en los tejidos circundantes. De acuerdo, con estos hallazgos, la sobreexpresión de LOX-1 en varios tejidos también se ha relacionado con el desarrollo y la progresión de la diabetes mellitus, promoviendo la activación de las células vasculares por lipoproteínas oxidadas de baja densidad a través de LOX-1, estando implicado en la fisiopatología de la vasculopatía diabética humana.

Manuscript Number: ATH-D-18-00473R3

Title: Overexpression of Scavenger Receptor and infiltration of macrophage in epicardial adipose tissue of patients with ischemic heart disease and diabetes

Article Type: Research paper

Section/Category: Translational Research

Keywords: scavenger receptors; oxidized low-density lipoprotein; epicardial adipose tissue; diabetes mellitus; ischemic heart disease.

Corresponding Author: Dr. Lourdes Garrido-Sanchez,

Corresponding Author's Institution: IBIMA. Hospital Universitario Virgen de la Victoria

First Author: Concepcion Santiago-Fernandez

Order of Authors: Concepcion Santiago-Fernandez; Luis M Perez-Belmonte; Mercedes Millan-Gomez; Inmaculada Moreno-Santos; Fernando Carrasco-Chinchilla; Amalio Ruiz-Salas; Luis Morcillo-Hidalgo; Jose M Melero; Lourdes Garrido-Sanchez; Manuel Jimenez-Navarro

Abstract: Background: Oxidized Low-Density Lipoproteins and Scavenger Receptors (SRs) play an important role in the formation and development of atherosclerotic plaques. However, little is known about their presence in epicardial adipose tissue (EAT).

Aims: To evaluate the mRNA expression of different SRs in EAT of patients with ischemic heart disease (IHD), stratifying by diabetes status and its association with clinical and biochemical variables.

Methods: We analyzed the mRNA expression of SRs (LOX-1, MSR1, CXCL16, CD36 and CL-P1) and macrophage markers (CD68, CD11c and CD206) in EAT from 45 patients with IHD (23 with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and 22 without T2DM) and 23 controls without IHD or T2DM.

Results: LOX-1, CL-P1, CD68 and CD11c mRNA expression were significantly higher in diabetic patients with IHD when compared with those without T2DM and control patients. MSR1, CXCL16, CD36 and CD206 showed no significant differences. In IHD patients, LOX-1 (OR:7.4; 95%CI:2.4-12.9; $p<0.01$), CL-P1 (OR:5.7; 95%CI:2.0-9.9; $p<0.01$) and CD68 mRNA expression (OR:4.2; 95%CI:1.7-8.3; $p=0.018$) were identified as independent risk factors associated with T2DM and with the severity of coronary disease measured by the Gensini score. Glucose and glycated hemoglobin, insulin resistance level and the presence of smoking, hypertension and dyslipidemia were also shown to be risk factors.

Conclusions: SRs mRNA expression is found in EAT. LOX-1, CL-P1, CD68 and CD11c were higher in IHD patients with T2DM and were identified as a cardiovascular risk factor of T2DM. This study suggests the importance of EAT in coronary atherosclerosis among patients with T2DM.

6.4 Uso de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 en la práctica clínica real en una planta de medicina


Las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con regímenes de insulina multidosis para pacientes hospitalizados no críticos con DM2. El uso de un régimen de bolo basal subcutáneo, que implica la administración de una dosis basal diaria de insulina e insulina de acción rápida antes de las comidas, ha mejorado el control glucémico y reduce el riesgo de complicaciones en el entorno hospitalario. Este régimen es limitado debido a su implementación intensiva en tiempo y mano de obra y la incomodidad del paciente asociado con la necesidad de varias inyecciones subcutáneas de insulina y pruebas de glucemias basales. La terapia basal-bolo se ha relacionado con un mayor riesgo de hipoglucemia clínicamente importante, que se dio en el 12-32% de los pacientes hospitalizado con DM2.

El uso de fármacos antihiperglucemiantes no insulínicos en el ámbito hospitalario ha sido limitado debido a los posibles efectos secundarios de la mayoría de ellos en pacientes hospitalizados. El mayor riesgo es de acidosis láctica con metformina; la incertidumbre sobre la seguridad cardiovascular, el alto riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso asociado con sulfonilureas; la retención de líquidos, el edema periférico y la insuficiencia cardíaca, el aumento de peso y el mayor riesgo de fracturas óseas con tiazolidindionas han contraindicado el uso de estas terapias para el tratamiento hospitalario antihiperglucémico de rutina.



Article

Use of Linagliptin for the Management of Medicine Department Inpatients with Type 2 Diabetes in Real-World Clinical Practice (Lina-Real-World Study)

Luis M. Pérez-Belmonte ^{1,2,*} , Juan J. Gómez-Doblas ^{2,3}, Mercedes Millán-Gómez ^{2,3}, María D. López-Carmona ¹, Ricardo Guijarro-Merino ¹, Fernando Carrasco-Chinchilla ^{2,3}, Eduardo de Teresa-Galván ^{2,3}, Manuel Jiménez-Navarro ^{2,3}, M. Rosa Bernal-López ^{1,4,*} and Ricardo Gómez-Huelgas ^{1,4}

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA), 29010 Málaga, Spain; mdlcorreo@gmail.com (M.D.L.-C.); rguijarrom@gmail.com (R.G.-M.); ricardogomezhuelgas@hotmail.com (R.G.-H.)

² Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain; jjgomezdoblas@gmail.com (J.J.G.-D.); mercedesmillang@gmail.com (M.M.-G.); fernandocarrascochinchilla@gmail.com (F.C.-C.); eduardodeteresa@gmail.com (E.d.T.-G.); mjimeneznavarro@gmail.com (M.J.-N.)

³ Unidad de Gestión Clínica Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA), 29010 Málaga, Spain

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: luismiguelpb1984@gmail.com (L.M.P.-B.); robelopajiju@yahoo.es (M.R.B.-L.); Tel.: +34-951-291-169 (L.M.P.-B. & M.R.B.-L.)

Received: 23 July 2018; Accepted: 8 September 2018; Published: 11 September 2018



Abstract: The use of noninsulin antihyperglycaemic drugs in the hospital setting has not yet been fully described. This observational study compared the efficacy and safety of the standard basal-bolus insulin regimen versus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (linagliptin) plus basal insulin in medicine department inpatients in real-world clinical practice. We retrospectively enrolled non-critically ill patients with type 2 diabetes with mild to moderate hyperglycaemia and no injectable treatments at home who were treated with a hospital antihyperglycaemic regimen (basal-bolus insulin, or linagliptin-basal insulin) between January 2016 and December 2017. Propensity score was used to match patients in both treatment groups and a comparative analysis was conducted to test the significance of differences between groups. After matched-pair analysis, 227 patients were included per group. No differences were shown between basal-bolus versus linagliptin-basal regimens for the mean daily blood glucose concentration after admission (standardized difference = 0.011), number of blood glucose readings between 100–140 mg/dL (standardized difference = 0.017) and >200 mg/dL (standardized difference = 0.021), or treatment failures (standardized difference = 0.011). Patients on basal-bolus insulin received higher total insulin doses and a higher daily number of injections (standardized differences = 0.298 and 0.301, respectively). Basal and supplemental rapid-acting insulin doses were similar (standardized differences = 0.003 and 0.012, respectively). There were no differences in hospital stay length (standardized difference = 0.003), hypoglycaemic events (standardized difference = 0.018), or hospital complications (standardized difference = 0.010) between groups. This study shows that in real-world clinical practice, the linagliptin-basal insulin regimen was as effective and safe as the standard basal-bolus regimen in non-critical patients with type 2 diabetes with mild to moderate hyperglycaemia treated at home without injectable therapies.

Keywords: diabetes mellitus; linagliptin; inpatient hyperglycaemia; hospital care

7. Discusión

7.1 Impacto de la revascularización coronaria percutánea de lesiones coronarias graves en ramas secundarias.

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron:

1-En nuestra serie, la mayoría de las lesiones angiográficamente graves observadas en las ramas laterales recibieron tratamiento percutáneo.

2-Se eligió el tratamiento percutáneo en ramas laterales de mayor diámetro, mayor longitud de lesión, mayor porcentaje de estenosis y un tamaño similar al del vaso principal.

3-El porcentaje de eventos en el seguimiento fue bajo en el grupo global de pacientes, con un 5,4% de eventos combinados relacionados con vasos de rama lateral, principalmente debido a la necesidad de una nueva revascularización.

4-No se observaron diferencias significativas en la supervivencia combinada sin eventos entre pacientes sometidos a tratamiento conservador y aquellos que recibieron tratamiento percutáneo.

5-En el análisis multivariado, las variables que se correlacionaron con la tasa de eventos en el seguimiento fueron la presencia de diabetes mellitus, un diámetro menor de la rama lateral y una longitud de lesión más larga.

6-Después del ajuste del puntaje de propensión, no hubo diferencias significativas en los resultados obtenidos.

Hasta la fecha ningún estudio se ha centrado en comparar el tratamiento percutáneo versus el tratamiento médico de la estenosis severa en las ramas laterales de las principales arterias epicárdicas.

La presencia de isquemia inducible relacionada con una estenosis coronaria es significativa cuando se toma la decisión de revascularizar la estenosis. Mientras que la reducción de la isquemia miocárdica del paciente con revascularización parece mejorar la clasificación funcional, la revascularización de las lesiones no isquémicas siempre ha sido discutible.

Los pacientes con DM tienen una mayor prevalencia de enfermedad cardíaca y una mayor incidencia de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o muerte que la población general. Además, los pacientes diabéticos representan más del 25% del total de pacientes que se

someten a procedimientos de intervención, y por tanto sus resultados a corto como a largo plazo son inferiores a los de los pacientes no diabéticos, que generalmente se debe a la presencia de una enfermedad más difusa, vasos más pequeños, un mayor grado de trombogenicidad y un mayor desarrollo de hiperplasia intimal. En el estudio de Mayo Clinic se observó que en los procedimientos de revascularización percutánea, la revascularización incompleta era más frecuente entre los pacientes diabéticos; también se asoció con peores resultados en la ocurrencia de eventos a largo plazo en pacientes diabéticos en comparación con pacientes no diabéticos. En nuestra serie, la DM y la longitud de la lesión de la rama lateral fueron los dos factores más estrechamente asociados con la aparición de eventos tanto en el grupo global de pacientes como después del ajuste del puntaje de propensión. Es, por lo tanto, el subgrupo de pacientes diabéticos con lesiones de mayor longitud que debería ser el foco de los esfuerzos terapéuticos para optimizar los resultados.

Esta investigación tiene varias limitaciones. Es un estudio no aleatorizado, retrospectivo, de dos centros, y estas circunstancias dificultan el control de los datos y el análisis y la posterior extrapolación de los resultados. Sin embargo, es un registro de “vida real” de pacientes con los que el cardiólogo intervencionista tiene contacto en la práctica clínica habitual y sobre los cuales el operador debe decidir tratar o mantener una estrategia de tratamiento conservadora. En segundo lugar, hubo un desequilibrio en el número de pacientes incluidos en los dos grupos. Esto se debió a que en la mayoría de las lesiones de rama lateral el operador optó por la revascularización percutánea.

El porcentaje de eventos relacionados con la rama lateral durante el seguimiento fue bajo en el grupo global de pacientes, sin diferencias significativas entre las dos estrategias de tratamiento. En el análisis multivariado, la presencia de DM y una mayor longitud de lesión fueron las variables asociadas con la ocurrencia del evento; por lo tanto, el foco de mayores esfuerzos para optimizar los resultados debería estar en el subconjunto de pacientes diabéticos con lesiones largas.

Los vasos de rama lateral son las ramas menos desarrolladas y de menor calibre de las arterias coronarias principales y suministran sangre a un área más pequeña del miocardio. Los estudios publicados sobre procedimientos de intervención en lesiones de rama lateral se centran en el análisis del tratamiento de las lesiones de bifurcación, sin embargo, en otros contextos no hay estudios disponibles sobre el valor pronóstico de este tipo de lesión.

El porcentaje de eventos relacionados con la rama lateral durante el seguimiento fue bajo en el grupo global de pacientes, sin diferencias significativas entre las dos estrategias de tratamiento

(tratamiento médico o ICP). Las variables que se asociaron con los eventos fueron la presencia de DM y una mayor longitud de la lesión.

Es necesario identificar qué ramas laterales pueden beneficiarse más de la revascularización percutánea, particularmente en el subconjunto de pacientes con una mayor tasa de eventos, como pacientes diabéticos con lesiones de mayor longitud.

7.2 Estudio a largo plazo del deterioro cognitivo en la cirugía cardíaca con y sin bomba: factores de riesgo involucrados.

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, en los sistemas de circulación extracorpórea y en el tratamiento médico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, siguen produciéndose complicaciones perioperatorias que afectan al sistema nervioso, y en ocasiones sus mecanismos son pobremente conocidos.

Las complicaciones neurológicas en estos pacientes pueden afectar tanto al cerebro como a la médula espinal y a los nervios periféricos. Sin embargo, la afectación del sistema nervioso central, y en particular la afección cerebrovascular, es la más frecuente, y conlleva una alta morbilidad y mortalidad, así como un aumento de las estancias hospitalarias y de los recursos sanitarios utilizados; todo ellos sin olvidar el grave quebranto económico y social que estas complicaciones provocan en los pacientes y sus familias.

Múltiples estudios, tanto unicéntricos como multicéntricos, de carácter prospectivo y retrospectivo, han intentado identificar variables preoperatorias, operatorias y postoperatorias asociadas a la aparición de complicaciones neurológicas tras la cirugía cardíaca. Desgraciadamente, los términos utilizados para definir estas complicaciones son con frecuencia poco precisos, y la sintomatología neurológica agrupada en los distintos epígrafes es excesivamente heterogénea.

Este es uno de los pocos estudios que ha explorado la patogenia y los factores de riesgo del DTP a largo plazo, especialmente en relación con variables no relacionadas con el procedimiento.

Los instrumentos apropiados para medir el rendimiento cognitivo requieren de mucho tiempo y de mano de obra, siendo la mayoría de los estudios que hay centrados en la técnica quirúrgica. Sin embargo, las estrategias relacionadas con el paciente no han sido suficientemente desarrolladas.

La identificación del DT en una etapa temprana y la evaluación neurocognitiva a largo plazo después de la cirugía deben sumarse a la atención médica general en los servicios quirúrgicos para implementar un enfoque integrador y multidisciplinario y para aconsejar a nuestros pacientes sobre el riesgo de DTP.

7.3 Sobreexpresión de receptores Scavenger e infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico de pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes.

En nuestro estudio, mostramos una sobreexpresión de LOX-1 en el tejido adiposo miocárdico entre pacientes con enfermedad isquémica del corazón y DM2, lo que sugiere que este tejido adiposo que está anatómicamente en contacto directo con el corazón y las arterias coronarias, podría estar relacionado con la aterosclerosis coronaria.

En cuanto a los niveles de expresión de ARNm de CL-P1, su implicación en la aterosclerosis no se ha descrito claramente. Describimos por primera vez que CL-P1 se expresa en tejido adiposo epicárdico y esta expresión es significativamente mayor en enfermedad isquémica del corazón con DM2 que en aquellos pacientes sin DM2 y controles. Este hallazgo podría estar relacionado con la función que media la captación de lipoproteínas oxidadas de baja densidad y colabora con otros receptores Scavenger en la aterosclerosis coronaria.

En cuanto a CD68, nuestro trabajo ha demostrado una sobreexpresión de ARNm de CD68 en tejido adiposo epicárdico en pacientes con enfermedad isquémica del corazón y DM2 cuando se compara con pacientes sin DM2 y controles.

Nuestros hallazgos sugieren que la infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico puede influir potencialmente en la patogénesis de pacientes con CI con DM2.

Nuestros datos revelaron un perfil predominantemente inflamatorio en tejido adiposo epicárdico en pacientes diabéticos con CI en comparación con aquellos sin DM y controles, mostrando la implicación de LOX-1 como el principal receptor Scavenger expresado en el tejido adiposo epicárdico, seguido de CL-P1 y CD68.

Cada día, el número creciente de pacientes diabéticos y la enfermedad arterial coronaria se manejan en los hospitales y el número será epidémico en los próximos años debido principalmente al aumento de la esperanza de vida y los niveles de obesidad. Las estrategias propuestas logran una mejoría clínica hasta cierto nivel y se describen nuevos escenarios clínicos como la revascularización incompleta. Conocer exactamente los mecanismos que subyacen a la

importancia del tejido adiposo epicárdico puede ayudarnos a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y a mejorar el pronóstico de pacientes diabéticos con enfermedad coronaria.

7.4 Uso de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 en la práctica clínica real en una planta de medicina.

Este estudio observacional comparó la eficacia y la seguridad del régimen estándar de insulina basal-bolus frente a un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (linagliptina) más insulina basal en pacientes hospitalizados en una planta de medicina en la práctica clínica real.

Este estudio multicéntrico incluyó a pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2. Los datos se recopilaron de los sistemas de registros médicos electrónicos y la revisión de los registros médicos. Nuestra práctica clínica actual recomienda un régimen de insulina basal-bolo como tratamiento estándar para pacientes no críticos. Opcionalmente, los pacientes con hiperglucemia leve a moderada tratados en domicilio sin terapias inyectables pueden tratarse con insulina basal y linagliptina.

De los 2.632 pacientes hospitalizados con DM2 entre enero 2016 y diciembre 2017, el 36,2% (n = 953) tuvieron control glucémico leve y cumplieron los criterios de selección de nuestro protocolo para el tratamiento con régimen DPP4i-basal. De estos pacientes, 325 (34,1%) fueron tratados con el régimen DPP4i-basal y 628 (65,9%) con el régimen basal-bolus. Después de un análisis por pares, se incluyeron 227 pacientes en cada grupo de tratamiento.

Los grupos estaban bien equilibrados al inicio del estudio. Se observaron diferencias no significativas entre los grupos a excepción de la presencia de fibrilación auricular, que fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con un régimen de insulina basal-bolus.

No hubo diferencia en la duración de la estancia hospitalaria. La duración del ingreso en el hospital varió de 4 a 14 días, con un 92,1% de pacientes hospitalizados entre 4 y 9 días. Desde el primer día de ingreso en el hospital, ambos regímenes de tratamiento resultaron en una mejora significativa en las concentraciones medias diarias de glucemia basal. La mejora se mantuvo durante la duración del ingreso hospitalario. Además, en ambos casos condujo a concentraciones medias de glucemia basal similares antes del desayuno, el almuerzo, la cena y la hora de acostarse.

No se observaron diferencias entre los grupos de regímenes antidiabéticos hospitalarios con respecto a la concentración de glucemia basal después del ingreso, el número de pacientes con

una lectura de glucemia basal de 100-140 mg/dL y >200 mg/dL, y el número y el día de fracaso del tratamiento.

Los pacientes tratados con el régimen basal-bolus recibieron dosis de insulina total y prandial de acción rápida significativamente mayores, relacionados con el uso de insulina prandial de acción rápida, así como un mayor número de inyecciones por día durante la hospitalización. Con respecto a los eventos de hipoglucemia (<70, <54 y <40 mg/dL) y la presencia de complicaciones (incluyendo aquellas que requieran ingreso a una unidad de cuidados intensivos y muertes), se observaron diferencias no significativas entre los grupos.

8. Conclusiones

8.1 Impacto de la revascularización coronaria percutánea de lesiones coronarias graves en ramas secundarias.

Los principales hallazgos fueron:

En nuestra serie, la mayoría de las lesiones angiográficamente graves observadas en las ramas laterales recibieron tratamiento percutáneo.

Se eligió el tratamiento percutáneo en ramas laterales de mayor diámetro, mayor longitud de lesión, mayor porcentaje de estenosis y un tamaño similar al del vaso principal.

El porcentaje de eventos en el seguimiento fue bajo en el grupo global de pacientes, con un 5,4% de eventos combinados relacionados con vasos de rama lateral, principalmente debido a la necesidad de una nueva revascularización.

No se observaron diferencias significativas en la supervivencia combinada sin eventos entre pacientes sometidos a tratamiento conservador y aquellos que recibieron tratamiento percutáneo.

En el análisis multivariado, las variables que se correlacionaron con la tasa de eventos en el seguimiento fueron la presencia de diabetes mellitus, un diámetro menor de la rama lateral y una longitud de lesión más larga.

Después del ajuste del puntaje de propensión, no hubo diferencias significativas en los resultados obtenidos.

Hasta la fecha ningún estudio se ha centrado en comparar el tratamiento percutáneo versus el tratamiento médico de la estenosis severa de las ramas laterales de las principales arterias epicárdicas.

La presencia de isquemia inducible relacionada con una estenosis coronaria es significativa cuando se toma la decisión de revascularizar la estenosis. Mientras que la reducción de la isquemia miocárdica del paciente con revascularización parece mejorar la clasificación funcional, la revascularización de las lesiones no isquémicas siempre ha sido discutible.

Los pacientes con DM tienen una mayor prevalencia de enfermedad cardíaca y una mayor incidencia de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o muerte que la población general. Además, los pacientes diabéticos representan más del 25% del total de pacientes que se

someten a procedimientos de intervención, y por tanto sus resultados a corto como a largo plazo son inferiores a los de los pacientes no diabéticos, que generalmente se debe a la presencia de una enfermedad más difusa, vasos más pequeños, un mayor grado de trombogenicidad y un mayor desarrollo de hiperplasia intimal. En el estudio de Mayo Clinic se observó que en los procedimientos de revascularización percutánea, la revascularización incompleta era más frecuente entre los pacientes diabéticos; también se asoció con peores resultados en la ocurrencia de eventos a largo plazo en pacientes diabéticos en comparación con pacientes no diabéticos. En nuestra serie, la DM y la longitud de la lesión de la rama lateral fueron los dos factores más estrechamente asociados con la aparición de eventos tanto en el grupo global de pacientes como después del ajuste del puntaje de propensión. Es, por lo tanto, el subgrupo de pacientes diabéticos con lesiones de mayor longitud que debería ser el foco de los esfuerzos terapéuticos para optimizar los resultados.

Esta investigación tiene varias limitaciones. Es un estudio no aleatorizado, retrospectivo, de dos centros, y estas circunstancias dificultan el control de los datos y el análisis y la posterior extrapolación de los resultados. Sin embargo, es un registro de “vida real” de pacientes con los que el cardiólogo intervencionista tiene contacto en la práctica clínica habitual y sobre los cuales el operador debe decidir tratar o mantener una estrategia de tratamiento conservadora. En segundo lugar, hubo un desequilibrio en el número de pacientes incluidos en los dos grupos. Esto se debió a que en la mayoría de las lesiones de rama lateral el operador optó por la revascularización percutánea.

El porcentaje de eventos relacionados con la rama lateral durante el seguimiento fue bajo en el grupo global de pacientes, sin diferencias significativas entre las dos estrategias de tratamiento. En el análisis multivariado, la presencia de DM y una mayor longitud de lesión fueron las variables asociadas con la ocurrencia del evento; por lo tanto, el foco de mayores esfuerzos para optimizar los resultados debería estar en el subconjunto de pacientes diabéticos con lesiones largas.

Los vasos de rama lateral son las ramas desarrolladas y de menor calibre de las arterias coronarias principales y suministran sangre a un área más pequeña del miocardio. Los estudios publicados sobre procedimientos de intervención en lesiones de rama lateral se centran en el análisis del tratamiento de las lesiones de bifurcación, sin embargo, en otros contextos no hay estudios disponibles sobre el valor pronóstico de este tipo de lesión.

El porcentaje de eventos relacionados con la rama lateral durante el seguimiento fue bajo en el grupo global de pacientes, sin diferencias significativas entre las dos estrategias de tratamiento

(tratamiento médico o ICP). Las variables que se asociaron con los eventos fueron la presencia de DM y una mayor longitud de la lesión.

Es necesario identificar qué ramas laterales pueden beneficiarse más de la revascularización percutánea, particularmente en el subconjunto con una mayor tasa de eventos, como pacientes diabéticos con lesiones de mayor longitud.

8.2 Estudio a largo plazo del deterioro cognitivo en la cirugía cardíaca con y sin bomba: factores de riesgo involucrados.

Los hallazgos de este estudio apoyan la hipótesis de que el alto riesgo cardiovascular de los pacientes programados para cirugía cardíaca aumenta el riesgo de DTP debido a factores relacionados con la cirugía, favoreciendo la persistencia y el empeoramiento del DT después del primer mes. Todos estos factores alterarían globalmente la perfusión cerebral, explicando las deficiencias en varios dominios cognitivos.

Éste es uno de los pocos estudios que ha explorado la patogenia y los factores de riesgo del DTP a largo plazo, especialmente en relación con variables no relacionadas con el procedimiento.

No se han establecido estrategias perioperatorias para la prevención, el diagnóstico y el seguimiento del DTP como parte de la práctica clínica habitual. Los instrumentos apropiados para medir el rendimiento cognitivo requieren mucho tiempo y mano de obra, sin embargo, algunos se pueden implementar como parte de una evaluación clínica general. La mayoría de los estudios se han centrado en la técnica quirúrgica, tratando de utilizar técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas o intervenciones anestésicas para prevenir alteraciones de la homeostasis y la isquemia. Sin embargo, las estrategias para los factores de riesgo relacionados con el paciente no han sido suficientemente desarrolladas.

La identificación del DT en una etapa temprana y la evaluación neurocognitiva a largo plazo después de la cirugía deben sumarse a la atención médica general de los departamentos quirúrgicos para implementar un enfoque integrador y multidisciplinario y para aconsejar a nuestros pacientes sobre el riesgo de DTP.

8.3 Sobreexpresión de receptores Scavenger e infiltración de macrófagos en tejido adiposo epicárdico de pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes.

En nuestro estudio, mostramos una sobreexpresión de LOX-1 en el tejido adiposo miocárdico entre pacientes con enfermedad isquémica del corazón y DM tipo, lo que sugiere que este tejido adiposo que está anatómicamente con contacto directo con el corazón y las arterias coronarias, podría estar relacionado con la aterosclerosis coronaria.

En cuanto a los niveles de expresión de ARNm de CL-P1, su implicación en la aterosclerosis no se ha descrito claramente. Describimos por primera vez que CL-P1 se expresa en tejido adiposo epicárdico y esta expresión es significativamente mayor en enfermedad isquémica del corazón con DM2 que en aquellos pacientes sin DM2 y controles. Este hallazgo podría estar relacionado con la función que media la captación de lipoproteínas oxidadas de baja densidad y colabora con otros receptores Scavenger en la aterosclerosis coronaria.

En cuanto a CD68, nuestro trabajo ha demostrado una sobreexpresión de ARNm de CD68 en tejido adiposo epicárdico en pacientes diabéticos con CI en comparación con aquellos sin DM y controles, mostrando la implicación de LOX-1 como el principal receptor Scavenger expresado en el tejido adiposo epicárdico, seguido de CL-P1 y CD68.

Cada día, el número creciente de pacientes diabéticos y la enfermedad arterial coronaria se manejan en los hospitales y el número será epidémico en los próximos años debido principalmente al aumento de la esperanza de vida y los niveles de obesidad. Las estrategias propuestas logran una mejoría clínica hasta cierto nivel y se describen nuevos escenarios clínicos como la revascularización incompleta. Conocer exactamente los mecanismos que subyacen a la importancia del tejido adiposo epicárdico puede ayudarnos a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y a mejorar el pronóstico de pacientes diabéticos con enfermedad coronaria.

8.4 Uso de linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 en la práctica clínica real en una planta de medicina

Este estudio observacional, multicéntrico y real encontró que el régimen de insulina basal-linagliptina fue tan efectivo y seguro como el régimen de insulina basal-bolus en una planta de medicina no crítica en pacientes con DM2 con hiperglucemia leve a moderada y que son tratado en casa con terapias no inyectables. Además, el tratamiento con el régimen de insulina basal con linagliptina fue significativamente más simple que el régimen basal con bolo estándar, con

dosis e inyecciones de insulina totales y prandiales menores durante la hospitalización en comparación con el régimen de insulina basal-bolus.

Estos hallazgos son importantes porque representan datos de la práctica clínica del mundo real que respaldan la eficacia y la seguridad de la linagliptina con una inyección basal de insulina una vez al día para tratar pacientes de una planta de medicina no críticos con DM2 en el hospital.

Los resultados de este estudio respaldan el creciente cuerpo de evidencia sobre el uso de DPP4i, solo o en combinación con insulina basal, para el tratamiento hospitalario de pacientes con DM2 no críticos.

En conclusión, este estudio real muestra mejoras similares en el control glucémico y la presencia de complicaciones en una planta de medicina no crítica en pacientes con DM2 tratados con el régimen de insulina basal y linagliptina en comparación con el régimen estándar de insulina basal-bolus. Además, el tratamiento con linagliptina-régimen de insulina basal es más simple que el régimen basal-bolo estándar, con menos dosis de insulina e inyecciones durante la hospitalización. El régimen terapéutico propuesto es una alternativa eficaz, segura y adecuada al régimen basal-bolo estándar para pacientes hospitalizados con DM2 con control glucémico leve a moderado tratados sin terapia inyectables en el hogar. El aumento de la evidencia de los ensayos controlados aleatorios y este estudio del mundo real indican la eficacia y seguridad de diferentes DPP4 en el tratamiento de pacientes hospitalizados con DM2.

9. Anexo: Uso de estatinas de alta potencia tras revascularización percutánea

Tras la realización del estudio donde comparamos la estrategia de revascularización percutánea de lesiones graves en ramas coronarias secundarias (diámetro ≥ 2 mm) de arterias epicárdicas mayores frente al tratamiento conservador en 589 pacientes, sin apreciarse diferencias significativas en relación al desarrollo de eventos cardiovasculares entre tratamiento percutáneo (376 pacientes; 63,8%) o conservador (213 pacientes; 36,2%), tras un seguimiento medio de 24 meses; analizamos si el uso de estatinas de alta potencia (Atorvastatina, Rosuvastatina, Pitavastatina y Simvastatina 80 mg) frente a las de baja potencia era diferente en función de la estrategia de revascularización adoptada.

En el total de pacientes no se apreciaron diferencias respecto a los eventos cardiovasculares en el seguimiento según si recibieron revascularización percutánea o tratamiento médico óptimo de forma global o estratificando por subgrupos en función al tratamiento recibido.

Creemos que hay dos aspectos importantes a debatir que deberían tratarse cuando se quiere evaluar el beneficio del uso de estatinas de alta potencia tras la revascularización percutánea.

El primero sería el posible sesgo de prescripción que tenemos los profesionales para indicar tratamientos más intensivos tras implante de stent frente al tratamiento médico óptimo⁴; y el segundo sería la mayor adherencia al tratamiento hipolipemiante de los pacientes que reciben tratamiento percutáneo comparados con aquellos que no lo reciben.

Carta al Editor

Uso de estatinas de alta potencia tras revascularización percutánea

Use of High-potency Statins After Percutaneous Revascularization

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el editorial de Parikh y Kirtane¹ sobre la indicación de intensificar el tratamiento hipolipemiente tras el implante de un *stent* farmacoactivo. Es conocido que el uso de estatinas reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y mejora el pronóstico tras un síndrome coronario. La eficacia del tratamiento se ha relacionado con la magnitud de la reducción de las lipoproteínas de baja densidad producida por estos fármacos. Así, las estatinas de alta potencia aportan un beneficio aún mayor que el tratamiento con estatinas de menor potencia².

Recientemente nuestro grupo comparó la estrategia de revascularización percutánea de lesiones graves en ramas coronarias secundarias (diámetro ≥ 2 mm) de arterias epicárdicas mayores frente al tratamiento conservador en 589 pacientes y, tras un seguimiento medio de 24 meses, no se apreciaron diferencias significativas en la aparición de eventos cardiovasculares entre el tratamiento percutáneo (376 pacientes; 63,8%) y el conservador (213 pacientes; 36,2%)³.

Se analizó si el uso de estatinas de alta potencia (atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina y simvastatina 80 mg) frente a las de baja potencia era diferente en función de la estrategia de revascularización adoptada. En el total de pacientes no se apreciaron diferencias respecto a los eventos cardiovasculares en el seguimiento según recibieran revascularización percutánea o tratamiento médico óptimo en general o estratificando por subgrupos en función del tratamiento recibido.

Creemos que hay 2 aspectos importantes que se debería tratar cuando se quiere evaluar el beneficio del uso de estatinas de alta potencia tras la revascularización percutánea. El primero sería el

posible sesgo de prescripción que tenemos los profesionales para indicar tratamientos más intensivos tras el implante de *stent* frente al tratamiento médico óptimo⁴ y el segundo, la mayor adherencia al tratamiento hipolipemiente de los pacientes que reciben tratamiento percutáneo comparados con los que no⁵.

Mercedes Millán Gómez^{a,*}, Macarena Cano García^b,
Carlos Sánchez González^b y Manuel Jiménez Navarro^a

^aUnidad de Gestión Clínica, Área del Corazón, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga (UMA), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Málaga, España

^bUnidad de Gestión Clínica del Corazón y Patología Vascolar, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: mercedessmillang@gmail.com
(M. Millán Gómez).

BIBLIOGRAFÍA

1. Parikh KH, Kirtane AJ. Should we up the intensity of statin therapy after placing a drug-eluting stent? *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:416-417.
2. Jiménez Navarro MF. Comments on the 2016 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:894-899.
3. Cano-García M, Millán-Gómez M, Sánchez-González C, et al. Impact of percutaneous coronary revascularization of severe coronary lesions on secondary branches. *Rev Esp Cardiol*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2018.04.011>.
4. Bagnall AJ, Yan AT, Yan RT, et al. Optimal medical therapy for non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: exploring why physicians do not prescribe evidence-based treatment and why patients discontinue medications after discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:530-537.
5. Kocas C, Abaci O, Oktay V, et al. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy—the other side of the coin: medication adherence. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38:476-479.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.023>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.07.011>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Millán Gómez M, et al. Uso de estatinas de alta potencia tras revascularización percutánea. *Rev Esp Cardiol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.07.011>

10. Bibliografía

Abadal T, Lorenzo V, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa Rev Esp Cardiol 2001;54:1146-54.

American Diabetes Association Position Statement: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. J Am Diet Assoc 2002;102:109-18.

American Diabetes Association. Management of dyslipemia in adults with diabetes (Position statement). Diabetes Care 2001;24 (Duppl):58-61.

American Diabetes Association. Smoking and Diabetes. Diabetes Care 2002;25 (Suppl 1):S80-S1
Anderson DKG, Svärdsuldd L. Long-term glyceimic control relates to mortality in type II diabetes. Diabetes Care 1995;18:1534-43.

Answer HMF, Swelem SE, El-Sheshai A. Postoperative cognitive dysfunction in adult and elderly patients. Middle East J Anesth 2006;18:1123-1138.

Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.

Assal G, Zander E, Hadjiantonion J. Les troubles mentaux au cours des tumeurs de la fossa posterieure. Arch Swisses Neurol Neurochir Psychiatr 1975;116:17-27.

Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am Heart J 1998;116:1713-24.

Balkau B. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease. Diabetes, Obesity and Metabolims 1999; 1 (Suppl):S23-S31.

Barret-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-base study. *Am J Epidemiol* 1983;118:489-96.

Bermejo García J, López de Sa E, López-Sánchez JL, Pabón Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A, et al, en representación de los investigadores del Proyecto de Estudio Pronóstico de la Angina (PEPA), Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los 3 meses. *Rev Esp Cardiol* 2000;53;1564-72.

Biondi-Zoccai G, Moretti C, Abbate A, et al. Percutaneous coronary intervention for small vessel coronary artery disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 2010 Jul-Sep;11(3):189-98.

Bjornholt J, Erksen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death: results from a 22-year follow-up of healthy non-diabetic men. *Diabetes Care* 1999;22:45-9.

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS, Group CTR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–16.

Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-27.

Caixas A, Ordóñez-Llanos J, de la Leiva A, Payés A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes* 1997;46:1207-13.

Camps I, Biarnes J, Fernández-Real JM, Soler J, Farriández Castañer M, Insa R. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 1999;112:281-4.

Conti CR. Evolution of NECP guidelines: ATP1-ATPIII risk estimation for coronary heart disease in 2002. National Cholesterol Education Program. *Clin Cardiol* 2002;25:89-90.

Countinho M, Gerstein HV, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.

Craft S, Asthana S, Newcomer JW, Wilkinson CW, Matos IT, Baker LD, et al. Enhancement of memory in Alzheimer's disease with insulin and somatostatin but not glucose. *Arch Genl Psych* 1999;56:1135-1140.

Culley DJ, Baxter MG, Crosby CA, Yukhananov R, Crosby G. Impaired acquisition of spatial memory 2 weeks after isoflurane and isofluranenitrous oxide anesthesia in aged rats. *Anesth Analg* 2004;99:1393-1397.

Di Bello V, Talarico I, Picano E, Di Muro C, Landini L, Paterni M, et al. Increased echodensity of myocardial Wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1408-15.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-18.

Dupret D, Revest JM, Koehl M, Ichas F, De Giorgi F, Costet P, et al. Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS ONE* 2008;3:1959-1973.

Everhart J, Pettit D, Bennett P. Duration of obesity increases incidence of NIDDM. *Diabetes* 1992;41:235-40.

Expert Panel on Detections, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

Fabiano TB, Martins da Cunha R, Carvalho LA, Teixeira P. Delirium postoperatorio en ancianos. Rev Bras Anesthesiol 2008;58:386-389.

Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention. Heart. 2011;97(23):1902-1913.

Fava S, Azzopardi J, Angiud-Muscat H. Outcomes of unstable angina in patients with diabetes mellitus. Diabet Med 1997;14:209-13.

Fernández-Fúnez A, Cabrera R, Hernández A. Enfermedad del músculo cardíaco en la diabetes mellitus. Med Clin (Barc) 2000;115:27-35.

Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduced fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1998;32:616-20.

Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. Ann Epidemiol 1991;1:263-76.

Funder K, Steinmetz J, Rasmussen L. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. Anesthesiology 2009;75:329-332.

Goldberg RB, Capuzzi D. Lipid disorders in type I and type 2 diabetes. Clin Lab Med 2001;21:147-72.

González-Juanatey JR, Alegría E, García JM, González I, Vicente J. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio CADIOTENS 1999. Med Clin (Barc) 2001;116:686-91.

Graham MM, Faris PD, Ghali WA, Galbraith D, Norris CM, Badry JT et al. Validation of three myocardial jeopardy scores in a population-based cardiac catheterization cohort. Am Heart J. 2001;142:254-261.

Grundey SM, Benjamin IJ, Burkle GL; Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation 1999;100:1134-46.

Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2008;24:45-65.

Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakson M. Mortality from coronary heart disease in subjects type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl Med* 1998;339:229-34.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.

Harding AH, Williams DE, Hennings SH, Mitchell J, Wareham NJ. Is the association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity? *Metabolism* 2001;50:1186-92.

Harrison, Braunwald E, Hauser SL, Fauci A, Longo DL, Kasper DL et al. *Principios de Medicina Interna*. 15 th ed. Madrid; 2002.p.1624-59.

Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcome in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.

Hertzel G. Is glucose a continuous risk factor cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 1999;22:659-60.

Inouye SK, Ferrucci L. Elucidating the pathophysiology of delirium and the interrelationship of delirium and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1277-1280.

Irace L, Larussi D, Guadagno I, Tedesco MA, Perna B, Ratti G, et al. Left ventricular performance and autonomic dysfunction in patients with long-term insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1996;33:269-73.

Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:736-44.

Jamieson D, Alavi A, Jolles P, Chawluk J, Reivich M. Positron emission tomography in the investigation of central nervous system disorders. *Radiol Clin North Am* 1988;26:1075-1088.

Jiménez-Navarro MF, Lopez-Jimenez F, Pérez-Belmonte LM *et al.* Benefits of Cardiac Rehabilitation on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 11;6(10).

Jiménez-Navarro MF¹, López-Jiménez F², Barsness G. Long-term prognosis of complete percutaneous coronary revascularisation in patients with diabetes with multivessel disease. *Heart.* 2015 Aug;101(15):1233-9.

Jones RN, Yang FM, Zhang Y, Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK. Interrelationship between delirium and dementia. Does educational attainment contribute to risk for delirium? A potential role for cognitive reserve. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1307-1311.

Kannel W, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.

Kannel WP, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;241:2035-8.

Kendall ML, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Inter Med* 1995;123:358-67.

Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R *et al.* The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-54.

Lewis EJ, Lawrence G, Clarke W, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type II diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.

Lupón J, Valle V, Marrugat J, Elousa R, Serés L, Pavesi M, *et al.*, for the RESCATE Investigators. Six-month outcome in unstable angina patients without previous myocardial infarction according to the use of tertiary cardiologic resources. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1947-53.



Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H, of the DIGAMI Study group. Effects of insulin treatment on cause-specific one year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:1337-44.

Manson JE, Colditz GA, Stamper MS, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151:1141-7.

Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, Van Der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesth* 2008;108:18-30.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.

Moreno-Santos I, Pérez-Belmonte LM, Macías-González M *et al.* Type 2 diabetes is associated with decreased PGC1 α expression in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. *J Transl Med.* 2016 Aug 19;14(1):243.

Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827-31.

Ockene JK, Shaten BL. Cigarette smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Introduction, overview, method, and conclusions. *Prev Med* 1991;20:552-63.

Ordovas JM. Colesterol y tabaco: clásicos que perduran en el tiempo. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1143-41.

Oswald GA, Corcoran S, Yudkin JS. Prevalence and risks of hyperglycemia and undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1984;1:1264-7.

Pearte CA, Furberg CD, O'Meara ES, Psaty BM, Kuller L, Powe NR et al. Characteristics and Baseline Clinical Predictors of Future Fatal Versus Nonfatal Coronary Heart Disease Events in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006;113:2177-85.

Pérez-Belmonte LM, Moreno-Santos I, Cabrera-Bueno F et al. Expression of Sterol Regulatory Element-Binding Proteins in epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus: preliminary study. *Int J Med Sci.* 2017 Feb 23;14(3):268-274.

Pérez-Belmonte LM, Moreno-Santos I, Gómez-Doblas JJ et al. Expression of epicardial adipose tissue thermogenic genes in patients with reduced and preserved ejection fraction heart failure. *Int J Med Sci.* 2017 Jul 20;14(9):891-895.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.

Pou JM, Rigla M. Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en la diabetes. *Cardiovascular Risk Factor* 2001;5:288-94.

Praticò C, Quattrone D, Lucanto T. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses*, 2005;65:972-982.

Pravenne M, Kurtz TW. Genetics of CD36 and the hypertension metabolic syndrome. *Semin Nephrol* 2002;22:148-53.

Pyorala K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:60.

Rosczyk HA, Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery. *Exp Gerontol* 2008;43:840-846.

Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, McElhanev JE, Xie D, Sellk FW, et al. Chemokines are associated with delirium with delirium after cardiac surgery. *Gerontol a Biol Sci Med Sci* 2008;63:184-189.

Saatman KE, Contreras PC, Smith DH, Raghupathi R, McDemott KL, Fernández SC. Insulin-like growth factor-I improves both neurological motor and cognitive outcome following experimental brain injury. *Exp Neurol* 1997;147:418-427.

Sala J, Marrugat, González de Molina FJ, Fernández-Real JM, Gil M, Masiá R, et al, for the REGICOR Investigators, Short-term mortality myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Comm Health* 2002.

Sala J, Mrrugat J, Masia R, Porta-Serra M, and the REGICOR Investigators. Improvement in survival after myocardial infraction between 1978-85 in the REGICOR study. *Eur Heart J* 1995;16:779-84.

Sall JW, Stratmann G, Leong J, McKleroy W, Mason D, Shenoy S, et al. Isoflurane inhibits growth but does not cause cell death in hippocampal neural precursor cells grown in culture. *Anesthesiology* 2009;110:826-833.

Scheid-Nave C, Barret-Connor E, Wingard DL. Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990;81:899-906.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary interventio versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-972.

Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009;5(1):50-56.

Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 2001;410:372-376.

Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WT, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.

Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:3789-94.

Suárez C, Álvarez-Salab L, Mostazac J, Asenjod C y Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Cálculo del riesgo cardiovascular. *Med Clin* 2007;129:534-41.

Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000;57:1803-17.

Taylor D, Lewis S. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;56:742-751.

Trepacz PT, Van der Mast RC, Lindesay J, Rockwood K, MacDonald A. Pathophysiology of delirium. *Delirium in oldage*. Oxford University Press; 2002:51-90.

Tune LE. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:149-153.

Tuomielehto J, Linstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Llanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ* 1998;317:703-13.

Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.

Van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, Bonfrer JM, Zwinderman AH, Korevaar JC. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurology* 2009;9:21-28.

Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C et al. Serum total cholesterol and longterm coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131-6.

Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'Dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:555-61.

Wäner A, Rigla M, Pérez A. Prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Cardiovascular Risk Factors* 2001;10:304-12.

Watschinger B, Brunner C, Wagner A, Schnack C, Prager R, Weissel M, et al. Left ventricular diastolic impairment in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron* 1993;63:145-51.

William B. Kannel MD, FACC and Manning Feinleib MD. Natural history of angina pectoris in the Framingham study Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154-163.

Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization 2014. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2014; 35(37):2541-619.

Xie Z, Culley DJ, Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases A β level in vivo. *Ann Neurol* 2008;64:618-627.

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

Zuanatti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: Data from the GISSI-2 Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1778-94.

Zuanett G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 Study. *Circulation* 1997;96:4239-45.

