

Los betabloqueadores y su adecuado uso en pacientes con dislipidemia

Beta blockers and their appropriate use in patients with dyslipidemia

MSc. Dra. Marleni Hernández Parets^a✉, Lic. Zoila Armada Esmore^a, Dra. Lisset Jiménez Fernández^a y Lic. Estrella M. Hernández Hurtado^b

^a Departamento de Farmacología. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

^b Sectorial Municipal de Salud. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Recibido: 22 de noviembre de 2012

Aceptado: 18 de diciembre de 2012

Palabras clave: Betabloqueadores, Hipertensión, Dislipidemia

Key words: Beta blockers, Hypertension, Dyslipidemia

Señor Editor:

Oates y Brown¹, prestigiosos investigadores y estudiosos de la farmacología de los medicamentos hipotensores, plantean en su texto básico, que los betabloqueadores no selectivos, sin actividad mimética intrínseca, aumentan las cifras de triglicéridos en plasma, y disminuyen las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) sin cambios en el colesterol total; mientras que los betabloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), tienen poco o ningún efecto sobre los lípidos sanguíneos o aumentan la HDL, que desempeña funciones protectoras^{1,2}. Sin embargo, hemos podido constatar que en la comunidad existe un sinnúmero de pacientes hipertensos con dislipidemia asociada, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, tratados con betabloqueadores como el propranolol (betabloqueador no selectivo) y atenolol. Este grupo, difiere grandemente en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, por lo que hemos podido observar una controversia muy importante en cuanto a su uso adecuado.

Las características farmacodinámicas de los betabloqueadores permiten distinguir varios tipos de fármacos, con influencias diferentes en el perfil cardiovascular. Los no cardioselectivos elevan los niveles plasmáticos de triglicéridos y disminuyen las HDL. Los efectos sobre los lípidos de los que son selectivos y además, tienen ASI, son prácticamente nulos; incluso,

los que tienen actividad alfa, presentan efectos favorables sobre el perfil lipídico^{1,4}.

Este grupo de fármacos, cuando se utiliza sin tener presente el perfil lipídico de cada sujeto, puede afectar de forma sutil a aquellos pacientes que padecen de un trastorno a este nivel. Sabemos que en estos momentos, en el nivel primario de salud, estos estudios no se pueden realizar por su elevado costo⁵, pero es preciso que se tenga presente la clasificación de los bloqueadores β -adrenérgicos para hacer el uso más adecuado en estos pacientes, pues según nuestro criterio se hace un uso indiscriminado de dichos fármacos, no solo en los hipertensos con trastornos lipídicos, sino también en aquellos con diabetes mellitus y cardiopatía isquémica.

Resulta fundamental establecer un abordaje terapéutico integral del paciente con varios factores de riesgo. Es muy importante tener en cuenta tanto las intervenciones que van a actuar de forma sinérgica en la disminución del riesgo cardiovascular, como aquellas que –pudiendo ser útiles en el tratamiento de uno de los factores de riesgo– pueden ser perjudiciales para otros e incluso para la evolución conjunta de la enfermedad cardiovascular. El objetivo debe ser siempre la elección del tratamiento óptimo para nuestros enfermos⁶.

Los pacientes se deben tratar de forma individualizada, pues en alguna medida los trastornos lipídicos

son factores de riesgo que debemos tener presente a la hora de indicar un betabloqueador o un diurético, grupos de fármacos que afectan desfavorablemente el perfil lipídico^{1,2,5}.

Según el bloqueo de los receptores β -adrenérgicos, estos fármacos pueden clasificarse en:

- Cardioselectivos (relativa selectividad sobre los receptores β_1): acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol.
- B-bloqueadores inespecíficos o no selectivos: propranolol, nadolol, timolol, Alprenolol, bopindolol, carteolol, penbutolol.
- Con actividad bloqueadora α y β adrenérgica: labetalol, carvedilol, celiprolol.

Además de la selectividad sobre los receptores β , también es importante tener presente la ASI, o sea que son capaces de estimular primeramente el receptor y después bloquearlo. Los siguientes fármacos poseen ASI: acebutolol, alprenolol, bopindolol, carteolol, penbutolol, pindolol¹⁻⁴.

Según Mancía *et al.*⁷ estos fármacos no son considerados de elección en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial (HTA), al existir alteraciones en el perfil lipídico, pues causan aumento de los triglicéridos plasmáticos al inhibir la activación de la lipasa, hormona sensible en adipositos, y al disminuir la lipólisis y la liberación de ácidos grasos, disminuyen las HDLc e incrementan las LDLc (lipoproteínas de baja densidad, por sus siglas en inglés), estos efectos se asocian al bloqueo β_2 ^{1,2,8}.

La mayoría de los tratamientos crónicos con estos fármacos producen aumento de los triglicéridos y disminución de las HDLc, el efecto es menor con los cardioselectivos aunque también pueden aparecer. El carvedilol y el celiprolol son los que presentan menor efecto sobre los lípidos¹⁻³.

Algunos β -bloqueadores cardioselectivos, como el nebivolol y el carvedilol, pueden ser bien tolerados sin afectar el control de la glicemia y mejorar algunos componentes del síndrome metabólico, al normalizar el perfil lipídico en sujetos dislipidémicos^{1,2,4}.

Algunos autores prefieren los antagonistas α_1 , como el prazosin, doxazosina y terazosin. La doxazosina reduce los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés). Además eleva los niveles de HDL y la relación colesterol total/HDL. Estos efectos parece que se mantienen además, con la asociación de diuréticos

y β -bloqueadores^{1,2,9}.

No obstante, es importante recordar una vez más el tratamiento global e individualizado del paciente con enfermedad cardiovascular. Si bien es cierto que ante la posibilidad de una terapia con dos antihipertensivos de igual eficacia se escogería aquel que produzca variaciones más beneficiosas en el perfil lipídico⁶, no se debe olvidar que ésta no es la única opción, existe la alternativa de elegir el fármaco de mayor eficacia en el control de la HTA (aun cuando condicione un perfil menos preferible) y asociar, si son necesarias, otras medidas terapéuticas que mejoren la dislipidemia¹⁰. Por ejemplo, en un paciente con HTA de difícil control puede ser necesario el uso de una tiazida; en uno con antecedentes de insuficiencia cardíaca se puede elegir un β -bloqueador, o un diurético de asa; tal vez simplemente los efectos secundarios de otras medicaciones antihipertensivas hayan restringido nuestra elección a fármacos más perjudiciales para la dislipidemia. En estos casos será recomendable vigilar la repercusión sobre sus niveles de colesterol y triglicéridos, y tratar, si es necesario, dichas alteraciones con otras medidas higiénico-dietéticas¹¹.

Según Lavie *et al.*¹², la Sociedad Británica de Hipertensión (*British Society of Hypertension*) en su algoritmo de tratamiento ha retirado los β -bloqueadores de la primera línea para la HTA, tal como se expone en las recientes recomendaciones del *National Institute for Health and Clinical*. Se plantea textualmente: "Los β -bloqueadores no son fármacos preferentes en el tratamiento inicial de la HTA, pero son una alternativa a los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes de edad inferior a 55 años, si estos últimos fármacos no son bien tolerados"¹².

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) pudieran ser una opción terapéutica en el tratamiento de los pacientes hipertensos con trastornos lipídicos. Este grupo de fármacos tiene un leve efecto beneficioso, al parecer mediado por una disminución de la insulinoresistencia, la elevación de las HDL y el descenso del nivel de triglicéridos. Esta acción se ha comprobado fundamentalmente en pacientes quienes los IECA se asocian al tratamiento con diuréticos, aunque dichas modificaciones no han sido demostradas en todos los estudios y tampoco ha podido demostrarse un efecto de clase en la modificación lipídica de los IECA^{1,2,4,5,13}. Pudiera decirse también que son de uso adecuado en el tratamiento de la HTA, cuando existe una dislipidemia asociada. Por otra

parte, en el caso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), por su reciente aparición en la práctica clínica, no existe una gran información; sin embargo, su efecto parece ser neutro en cuanto al perfil lipídico¹⁴.

Es de gran valor destacar que los pacientes hipertensos no son tratados con un solo grupo farmacológico, en muchos de los casos tienen asociado un diurético que también puede afectar el perfil lipídico^{1,2}. Desde hace años es conocida la influencia negativa de los diuréticos en este aspecto; no obstante, la mayoría de los estudios encontraron dicha asociación con dosis superiores a las actualmente recomendadas en la mayoría de los pacientes para el tratamiento de la HTA. Los diuréticos tiazídicos elevan las cifras de *LDL* y triglicéridos y al parecer sucede lo mismo con los diuréticos de asa. Es posible que la indapamida y la torasemida tengan un menor efecto sobre los perfiles lipídicos^{1,2,5}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oates JA, Brown NJ. Antihipertensores y farmacoterapia de hipertensión. En: Hardman JG, Limbird LE. Goodman Gilman: las Bases farmacológicas de la terapéutica. 10ma ed. México: McGraw Hil; 2003. p. 881-910.
- Yodú Ferral N. Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular. Hipertensión arterial. En: Morón Rodríguez FJ, Borroto Regalado R, Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Cruz Barrios MA, Fernández García A, *et al.* Farmacología clínica. La Habana: ECIMED; 2010. p. 1-34.
- Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, *et al.* Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93:8968-73.
- Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 2006;24(7):1397-403.
- 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) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
- Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9718):906-15.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, *et al.* Reappraisal of european guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
- Shrivastava A, Gupta VB. Stability-Indicating RP-HPLC Method for the simultaneous determination of Prazosin, Terazosin, and Doxazosin in pharmaceutical formulations. *Sci Pharm*. 2012;80(3):619-31.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. *Eur J Cardio Prev Rev*. 2003;10(4):S1-S10.
- Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Campbell NR, *et al.* Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1154-61.
- Lavie CJ, Messerli FH, Milani RV. Beta-blockers as first-line antihypertensive therapy. The crumbling continues. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1162-4.
- Actualización en el tratamiento de la hipertensión arterial. BOLCAN [Internet]. 2011 [citado 5 Ene 2012];3(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ee6b9302-a3cf-11e0-9610-f1717f4d08a3/bolcan_HTA_11.pdf
- Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) en el manejo de los pacientes hipertensos [Internet]. Santa Fe: Medicina preventiva. Disponible en: <http://www.medicinapreventiva.com.ve/articulos/>

[antagonistas de los receptores de angiotensina II.htm](#)

15. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, et al. Aliskiren reduces blood

pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension*. 2007;49(2):276-84.

Turbulencia de la frecuencia cardíaca: un parámetro útil en la predicción de muerte súbita cardíaca

Heart rate turbulence: a useful parameter in predicting sudden cardiac death

Lic. Raimundo Carmona Puerta^a✉ y Dr. Yaniel Castro Torres^b

^a Servicio de Electrofisiología Cardíaca Clínica y Estimulación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Villa Clara, Cuba.

^b Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Villa Clara, Cuba.

Recibido: 29 de noviembre de 2012
Aceptado: 14 de enero de 2013

Palabras clave: Turbulencia de la frecuencia cardíaca, Muerte súbita cardíaca, Prevención
Key words: Heart rate turbulence, Sudden cardiac death, Prevention

Sr. Editor:

La prevención de la muerte súbita cardíaca (MSC) constituye uno de los más importantes desafíos de la cardiología moderna. Durante años se han identificado algunas variables, con mayor o menor validez en la práctica clínica, que aumentan el riesgo de sufrir MSC. En 1999, Schmidt *et al.*¹ publicaron un artículo en el cual desarrollaron un nuevo concepto que denominaron turbulencia de la frecuencia cardíaca (TFC). Esta describe las fluctuaciones fisiológicas del ritmo cardíaco que se desarrollan secundaria a una extrasístole ventricular (EV). Dichos cambios son la aceleración inicial del ritmo seguido de su desaceleración. Aunque estas modificaciones habían sido planteadas previamente², estos investigadores lograron cuantificarlas por primera vez. Se plantea que la TFC es una medida de la respuesta autonómica del organismo luego de perturbaciones en la presión arterial, como consecuencia del desarrollo de la EV. Alteraciones en este parámetro tienen una relevante significación clínica, dado por su efectividad para predecir MSC luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) y en otras enfermedades cardíacas.

La principal teoría que explica la TFC, es la que plantea que esta es una forma de arritmia sinusal ventrículo-fásica, que se desarrolla como consecuencia

de reflejos nerviosos secundarios a la EV. La aceleración inicial es el resultado de una inactivación vagal transitoria y una activación simpática en respuesta a una ineficiente contracción ventricular. Luego de este proceso aparece la desaceleración, debido al restablecimiento de las cifras de presión arterial como consecuencia del incremento en el llenado ventricular¹⁻⁴.

Medición de la TFC

La medición de la turbulencia se realiza mediante el monitoreo de Holter. Las 2 mediciones más frecuentes utilizadas para obtener la TFC, son el inicio de la turbulencia (IT) y la pendiente de la turbulencia (PT). La primera se refiere a la aceleración del ritmo sinusal luego de la EV, mientras que la segunda permite medir la desaceleración que sigue a la aceleración inicial. En sujetos sanos, la aceleración del ritmo después del latido prematuro es caracterizada por valores del IT de valor negativo. El valor de referencia es 0 %. Valores de esta variable < 0 % indican aceleración, mientras que valores > 0 % se refieren a desaceleración. La presencia de valores positivos indica anormalidad. En el caso de la PT se han asignado cifras de 2,5 ms/R-R. Un valor por debajo de esta cifra es considerado anormal⁵.

$$IT = [(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})] * 100 / (RR_{-2} + RR_{-1})$$

RR₋₂ y RR₋₁: Son los 2 intervalos R-R que preceden la EV.

RR₁ y RR₂: Son los 2 intervalos R-R que siguen inmediatamente a la pausa compensatoria de la EV.

PT: Es definida como la máxima pendiente de regresión positiva evaluada en 5 intervalos R-R consecutivos al azar, dentro de los 15 intervalos R-R después de la EV.

Evaluación de la TFC en pacientes post-IAM

Como se menciona previamente, la utilidad de esta variable está dada por su capacidad de predecir MSC. Un grupo de investigadores caracterizaron la TFC en 322 pacientes post-IAM con fracción de eyección < 50 %, y demostraron que tanto el IT como su pendiente, fueron útiles para identificar a los pacientes con alto riesgo para desarrollar muerte cardíaca⁶. Barthel *et al.*⁷ publicaron una investigación de cohorte prospectivo en 1.455 pacientes menores de 75 años, con IAM en las 4 semanas previas al estudio y con un seguimiento de 22 meses. Igualmente se demostró la utilidad de la TFC como predictor de MSC, al confirmar las observaciones previas hechas por otros autores⁷. Recientemente una evaluación prospectiva durante 1 año de seguimiento a 111 pacientes post-IAM, mostró que el IT y la pendiente presentaron mayor alteración en pacientes que no sobrevivieron luego del desarrollo de algún ataque cardíaco durante el tiempo del estudio, en comparación con los que sobrevivieron, IT= 0 % (-0,005; 0,01) vs. -0,01 % (-0,013; -0,004), p=0.004 y PT= 3,34 (2,10; 4,83), vs. 3,82 (4,48; 7,27), p=0.001; (los valores entre paréntesis se refieren al 25 y 75 percentiles)⁸. Similares hallazgos fueron encontrados por Cebula *et al.*⁹ quienes además, evaluaron otra categoría dentro de la TFC que apenas había sido analizada previamente. Este es el caso de la sincronización de la turbulencia, un parámetro que permite conocer cuán rápido comienza la fase de desaceleración del ritmo sinusal. Este, al igual que los demás, también demostró ser eficaz en la predicción de sucesos cardiovasculares en pacientes con IAM.

Evaluación de la TFC en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca poseen empeoramiento en la sensibilidad barorrefleja, con una actividad incrementada del sistema nervioso simpático. Por lo que no es extraño esperar que la TFC se encuentre alterada en este padecimiento. Aún existen

escasos datos que evalúan el pronóstico de este parámetro en pacientes con esta condición. Sin embargo, se han publicado dos estudios que sirven de referencia en este tema. Es el caso del *UK-Heart Trial*¹⁰ y el *MUSIC Study*¹¹. En el primero, valores anormales de la PT fueron predictores independientes de descompensación, mientras que en el segundo la misma variable mostró ser efectiva para predecir muerte en los pacientes con este trastorno. Con estos hallazgos los autores plantearon que pudiera ser útil en prever MSC en estos pacientes. Al parecer esta asociación está presente solo en los casos de insuficiencia cardíaca de origen isquémico, ya que en los individuos afectados sin causa isquémica, dicho vínculo no ha sido demostrado.

La TFC en otros escenarios clínicos

Un comportamiento anormal de este parámetro ha sido observado en pacientes con diabetes mellitus, con o sin infarto cardíaco previo^{12,13}. Además, parece ser que las alteraciones de la turbulencia son independientes de la existencia de neuropatía diabética, lo que permite evaluar con mayor efectividad a estos pacientes. También se ha encontrado alteraciones en pacientes con prolapso¹⁴ y estenosis de la válvula mitral¹⁵; en esta última, el IT estuvo relacionado con un incremento en la gravedad de los síntomas. En otras investigaciones se halló un deterioro del parámetro en sujetos hipertiroideos respecto a controles¹⁶ y en aquellos que presentaban síndrome de apnea del sueño¹⁷. Como se conoce ambos están estrechamente vinculados con el desarrollo de trastornos cardíacos, por lo que su utilidad para predecir la aparición de alteraciones en este órgano, puede ser de gran utilidad para el pronóstico de estos individuos.

El análisis de la TFC ha sido incluida dentro de los métodos útiles para la prevención de la MSC en las Guías para el Manejo de Pacientes con Arritmias Ventriculares y la Prevención de la Muerte Súbita Cardíaca (ACC/AHA/ESC 2006)¹⁸. Aunque se ha avanzado grandemente en este campo, existen elementos que deben tenerse en cuenta en la interpretación de este predictor. Se refiere a la posible influencia de ciertos factores o variables (disminución de la fracción de eyección, edades avanzadas, taquicardias) sobre la lectura de los diversos parámetros que componen el análisis de la TFC, y si estas influencias son estadísticamente significativas como para alterar el análisis. También es importante señalar que el método de obtención de la

TFC es a través del monitoreo de Holter, un instrumento no siempre disponible y que requiere personal altamente calificado. A pesar de estas dificultades este predictor ha demostrado ser una herramienta eficaz en la evaluación y pronóstico de pacientes con múltiples trastornos, por lo que constituye un elemento que debe tener una mayor difusión entre los cardiólogos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, *et al.* Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999; 353(9162):1390-96.
- Lombardi F, Gnechchi Ruscone T, Malliani A. Premature ventricular contractions and reflex sympathetic activation in cats. *Cardiovasc Res*. 1989;23(3): 205-212.
- Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJ. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;87(6):737-42.
- Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeyer H, Cygankiewicz I, *et al.* Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use international society for Holter and non invasive electrophysiology consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1353-65.
- Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1): 102-9.
- Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, *et al.* Noninvasive risk assessment early after myocardial infarction: The REFINE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(24):2275-84.
- Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schomig A, *et al.* Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation*. 2003;108(10):1221-26.
- Sulimov V, Okisheva E, Tsaregorodtsev D. Non-invasive risk stratification for sudden cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. *Europace*. 2012;14(12):1786-92.
- Cebula S, Sredniawa B, Kowalczyk J, Musialik-Lydk A, Wozniak A, Sedkowska A, *et al.* The significance of heart rate turbulence in predicting major cardiovascular events in patients after myocardial infarction treated invasively. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(3):230-40.
- Moore RK, Groves DG, Barlow PE, Fox KA, Shah A, Nolan J, *et al.* Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(6):585-90.
- Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Vallverdu M, Gonzalez-Juanatey JR, Valdés M, *et al.* Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart Rhythm*. 2008;5(8):1095-1102.
- Pietrucha A, Wegrzynowska M, Konduracka E, Bobrowska M, Kubinyi A, Paradowski A, *et al.* Analysis of sinus node dysfunction, diabetes mellitus and surgical heart denervation influence on heart rate turbulence. *Folia Cardiol*. 2005;12(Suppl C):179.
- Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(5):890-3.
- Gunduz H, Arinc H, Kayardi M, Akdemir R, Ozyildirim S, Uyan C. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse. *Europace*. 2006;8(7):515-20.
- Yalta K, Erdem A, Yilmaz A, Turgut OO, Yilmaz MB, Yontar C, *et al.* Heart rate turbulence: an additional parameter in determining the need for mechanical relief of mitral stenosis? *J Heart Valve Dis*. 2007; 16(3):255-9.
- Osman F, Franklyn JA, Daykin J, Chowdhary S, Holder RL, Sheppard MC, *et al.* Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during, and after treatment. *Am J Cardiol*. 2004;94(4):465-9.
- Yang A, Schafer H, Manka R, Andrié R, Schwab JO, Lewalter T, *et al.* Influence of obstructive sleep apnea on heart rate turbulence. *Basic Res Cardiol*. 2005;100(5):439-45.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace*. 2006;8(9):746-837.

Un llamado a la medición del intervalo QT y su corrección en la isquemia miocárdica aguda

A call for QT interval measurement and its correction in acute myocardial ischemia

MSc. Dr. Elibet Chávez González^{a✉}, MSc. Dr. Fernando Rodríguez González^b y Dr. Juan M. Cruz Elizundia^a

^a Servicio de Electrofisiología Cardíaca Clínica y Estimulación. Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”. Villa Clara, Cuba.

^b Servicio de Cardiología. Área de Estimulación Cardíaca. Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara, Cuba.

Recibido: 29 de enero de 2013

Aceptado: 21 de febrero de 2013

Palabras clave: Intervalo QT, Isquemia miocárdica aguda

Key words: QT interval, Acute myocardial ischemia

Sr. Editor:

La accesibilidad y la fácil realización, a la cabecera del paciente, del electrocardiograma (ECG) de doce derivaciones ante la sospecha de una cardiopatía isquémica aguda, han facilitado que varios investigadores evalúen el intervalo QT corregido como marcador independiente de riesgo en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCAEST)¹.

En el número 5(1) de esta revista, Rodríguez González *et al.*², investigaron la asociación entre el intervalo QT corregido prolongado, durante un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAEST), con la aparición de arritmias ventriculares y la ocurrencia de un nuevo episodio agudo de isquemia coronaria. En el propio número, donde se presenta el artículo que comentamos, Cruz Elizundia *et al.*³, muestran un ECG con QT prolongado que precede la corriente de lesión en un paciente con SCAEST.

Tanto en los estudios mencionados con SCAEST como en el SCAEST^{1,2}, se ha descrito el intervalo QT corregido como un marcador de riesgo en las poblaciones estudiadas. La escasa inclusión de pacientes en estos estudios limita la posibilidad de considerar el intervalo QT corregido prolongado, en la isquemia cardíaca aguda, como una variable para predecir riesgo.

Cruz Elizundia *et al.*⁴, han resumido el significado y los mecanismos del intervalo QT prolongado en la isquemia miocárdica aguda, al mencionar que las células M, localizadas en el miocardio medio, exhiben una duración del potencial de acción significativamente más prolongada que en el epicardio y el endocardio, y coincide con el final de la onda T de la repolarización

ventricular, de ahí que exista un acoplamiento electro-tónico con las capas adyacentes. Después de una lesión, como ocurre en el infarto agudo de miocardio, el desacoplamiento de las células M con las capas celulares adyacentes elimina estas influencias electrotónicas y permite la expresión de las propiedades intrínsecas de las células M, las que se manifiestan en el ECG de superficie como prolongación del intervalo QT.

Esta expresión de las propiedades intrínsecas de las células M depende, claro está, del acortamiento del potencial de acción de las células adyacentes que recibieron el daño isquémico, producto de los cambios electrolíticos del medio intra y extracelular. Esto último se ha descrito en los cambios electrofisiológicos que ocurren durante la isquemia miocárdica aguda^{5,6}. Estos cambios se producirán en la región de la arteria coronaria responsable de la isquemia, lo cual confiere una gran heterogeneidad a la electrofisiología miocárdica en ese instante, y se expresa no solo con el QT corregido prolongado, sino también con incrementos en la dispersión del intervalo QT corregido, como demuestran Rodríguez González *et al.*².

Ante la presencia de dolor precordial, el galeno evaluará siempre el desnivel del ST, que ha sido el segmento históricamente observado ante la sospecha de una isquemia coronaria aguda. Sin embargo, si se comprenden los cambios electrofisiológicos que ocurren durante la isquemia miocárdica aguda, responsables de la prolongación de la repolarización ventricular (QT), se hace necesario convocar a la comunidad médica a diseñar estudios que validen la prolongación del intervalo QT corregido como marcador independiente

de riesgo en el SCASEST y el SCACEST.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Llois SC, Gadaleta FI, Sinisi VA, Avanzas P, Kaski J. Valor pronóstico del intervalo QT corregido y su correlación con la troponina T cardíaca en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol.* 2012;80(6):439-45.
 2. Rodríguez González F, Chávez González E, Machín Cabrera WJ, Reyes Hernández LM, González Ferrer V. Arritmias ventriculares y nuevo síndrome coronario agudo en pacientes con infarto y dispersión del intervalo QT prolongado. *CorSalud [Internet].* 2013 [citado 20 Abr 2013] ;5(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a13/sca-qt largo.html>
 3. Cruz Elizundia JM, Carmona Puerta R, Pérez Cabrera D. QT prolongado que precede a la corriente de lesión en el infarto. *CorSalud [Internet].* 2013 [citado 24 Abr 2013];5(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a13/qt1.html>
 4. Cruz Elizundia JM, Carmona Puerta R, Pérez Cabrera D. Significado y mecanismo del QT prolongado en la isquemia miocárdica aguda. *CorSalud [Internet].* 2013 [citado 24 Abr 2013]; 5(1):[aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a13/qt2.html>
 5. Jie X, Trayanova NA. Mechanisms for initiation of reentry in acute regional ischemia phase 1B. *Heart Rhythm.* March 2010;7(3):379-86.
 6. Luqman N, Sung RJ, Wang CL, Kuo ChT. Myocardial ischemia and ventricular fibrillation: Pathophysiology and clinical implications. *Int J Cardiol.* 2007; 119(3):283-90.
-

La diabetes mellitus y su relación con las enfermedades cardiovasculares

Diabetes mellitus and its relation to cardiovascular disease

Lic. Yaíma Pérez Agramonte^a✉, Lic. Yannelis Rodríguez Valido^b y MSc. Odalys Quesada Ravelo^c

^a Servicio de Cuerpo de Guardia y Terapia Intensiva. Policlínico Docente "Juan B. Contreras Fowler". Ranchuelo. Villa Clara, Cuba.

^b Servicio de Terapia Intensiva Cardiovascular. Policlínico Docente "Juan B. Contreras Fowler". Ranchuelo. Villa Clara, Cuba.

^c Facultad de Enfermería. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Recibido: 21 de diciembre de 2012

Aceptado: 14 de enero de 2013

Palabras clave: Diabetes mellitus, Enfermedades cardiovasculares

Key words: Diabetes mellitus, Cardiovascular disease

Sr. Editor:

Según la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad cardiovascular es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo, son la primera causa de mortalidad al ocasionar 17 millones de muertes al año, y representan la mitad de todas las muertes en los Estados Unidos y otros países desarrollados y en vías

de desarrollo¹.

Aunque las estimaciones de la esperanza de vida reflejan cuántos años espera vivir una persona, dadas las tasas de mortalidad de determinados entornos, no especifican el estado de salud "esperado" durante la vida. Las estadísticas sobre mortalidad, por sí solas, no bastan para describir y comparar el estado de salud de

diversas poblaciones porque subestiman los serios problemas de salud causados por enfermedades crónicas.

El número de acontecimientos cardiovasculares en un año es mucho mayor en pacientes que ya han desarrollado una o más formas de la enfermedad aterosclerótica (cerebral, coronaria o arteriopatía periférica) que en aquellos con un perfil de riesgo elevado pero que no han desarrollado ninguna expresión de la enfermedad^{2,3}.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad a largo plazo deriva principalmente del desarrollo de trastornos vasculares ateroscleróticos.

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con DM tipo II. Existe evidencia de que los pacientes diabéticos tienen el mismo riesgo de padecer un síndrome coronario agudo que los pacientes no diabéticos con cardiopatía isquémica⁴.

La diabetes es, además, un importante factor de riesgo para la mortalidad cardiovascular en los pacientes con afectación de la función ventricular izquierda debida a cardiopatía isquémica⁵.

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares es mayor y con peor pronóstico en los pacientes diabéticos que en la población general. Otros problemas cardiológicos, son la miocardiopatía diabética y la neuropatía autonómica, los que pueden provocar insuficiencia cardíaca, isquemia silente y un riesgo incrementado de arritmias ventriculares. Por este motivo se considera a la DM no como un simple factor independiente de riesgo sino como una verdadera enfermedad cardiovascular que provoca un gran consumo de recursos sanitarios en los países desarrollados y en vías de desarrollo⁶.

El exceso de peso corporal sugiere la presencia de resistencia a la insulina, mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de esta hormona. Si bien la resistencia a la insulina puede mejorar con la pérdida de peso y el control de la glucemia, raramente regresa a un estado normal; el riesgo de desarrollar una DM tipo II aumenta con la edad, la presencia de la obesidad y el sedentarismo, y su prevalencia es más frecuente en mujeres con diabetes gestacional previa, personas con HTA e individuos con dislipidemias.

Tres cuartas partes de las muertes por aterosclerosis se deben a enfermedad arterial coronaria, que es la principal causa de muerte en los diabéticos. En estos

pacientes son más frecuentes los episodios de isquemia indolora y aunque se benefician con el tratamiento trombolítico, en caso de infarto con elevación del segmento ST, su mortalidad es el doble de la de los pacientes no diabéticos⁴.

Existe una relación recíproca entre las posibilidades de desarrollar hipertensión arterial (HTA) y DM. Se afirma que la incidencia de DM entre los hipertensos es de un 29,1 por cada 1.000 individuos al año, contra un 12 por cada 1.000 entre los normotensos. Desde el otro punto de vista, la HTA se presenta en el 20-40 % de los pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, en un 30-50 % de los diabéticos tipo 2 y en el 40 % de los tipo 1^{7,8}.

La HTA es un factor de riesgo importante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, sobre todo en pacientes con DM tipo 2. El control estricto de la presión arterial se traduce en una reducción importante del riesgo de mortalidad y complicaciones relacionadas con la DM. En el estudio Steno-2, el control intensivo de múltiples factores de riesgo cardiovascular, incluida la HTA, en pacientes con DM tipo II y microalbuminuria, se tradujo en una reducción del 50 % de la aparición de episodios macro y microvasculares^{7,8}.

En Cuba, la DM ocupa un lugar cada vez más relevante, y es la tipo II la más frecuente, con mayor predominio en el sexo femenino⁹.

Cada 14 de noviembre, se celebra el Día Mundial de la Diabetes. Muchos han sido los esfuerzos de la comunidad científica para señalar, educar, y orientar sobre la vinculación de este trastorno endocrino-metabólico con las enfermedades cardiovasculares. Se necesitan, sin embargo, mayores intentos desde el punto de vista estatal, que fomenten políticas más eficaces para la reducción de la aparición de enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz-Realpe JE, Muñoz-Martínez J, Sierra-Torres CH. Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en trabajadores de una institución prestadora de servicios de salud, Colombia. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2007 Mar [cited 28 Nov 2012];9(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642007000100008&lng=en.
2. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, *et al.* One-year cardiovascular

- event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197-206.
3. Suárez C, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Cairols M, Montoto C, *et al.* [Cardiovascular complications at 1-year of follow-up in patients with atherothrombosis. On behalf of Spain's REACH Registry]. Med Clin (Barc). 2009;132(14):537-44.
 4. Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P, *et al.* Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid: estudio PREDIMERC. Gac Sanit [Internet]. 2010 [citado 28 Nov 2012];24(3):233-240.
 5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares: versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):525.e1-e64.
 6. Conesa González AI, Díaz Díaz O, Conesa del Río JR, Domínguez Alonso E. Mortalidad por diabetes mellitus y sus complicaciones, Ciudad de La Habana, 1990-2002. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2010 [citado 28 Nov 2012];21(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000100003&lng=es
 7. Gress T, Nieto J, Shahar E, Wofford MR, Brancati F. Hypertension a significant risk factor for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2000;342:905.
 8. Schernthaner G. The growing burden of diabetic hypertension controlling hypertension in people with type 2 Diabetes. Symposium Eleventh European Meeting on Hypertension Milan, Italy. June 15, 2001.
 9. Rosales González E, Crespo Mojena N, Triana Ponce A, Triana López Y, Palma López M. Causas de muerte en pacientes diabéticos de Ciudad de La Habana según certificados de defunción. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2008 [citado 28 Nov 2012]; 24(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252008000100003&lng=es

Beta blockers and their appropriate use in patients with dyslipidemia

Los betabloqueadores y su adecuado uso en pacientes con dislipidemia

Marleni Hernández Parets^a✉, MD, MSc; Zoila Armada Esmore^a, BS; Lisset Jiménez Fernández^a, MD; and Estrella M. Hernández Hurtado^b, BS

^a Department of Pharmacology. Dr. Serafín Ruiz de Zarate Ruiz Medical University. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

^b Municipal Health Sector of Santa Clara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Received: 22 de noviembre de 2012

Accepted: 18 de diciembre de 2012

Key words: Beta blockers, Hypertension, Dyslipidemia

Palabras clave: Betabloqueadores, Hipertensión, Dislipidemia

To the Editor:

Oates and Brown¹, leading scholars and researchers in the field of pharmacology of antihypertensive drugs, pose in their basic text that nonselective beta blockers, without intrinsic mimetic activity, increase plasma triglyceride levels, and decrease high-density lipoproteins (HDL) without changes in total cholesterol; while beta blockers with intrinsic sympathomimetic activity (ISA) have little or no effect on blood lipids, or increase HDL, which plays protective functions^{1,2}. However, It have been found that in the community there are a number of hypertensive patients with associated dyslipidemia, diabetes mellitus and ischemic heart disease, who are treated with beta blockers such as propranolol (nonselective beta blocker) and atenolol. This group differs greatly in their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics; therefore, there is a major controversy as to its proper use.

The pharmacodynamic characteristics of beta blockers allow the distinction between various types of drugs, with different influences on the cardiovascular profile. Non-cardioselective beta blockers increase plasma levels of triglycerides and lower HDL. The effects on lipids of the selective beta blockers that also have ISA are almost zero; even those with alpha activity have favorable effects on the lipid profile¹⁻⁴.

This group of drugs, when used without considering

the lipid profile of each subject, can subtly affect patients who suffer from a disorder in this area. We are aware that now, in the primary health care, these studies cannot be performed because of their high costs⁵. However, it is necessary to bear in mind the classification of beta-adrenergic blocking agents to make the best use of them in these patients, because, from our point of view, there is an indiscriminate use of these drugs, not only in hypertensive patients with lipid disorders, but also in those with diabetes mellitus and ischemic heart disease.

It is essential to establish a comprehensive therapeutic approach for patients with multiple risk factors. It is very important to consider both, the interventions that will act synergistically in reducing cardiovascular risk, and those that – although may be useful in the treatment of one of the risk factors – can be harmful to others and even to the general development of cardiovascular disease. The goal should always be choosing the optimal treatment for our patients⁶.

Patients should be treated individually, as lipid disorders are risk factors to keep in mind when indicating a beta-blocker or a diuretic drug, because these groups of drugs adversely affect lipid profile^{1,2,5}.

According to the blocking β -adrenergic receptors, these drugs can be classified into:

- Cardioselective beta blockers (relative selectivity

over β_1 receptors): acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol.

- Nonspecific or nonselective beta blockers: propranolol, nadolol, timolol, Alprenolol, bopindolol, carteolol, penbutolol.
- Those with α - and β -adrenergic blocking activity: labetalol, carvedilol, celiprolol.

Besides the selectivity over β receptors, it is also important to consider the ISA, that is, that they are able to stimulate the receptor first and then block it. The following drugs have ISA: acebutolol, alprenolol, bopindolol, carteolol, penbutolol and pindolol^{1,4}.

According Mancia *et al.*⁷, these drugs are not considered of choice in the initial treatment of hypertension (HT), when there are alterations in the lipid profile, as they cause increased plasma triglycerides by inhibiting the activation of lipase, adipocyte hormone sensitive; and by decreasing lipolysis and fatty acid release, they decrease HDLC and increase the LDLC (low density lipoprotein cholesterol), these effects are associated with the blockade of β_2 receptors^{1,2,8}.

Most chronic treatment with these drugs produce increased triglycerides and decreased HDLC; the effect is less with cardioselective beta blockers, but it may also appear. Carvedilol and celiprolol are those with less effect on the lipids¹⁻³.

Some cardioselective beta blockers, such as nebivolol and carvedilol, may be well tolerated without affecting glycemic control and may improve some components of metabolic syndrome, as they normalize the lipid profile in dislipidemic subjects^{1,2,4}.

Some authors prefer α_1 antagonists like prazosin, doxazosin and terazosin. Doxazosin lowers triglyceride levels, total cholesterol, LDL and very low density lipoproteins (VLDL). Furthermore it raises HDL levels and the total cholesterol/HDL ratio. These effects appear to be maintained also with the combination of diuretics and beta blockers^{1,2,9}.

However, it is important to remember once more the comprehensive and individualized treatment of patients with cardiovascular disease. While it is true that in the possibility of two equally effective antihypertensive therapies, the one that produces beneficial variations in the lipid profile would be the chosen one, do not forget that this is not the only option. An alternative is to choose the most effective drug in controlling hypertension (even if it creates a less preferred lipid profile) and use, if necessary, other therapeutic

measures that improve dyslipidemia¹⁰. For example, a patient with difficulties to control hypertension may require the use of a thiazide. A beta blocker or a loop diuretic may be chosen in a patient with a history of heart failure. Maybe the side effects of other antihypertensive medications have restricted our choice to drugs that are damaging for dyslipidemia. In these cases it is advisable to monitor the impact on cholesterol and triglyceride levels, and, if necessary, these alterations must be treated with other hygiene-dietary measures¹¹.

According to Lavie *et al.*¹², the British Society of Hypertension, in their treatment algorithm, has removed beta blockers for the first line of drugs for hypertension, as outlined in recent recommendations of the National Institute for Health and Clinical Excellence. It is stated: "Beta blockers are not preferred drugs in the initial treatment of hypertension, but they are an alternative to blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients younger than 55 years, if these drugs are not well tolerated"¹².

The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors may be a therapeutic option in the treatment of hypertensive patients with lipid disorders. This group of drugs has a slight beneficial effect, apparently mediated by a decrease in insulin resistance, the raising of HDL and a lowering of triglyceride levels. This action has been found mainly in patients in whom ACE inhibitors are associated with diuretics, although such changes have not been demonstrated in all studies. A class effect in IECA lipid modification has not been demonstrated either^{1,2,4,5,13}. It could also be said that they are suitable for use in the treatment of hypertension when there is associated dyslipidemia. Moreover, in the case of the angiotensin II receptor antagonists, due to their recent appearance in clinical practice, there is not much information, but its effect seems to be neutral with regard to the lipid profile¹⁴.

It is very important to note that hypertensive patients are not treated with a single drug group; in many cases they also take a diuretic that can also affect the lipid profile^{1,2}. The negative influence of diuretics in this regard has been known for years; however, most studies found this association with higher doses than those currently recommended in most patients for the treatment of hypertension. Thiazide diuretics elevate LDL and triglyceride levels and the same seems to happen with loop diuretics. It is possible that torasemide and indapamide have less

effect on the lipid profiles^{1,2,5}.

REFERENCES

- Oates JA, Brown NJ. Antihipertensores y farmacoterapia de hipertensión. En: Hardman JG, Limbird LE. Goodman Gilman: las Bases farmacológicas de la terapéutica. 10ma ed. México: McGraw Hil; 2003. p. 881-910.
- Yodú Ferral N. Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular. Hipertensión arterial. En: Morón Rodríguez FJ, Borroto Regalado R, Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Cruz Barrios MA, Fernández García A, *et al.* Farmacología clínica. La Habana: ECIMED; 2010. p. 1-34.
- Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, *et al.* Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93:8968-73.
- Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 2006;24(7):1397-403.
- 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) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
- Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9718):906-15.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, *et al.* Reappraisal of european guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
- Shrivastava A, Gupta VB. Stability-Indicating RP-HPLC Method for the simultaneous determination of Prazosin, Terazosin, and Doxazosin in pharmaceutical formulations. *Sci Pharm*. 2012;80(3):619-31.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardio Prev Rev*. 2003;10(4):S1-S10.
- Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Campbell NR, *et al.* Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1154-61.
- Lavie CJ, Messerli FH, Milani RV. Beta-blockers as first-line antihypertensive therapy. The crumbling continues. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1162-4.
- Actualización en el tratamiento de la hipertensión arterial. BOLCAN [Internet]. 2011 [citado 5 Ene 2012];3(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ee6b9302-a3cf-11e0-9610-f1717f4d08a3/bolcan_HTA_11.pdf
- Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) en el manejo de los pacientes hipertensos [Internet]. Santa Fe: Medicinapreventiva. Disponible en: http://www.medicinapreventiva.com.ve/articulos/antagonistas_de_los_receptores_de_angiotensina_II.htm
- O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, *et al.* Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension*. 2007;49(2):276-84.

Heart rate turbulence: a useful parameter in predicting sudden cardiac death

Turbulencia de la frecuencia cardíaca: un parámetro útil en la predicción de muerte súbita cardíaca

Raimundo Carmona Puerta^a✉, BN; and Yaniel Castro Torres^b, MD

^a Department of Clinical Cardiac Electrophysiology and Pacing. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Villa Clara, Cuba.

^b Faculty of Medicine. Dr. Serafin Ruiz de Zarate Ruiz Medical University. Villa Clara, Cuba.

Received: 29 de noviembre de 2012

Accepted: 14 de enero de 2013

Key words: Heart rate turbulence, Sudden cardiac death, Prevention

Palabras clave: Turbulencia de la frecuencia cardíaca, Muerte súbita cardíaca, Prevención

To the Editor:

Prevention of sudden cardiac death (SCD) is one of the most important challenges in modern cardiology. Some variables that increase the risk of SCD have been identified through the years, with more or less validity in clinical practice. In 1999, Schmidt *et al.*¹ published a paper in which they developed a new concept called heart rate turbulence (HRT). This concept describes the physiological heart rate fluctuations that are secondary to ventricular extrasystole (VE). These changes are the initial acceleration of heart rate followed by a deceleration. Although these changes had been identified previously², these researchers were able to quantify them for the first time. It is stated that HRT is a measure of the body's autonomic response after disturbances in blood pressure, as a result of the VE. Changes in this parameter have a relevant clinical significance, given its effectiveness in predicting SCD after an acute myocardial infarction (AMI) and other heart diseases.

The main theory explaining the HRT states that this is a form of ventriculophasic sinus arrhythmia, which occurs as a result of nerve reflexes secondary to VE. The initial acceleration results from a transient vagal inactivation and a sympathetic activation in response to an inefficient ventricular contraction. After this process, deceleration occurs, due to the restoration of blood pressure levels as a result of the increase in ventricular filling¹⁻⁴.

HRT measurement

Turbulence measurement is performed by the Holter monitor. The two most frequently used measurements for the HRT are turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS). The former relates to the acceleration of sinus rhythm after the VE, while the latter allows the measurement of deceleration following the initial acceleration. In healthy subjects, the acceleration of rate after the premature beat is characterized by negative value of TO. The reference value is 0%. Values of this variable < 0% indicate acceleration, while values > 0% indicate deceleration. The presence of positive values indicates abnormality. In the case of the TS, a value of 2.5 ms/RR has been set. A value below this figure is considered abnormal⁵.

$$TO = [(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})] * 100 / (RR_{-2} + RR_{-1})$$

RR₋₂ y RR₋₁: Are the two RR intervals preceding the VE.

RR₁ and RR₂: Are the two RR intervals immediately following the compensatory pause of VE.

TS: is defined as the maximum positive slope of regression line assessed in five consecutive RR intervals randomly, within 15 RR intervals after the VE.

Assessment of the HRT in post-AMI patients

As mentioned before, the usefulness of this variable is

given by its capacity to predict SCD. A group of researchers characterized HRT in 322 post-MI patients with an ejection fraction <50%, and showed that both the TO as its slope, were useful to identify patients at high risk for cardiac death⁶. Barthel *et al.*⁷ published a prospective cohort study of 1 455 patients under 75 years of age with AMI within 4 weeks before the study, and a follow up for 22 months. It was also demonstrated the utility of HRT as a predictor of SCD, confirming previous observations made by other authors⁷. Recently, a one-year-follow-up prospective assessment with 111 post-AMI patients indicated that TO and TS showed greater alteration in patients who did not survive after the occurrence of a heart attack during the study period, compared with those who survived, TO = 0% (0.005; 0.01) vs. -0.01% (-0.013; -0.004), $p = 0.004$ and TS = 3.34 (2.10; 4.83), vs. 3.82 (4.48; 7.27), $p = 0.001$; (values in parentheses refer to the 25th and 75th percentiles)⁸. Similar findings were found by Cebula *et al.*⁹, who also assessed another category within the HRT that had barely been analyzed previously. This is the case of synchronization of turbulence, a parameter that tells us how fast the sinus rhythm deceleration phase begins. This parameter, like the others, also proved to be effective in the prediction of cardiovascular events in patients with AMI.

Assessment of HRT in patients with heart failure

Patients with heart failure have a worsening of baroreflex sensitivity, with increased activity of the sympathetic nervous system. Therefore, it is common to expect that the HRT is altered in this condition. There is still little data assessing the prognosis of this parameter in patients with this condition. However, two studies have been published which serve as reference on this topic. This is the case of the UK-Heart Trial¹⁰ and MUSIC Study¹¹. In the former, abnormal TS values were independent predictors of decompensation, while in the latter the same variable was effective for predicting death in patients with this disorder. Based on these findings, the authors suggested that it might be useful in predicting SCD in these patients. Apparently, this association is present only in cases of ischemic heart failure, because such a link has not been demonstrated in affected individuals without ischemic cause.

HRT in other clinical settings

Abnormal behavior of this parameter has been ob-

served in patients with diabetes mellitus, with or without previous myocardial infarction^{12,13}. Furthermore, it appears that disturbances in the turbulence are independent of the existence of diabetic neuropathy, which allows a more effective assessment of these patients. Alterations have also been found in patients with mitral valve prolapse¹⁴ and stenosis¹⁵, in the latter, the TO was associated with an increased severity of symptoms. Other studies have found a deterioration of the parameter in hyperthyroid subjects compared with control subjects¹⁶, and in those subjects who had sleep apnea syndrome¹⁷. As it is known, both are closely linked to the development of heart disease, thus, its usefulness in predicting the occurrence of alterations in this organ can be very useful for the prognosis of these individuals.

The analysis of HRT has been included within the useful methods for the prevention of SCD in the Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death (ACC/AHA/ESC 2006)¹⁸. Although there have been important developments in this field, there are factors to be taken into account in the interpretation of this predictor. For example, the possible influence of certain factors or variables (decreased ejection fraction, old age, tachycardia) on the reading of the various parameters that form the HRT analysis, and whether these influences are statistically significant to alter the analysis. It is also important to note that the way of obtaining HRT is through Holter monitoring, an instrument that is not always available and requires highly skilled personnel. Despite these difficulties, this predictor has proved to be an effective tool in the assessment and prognosis of patients with multiple disorders, so it is a factor which should be more widely disseminated among cardiologists.

REFERENCES

1. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, *et al.* Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999; 353(9162):1390-96.
2. Lombardi F, Gnechi Ruscone T, Malliani A. Premature ventricular contractions and reflex sympathetic activation in cats. *Cardiovasc Res*. 1989;23(3): 205-212.
3. Davies LC, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF,

- Coats AJ. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;87(6):737-42.
4. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeyer H, Cygankiewicz I, *et al*. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use international society for Holter and non invasive electrophysiology consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1353-65.
5. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: A new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1):102-9.
6. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, *et al*. Noninvasive risk assessment early after myocardial infarction: The REFINE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(24):2275-84.
7. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schomig A, *et al*. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation*. 2003;108(10):1221-26.
8. Sulimov V, Okisheva E, Tsaregorodtsev D. Non-invasive risk stratification for sudden cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. *Europace*. 2012;14(12):1786-92.
9. Cebula S, Sredniawa B, Kowalczyk J, Musialik-Lydk A, Wozniak A, Sedkowska A, *et al*. The significance of heart rate turbulence in predicting major cardiovascular events in patients after myocardial infarction treated invasively. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(3):230-40.
10. Moore RK, Groves DG, Barlow PE, Fox KA, Shah A, Nolan J, *et al*. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(6):585-90.
11. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Vallverdu M, Gonzalez-Juanatey JR, Valdés M, *et al*. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart Rhythm*. 2008;5(8):1095-1102.
12. Pietrucha A, Wegrzynowska M, Konduracka E, Bobrowiska M, Kubinyi A, Paradowski A, *et al*. Analysis of sinus node dysfunction, diabetes mellitus and surgical heart denervation influence on heart rate turbulence. *Folia Cardiol*. 2005;12(Suppl C):179.
13. Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(5):890-3.
14. Gunduz H, Arinc H, Kayardi M, Akdemir R, Ozyildirim S, Uyan C. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse. *Europace*. 2006;8(7):515-20.
15. Yalta K, Erdem A, Yilmaz A, Turgut OO, Yilmaz MB, Yontar C, *et al*. Heart rate turbulence: an additional parameter in determining the need for mechanical relief of mitral stenosis? *J Heart Valve Dis*. 2007;16(3):255-9.
16. Osman F, Franklyn JA, Daykin J, Chowdhary S, Holder RL, Sheppard MC, *et al*. Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during, and after treatment. *Am J Cardiol*. 2004;94(4):465-9.
17. Yang A, Schafer H, Manka R, Andrié R, Schwab JO, Lewalter T, *et al*. Influence of obstructive sleep apnea on heart rate turbulence. *Basic Res Cardiol*. 2005;100(5):439-45.
18. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, *et al*. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace*. 2006;8(9):746-837.
-

A call for QT interval measurement and its correction in acute myocardial ischemia

Un llamado a la medición del intervalo QT y su corrección en la isquemia miocárdica aguda

Elibet Chávez González^a✉, MD, MSc; Fernando Rodríguez González^b, MD, MSc; and Juan M. Cruz Elizundia^a, MD

^a Clinical Cardiac Electrophysiology and Pacing Service. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Villa Clara, Cuba.

^b Department of Cardiology. Cardiac Pacing Area. Arnaldo Milian Castro University Hospital. Villa Clara, Cuba.

Received: 29 de enero de 2013

Accepted: 21 de febrero de 2013

Key words: QT interval, Acute myocardial ischemia

Palabras clave: Intervalo QT, Isquemia miocárdica aguda

To the Editor:

The electrocardiogram (ECG) of twelve leads is both available and easily performed at the bedside of the patient, when an acute ischemic heart disease is suspected. These characteristics have made it easier for several investigators to evaluate the corrected QT interval as an independent risk marker in non ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS)¹.

In the issue 5 (1) of this journal, Rodríguez González *et al.*², investigated the association between prolonged corrected QT interval, during ST segment elevation acute coronary syndrome (STEMI-ACS) with the presence of ventricular arrhythmias and occurrence of a new acute episode of coronary ischemia. In the same issue of the journal, Elizundia *et al.*³, show a ECG with prolonged QT, preceding the current of injury in a patient with STEMI-ACS.

In studies with both NSTEMI-ACS and STEMI-ACS^{1,2} the corrected QT interval has been described as a risk marker in the populations studied. The poor inclusion of patients in these studies limits the possibility of considering prolonged corrected QT interval in acute cardiac ischemia, as a variable to predict risk.

Cruz Elizundia *et al.*⁴, summarized the meaning and mechanisms of prolonged QT interval in acute myocardial ischemia, by mentioning that M cells, located in the mid myocardium, show a significantly longer action potential duration in the epicardium and endocardium, and coincides with the end of the T wave of ventricular repolarization, hence there is electrotonic coupling with the adjacent layers. After an injury, as occurs in myocardial infarction, the decoupling of M cells with adjacent cell layers eliminates these electrotonic influences and allows the expression of the intrinsic properties of M cells, which show themselves in the surface ECG as QT prolongation.

This expression of the intrinsic properties of M cells depends, of course, on the shortening of the action

potential of adjacent cells that received the ischemic damage resulting from electrolytic changes in both intracellular and extracellular medium. The latter has been described in the electrophysiological changes occurring during acute myocardial ischemia^{5,6}. These changes will occur in the region of the coronary artery responsible for the ischemia, which gives great heterogeneity to myocardial electrophysiology at that moment, and is expressed not only with the corrected QT but also with increments in the corrected QT interval dispersion, as demonstrated by Rodríguez González *et al.*².

In the presence of precordial chest pain, the doctor will always evaluate the ST segment which has been historically observed in suspected acute coronary ischemia. However, if the electrophysiological changes that occur during acute myocardial ischemia, which are responsible for the prolongation of ventricular repolarization (QT), are understood, then it is necessary to convene the medical community to design studies to validate the corrected QT interval prolongation as an independent risk marker in NSTEMI-ACS and STEMI-ACS.

REFERENCES

1. Llois SC, Gadaleta FI, Sinisi VA, Avanzas P, Kaski J. Valor pronóstico del intervalo QT corregido y su correlación con la troponina T cardíaca en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol.* 2012;80(6):439-45.
2. Rodríguez González F, Chávez González E, Machín Cabrera WJ, Reyes Hernández LM, González Ferrer V. Arritmias ventriculares y nuevo síndrome coronario agudo en pacientes con infarto y dispersión del intervalo QT prolongado. *CorSalud* [Internet]. 2013 [citado 20 Abr 2013] ;5(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a1>

[3/sca-qtlargo.html](http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a13/sca-qtlargo.html)

3. Cruz Elizundia JM, Carmona Puerta R, Pérez Cabre-
ra D. QT prolongado que precede a la corriente de
lesión en el infarto. CorSalud [Internet]. 2013 [cita-
do 24 Abr 2013];5(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en:
[http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a1
3/qt1.html](http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a13/qt1.html)
 4. Cruz Elizundia JM, Carmona Puerta R, Pérez Cabre-
ra D. Significado y mecanismo del QT prolongado
en la isquemia miocárdica aguda. CorSalud [Inter-
net]. 2013 [citado 24 Abr 2013]; 5(1):[aprox. 1 p.].
Disponible en:
[http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a1
3/qt2.html](http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n1a13/qt2.html)
 5. Jie X, Trayanova NA. Mechanisms for initiation of
reentry in acute regional ischemia phase 1B. Heart
Rhythm. March 2010;7(3):379-86.
 6. Luqman N, Sung RJ, Wang CL, Kuo ChT. Myocardial
ischemia and ventricular fibrillation: Pathophy-
siology and clinical implications. Int J Cardiol. 2007;
119(3):283-90.
-

Diabetes mellitus and its relation to cardiovascular disease

La diabetes mellitus y su relación con las enfermedades cardiovasculares

Yaíma Pérez Agramonte^a✉, BN; Yannelis Rodríguez Valido^b, BN; and Odalys Quesada Ravelo^c, MSc

^a Emergency and Intensive Therapy Service. Juan B. Contreras Fowler Teaching Polyclinic. Ranchuelo. Villa Clara, Cuba.

^b Cardiovascular Intensive Care Service. Juan B. Contreras Fowler Teaching Polyclinic. Ranchuelo. Villa Clara, Cuba.

^c Faculty of Nursing. Dr. Serafín Ruíz de Zárate Ruiz University of Medical Sciences. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Received: 21 de diciembre de 2012

Accepted: 14 de enero de 2013

Key words: Diabetes mellitus, Cardiovascular disease

Palabras clave: Diabetes mellitus, Enfermedades cardiovasculares

To the Editor:

According to the World Health Organization, cardiovascular disease is a major public health problem in the world, and the leading cause of mortality as it causes 17 million deaths per year, accounting for half of all deaths in the United States and other developed and developing countries¹.

Although estimates of life expectancy reflect how old a person expects to live, they do not specify the "expected" health status during life, given the mortality rates of certain environments. Mortality statistics by themselves are not enough to describe and compare the health status of different populations because they underestimate the serious health problems caused by chronic diseases.

The number of cardiovascular events in a year is

much higher in patients who have already developed one or more forms of atherosclerotic disease (cerebral, coronary or peripheral artery disease) than in those with a high risk profile but who have not developed any disease expression^{2,3}.

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease, whose long-term morbidity and mortality are mainly derived from the development of atherosclerotic vascular diseases.

Ischemic heart disease is the leading cause of death in patients with type II DM. There is evidence that patients with diabetes have the same risk of having an acute coronary syndrome than non-diabetic patients with ischemic heart disease⁴.

Diabetes is also a major risk factor for cardiovascular mortality in patients with impaired left ven-

tricular function due to ischemic heart disease⁵.

Prevalence of cardiovascular diseases is higher and has a poorer prognosis in diabetic patients than in the general population. Diabetic cardiomyopathy and autonomic neuropathy are other cardiac problems, which can cause heart failure, silent ischemia and an increased risk of ventricular arrhythmias. For this reason, DM is not considered a simple independent risk factor but a true cardiovascular disease which causes high use of health care resources in developed and developing countries⁶.

Excess body weight suggests the presence of insulin resistance, whereas weight loss suggests a progressive reduction in the production of this hormone. Although insulin resistance may improve with weight loss and glycemic control, it rarely returns to normal; the risk of developing type II DM increases with age, the presence of obesity and physical inactivity, and its prevalence is more frequent in women with previous gestational diabetes, people with hypertension and individuals with dyslipidemia.

Three quarters of deaths due to atherosclerosis are caused by coronary artery disease, which is the main cause of death for diabetics. Painless ischemic episodes are more frequent in these patients and even they benefit from thrombolytic therapy, in case of ST segment elevation infarction, their mortality is twice that of non-diabetic patients⁴.

There is a reciprocal relationship between the possibilities of developing hypertension and DM. It is claimed that the incidence of DM among hypertensive patients is 29.1 per 1,000 individuals per year, versus 12 per 1,000 among normotensive individuals. From the other point of view, hypertension occurs in 20-40% of patients with impaired glucose tolerance, in 30-50% of type 2 diabetic patients and in 40% of type 1^{7,8}.

Hypertension is a major risk factor in the development of cardiovascular disease, especially in patients with type 2 DM. Tight control of blood pressure results in a significant reduction in mortality risk, and complications associated with DM. In the Steno-2 study, intensive control of multiple cardiovascular risk factors, including hypertension, in patients with type II DM and microalbuminuria, resulted in a 50% reduction in the appearance of macro and microvascular events^{7,8}.

In Cuba, DM has an increasingly relevant place, and type II is the most common, with greater predominance in women⁹.

Each November 14, the World Diabetes Day is celebrated. Many have been the efforts of the scientific community to identify, educate, and guide about the linking of this endocrine-metabolic disorder with cardiovascular disease. However, greater efforts on the State's side are needed to promote more effective policies to reduce the occurrence of cardiovascular disease in diabetic patients.

REFERENCES

1. Díaz-Realpe JE, Muñoz-Martínez J, Sierra-Torres CH. Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en trabajadores de una institución prestadora de servicios de salud, Colombia. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2007 Mar [cited 28 Nov 2012];9(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642007000100008&lng=en.
2. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, *et al.* One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-206.
3. Suárez C, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Cairols M, Montoto C, *et al.* [Cardiovascular complications at 1-year of follow-up in patients with atherothrombosis. On behalf of Spain's REACH Registry]. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(14):537-44.
4. Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P, *et al.* Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular en la población adulta de la Comunidad de Madrid: estudio PREDIMERC. *Gac Sanit* [Internet]. 2010 [citado 28 Nov 2012];24(3):233-240.
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares: versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(5):525.e1-e64.
6. Conesa González AI, Díaz Díaz O, Conesa del Río JR, Domínguez Alonso E. Mortalidad por diabetes mellitus y sus complicaciones, Ciudad de La Habana, 1990-2002. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2010 [citado 28 Nov 2012];21(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000100003&lng=es
7. Gress T, Nieto J, Shahar E, Wofford MR, Brancati F.

- Hypertension a significant risk factor for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2000;342:905.
8. Schernthaner G. The growing burden of diabetic hypertension controlling hypertension in people with type 2 Diabetes. Symposium Eleventh European Meeting on Hypertension Milan, Italy. June 15, 2001.
9. Rosales González E, Crespo Mojena N, Triana Ponce A, Triana López Y, Palma López M. Causas de muerte en pacientes diabéticos de Ciudad de La Habana según certificados de defunción. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2008 [citado 28 Nov 2012]; 24(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252008000100003&lng=es