

# ATENCION: REVISION ACTUALIZADA Y RESUMIDA DEL PROTOCOLO DE CARISMA III. NUEVAS MODIFICACIONES.

## Caracterización y Análisis del Riesgo en Individuos con Síndrome Metabólico en Argentina - Tercer capítulo.

### FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

A pesar de los múltiples y modernos tratamientos para reducir los niveles plasmáticos de colesterol LDL (LDLc), y para bajar la presión arterial (PA), las enfermedades cardiovasculares (ECV), siguen siendo la causa más frecuente de morbi-mortalidad y discapacidad, tanto en Argentina como en la mayoría de los países del mundo. Varios expertos opinan que tal fracaso, es debido a la creciente prevalencia de factores de riesgo de los llamados metabólicos (FRM), relacionados con la obesidad (O) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entidades a menudo vinculadas a un fenómeno fisiopatológico, denominado insulino-resistencia, (IR) componente esencial del síndrome metabólico (SM).(1). Vicario y colaboradores, demostraron en el Estudio Carisma I (**C**aracterización y **A**nálisis del **R**iesgo en **I**ndividuos con **S**índrome **M**etabólico en **A**rgentina), realizado sobre una muestra de 1.020 pacientes, sin ECV ni DM2, provenientes de distintas regiones de Argentina, que en la consulta cardiológica ambulatoria de primera vez, la prevalencia del SM fue cercana al 50 % (según la definición de SM que se aplicase). En dicha población, los FRM más frecuentes fueron HTA, dislipemia (DLP) consistente en triglicéridos (TGL) elevados y/o colesterol HDL (HDLc) bajo, y O (2).

La percepción médica alcanzó una elevada concordancia con el diagnóstico, con independencia de los puntos de corte para cada componente del SM no resultando así, la percepción del riesgo cardiovascular (RCV) estimado con el Score de Framingham.

Si bien existe bastante consenso sobre los componentes del SM, aún no hay acuerdo sobre los puntos de corte de cada uno, y otro aspecto no menos importante, que se remonta a los objetivos de los comienzos de los estudios Carisma, es que aún **no se ha establecido, si hay algunas características en particular, aisladas o asociadas, que permitan identificar a subgrupos de mayor riesgo, y que por ende, justifiquen conductas y metas terapéuticas más agresivas y sostenidas.**

Las guías de distintas sociedades científicas internacionales, suelen coincidir en las conductas y metas terapéuticas recomendadas para los subgrupos de pacientes de bajo y de alto riesgo (3). En donde las opiniones están más divididas, es en el grupo de individuos que tienen riesgo intermedio (entre un 10 y un 19,9 % según Score de riesgo de Framingham, de padecer un evento cardiovascular mayor, en los 10 años siguientes a la evaluación).

En estos casos, la presencia de inflamación, y/o alteraciones de la pared arterial, son procesos fisiopatológicos precoces de aterosclerosis sub-clínica, lo cual llevaría a estos pacientes a la categoría de alto riesgo (mayor o igual al 20 %) con lo cual, su manejo debería ser entonces más agresivo. Ellos pueden ser detectados a través de un aumento de los niveles plasmáticos de marcadores de

inflamación, como la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), y por alteraciones de la pared carotídea, mediante ultrasonido, que van desde un engrosamiento del complejo mointimal, hasta la presencia de placas ateroscleróticas de distintos grados de severidad, composición interna y morfología. (4-7)

Un incremento en los niveles de PCRus y/o la presencia de placas en las arterias carotídeas, como indicadores de aterosclerosis subclínica en individuos asintomáticos, ya define a pacientes que, a pesar de tener un Score de Framingham de riesgo intermedio, poseen en realidad un riesgo mayor. Por otro lado, las tablas de riesgo (tanto las de Framingham, como las Guías Europeas, como las de la OMS, etc.) no incluyen a ciertos FRM como la O Abdominal la Insulino-resistencia, la Hiper – insulnemia, el aumento de los TGL, la hipertrofia adipocitaria, etc. (8, 9)

La hipótesis de CARISMA III es que ciertos componentes del SM (por ejemplo la HTA, o un mayor nivel plasmático de partículas de LDLc pequeñas y densas, o la hipertrofia adipocitaria en la O abdominal como generadora de citoquinas, o la hiperinsulinemia secundaria a la insulino-resistencia, etc), ya sea actuando aisladamente, o mediante asociaciones entre algunos de ellos, podrían acelerar el proceso aterogénico y sus complicaciones, caracterizando a un subgrupo de pacientes portadores de SM, con mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares en el corto o mediano plazo.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

### **Primarios**

- 1- Evaluar los factores de riesgo o asociación de los mismos, que se relacionen con la presencia de Placas Ateroscleróticas en la pared carotídea
- 2- Analizar la relación entre Riesgo estimado por Framingham, PCR ultrasensible y alteraciones de la pared carotídea

### **Secundarios**

- 3- Analizar la sensibilidad diagnóstica de cada una de las tres definiciones de Síndrome Metabólico
- 4- Evaluar la prevalencia del SM en la consulta ambulatoria de primera vez
- 5- Conocer cuál fue el componente del SM más frecuentemente hallado
- 6- Analizar la asociación de factores de riesgo más frecuente

## **MATERIALES Y METODOS:**

CARISMA III es un estudio prospectivo, transversal, observacional y multicéntrico, que se realizará en la Argentina, en las siete regiones que conforman la Federación Argentina de Cardiología (Bonaerense, Centro, Cuyo, Litoral, Noreste, Noroeste y Patagónica), a través de los miembros de sus 35 sociedades federadas y sus 3 delegaciones.

El presente protocolo fue aprobado por la Secretaría de Investigación Médica, por la de Docencia

de la FAC y por la Mesa Directiva de la Federación del año 2017. Todos los participantes deberán firmar el consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

SE INCLUIRAN A PACIENTES QUE CONCURREN POR PRIMERA VEZ A UN CONSULTORIO DE CARDIOLOGIA DENTRO DEL AMBITO HOSPITALARIO. TAMBIEN PODRAN SER TENIDOS EN CUENTA INDIVIDUOS DE OTROS AMBITOS, PERO EN TODOS LOS CASOS, SOLO INGRESARAN AQUELLOS PACIENTES QUE YA SE HAYAN REALIZADO PREVIAMENTE LOS ESTUDIOS QUE PIDE CARISMA III COMO UN ELECTROCARDIOGRAMA DE REPOSO, ANALISIS DE LABORATORIO Y UN ECO DOPPLER DE VASOS DE CUELLO. **NO SE SOLICITARAN ESTUDIOS ESPECIFICAMENTE PARA CARISMA III** YA QUE LAS OBRAS SOCIALES Y LAS PRE-PAGAS NO TIENEN POR QUE HACERSE CARGO DE LOS COSTOS DE LOS MISMOS, DADO QUE CORRESPONDERIAN A OBJETIVOS DE INVESTIGACION. **EN CASO DE NO RESPETARSE ESTE PUNTO, ELLO PODRA GENERAR ACCIONES LEGALES CONTRA EL MEDICO, CONTRA LOS DIRECTIVOS DE CARISMA III, Y CONTRA LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA.** O SEA, SE APROVECHARAN LOS ESTUDIOS QUE YA TENGA EL PACIENTE Y QUE SE LOS HAYA REALIZADO DENTRO DE LOS ULTIMOS DOCE MESES. SE PIDE ESPECIAL CUIDADO EN ESTE ASPECTO.

Se incluirán en el estudio personas de 21 años de edad o más, de ambos sexos, que no tengan **antecedentes de diabetes**, (diagnosticada según criterios de la American Diabetes Association, (10): Dos valores de glucemia en ayuno  $\geq 126$  mg/dL, o una glucemia al "acecho"  $\geq 200$  mg/dL en paciente con síntomas de diabetes, ó glucemia  $\geq 200$  mg/dL a los 120 minutos post-carga oral de 75 gr de glucosa), ni tampoco **enfermedad cardiovascular central** (antecedentes de infarto agudo de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular, estenosis o insuficiencia valvular significativa, o insuficiencia cardíaca), que concurren a su primera consulta ambulatoria, en forma consecutiva, e independientemente del motivo de la misma.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- 1- Menores de 21 años
- 2- Diabetes Mellitus
- 3- Cardiopatía moderada a severa
- 4- Enfermedad Hepática y/o Renal significativas

La Hemoglobina Glicosilada (HbA1C) no está estandarizada en Argentina por lo que no se usará en el presente estudio.

### **ESTRUCTURA Y DISEÑO:**

Se invitará a participar en calidad de investigadores a médicos cardiólogos, clínicos, médicos de

familia, y especialistas en nutrición, así como a sociedades científicas afines con el tema. Se solicitará a cada investigador, que recolecte los datos de todos aquellos pacientes ambulatorios que los consulten por primera vez, y que no presenten ninguno de los criterios de exclusión, en el lapso de 12 meses a partir del momento de lanzamiento del estudio.

Previo consentimiento informado de cada paciente, autorizando a publicar sus datos clínicos, de laboratorio, ultrasonido, etc. en forma anónima, serán volcados en una base de datos electrónica provista al investigador por parte del Centro de Teleinformática Médica de la Federación Argentina de Cardiología (CETIFAC), quien enviará a cada investigador, un Usuario y una Clave personal, para poder acceder a dicha base de datos y cargar los de su paciente.

El contacto permanente con las sociedades federadas, con las delegaciones, y eventualmente con las sociedades científicas que compartan el proyecto, así como el monitoreo del estudio, la recepción de los datos, el manejo de la base, la metodología estadística y los resultados, estarán a cargo de CETIFAC y de un comité ejecutivo central simultáneamente, integrado por los investigadores principales de Carisma III.

Paralelamente, se invitará a tres ex-Presidentes de la Federación Argentina de Cardiología, a integrar un Comité de Ética, para el seguimiento del desarrollo del estudio.

La planilla informática incluirá los siguientes datos:

1. **Filiación del paciente,**
2. **Antecedentes heredo-familiares,** (muerte súbita o ECV precoz, HTA, DM2 y DLP)
3. **Antecedentes personales:** HTA, DLP, tabaquismo (T), sobrepeso (S), obesidad (O), sedentarismo (Se), etc.
4. **Parámetros antropo- métricos** (índice de masa corporal (IMC), talla en centímetros (T), circunferencia de cintura en centímetros (CC),
5. **Hemodinámicos:** frecuencia cardíaca (FC), presión arterial (TA), pulsos periféricos (PP),
6. **Análisis de laboratorio:** hematocrito, recuento de glóbulos blancos, velocidad de eritrosedimentación globular, glucemia, uremia, creatininemia, uricemia, TGO, TGP, CPK, PCRus, colesterol total (LDLc) Colesterol HDLc y Triglicéridos (TGL).
7. **Electrocardiograma** de reposo de 12 derivaciones, destinado a descartar secuelas de Infarto
8. **Eco Doppler de vasos de cuello,** para detectar si existen placas de aterosclerosis, en cuyo caso, se calificarán según sus características.
9. **Tratamientos farmacológicos** actuales y
10. **Síntomas** (si los hubiere).

## **EVALUACIONES Y DEFINICIONES:**

El peso se medirá con una báscula mecánica, y la T se determinará con un altímetro, en tanto que la CC se buscará según técnica habitual, en un punto medio entre el reborde costal, y la cresta ilíaca, con el paciente de pie. El IMC se calculará en forma automática por la planilla de datos, aplicando la fórmula de Quetelet:  $IMC = (\text{peso} / [\text{altura}^2])$ . Se asumirá como paciente con sobrepeso, a aquel cuyo IMC se encuentre entre 25 y 29,99, y paciente como obeso, a aquel cuyo IMC sea de 30 o más. (11)

Se registrará la TA de acuerdo con las normas nacionales e internacionales (valor promedio de las dos últimas de tres mediciones, con el paciente sentado, la espalda y los pies apoyados, y el brazo a la altura del corazón, utilizando un manguito que cubra el 80% de la circunferencia del brazo). Se definirá HTA según la clasificación de la *European Society of Cardiology* (ESH), (12-13), y las normas de la Sociedad Argentina de Cardiología (14). Así, se considerará paciente hipertenso, a quien presente una TA mayor o igual a 140/ 90 mmHg, o reciba tratamiento farmacológico por esta condición.

Respecto a los análisis de laboratorio, se utilizarán aquellos que el Paciente ya se haya realizado previamente en los últimos doce meses. No se realizarán estudios para CARISMA III a través de centros contratados por la cobertura de salud del paciente si la tuviera. Eventualmente, y únicamente para aquellos Pacientes atendidos en hospitales públicos, los estudios pueden ser canalizados dentro de dichos nosocomios. Para los mismos, se obtendrá una muestra de sangre venosa, con un ayuno superior a 10 horas y menor de 14 para dosajes de Glucemia, LDLc, HDLc, y TGL. De no poder realizar la determinación directa de LDLc, que sería lo ideal, se podrá utilizar la fórmula de Friedewald. La misma, consiste en la siguiente ecuación:  $LDLc \text{ (mg/dL)} = \text{Colesterol Total (mg/dL)} - (\text{HDLc (mg/dL)} + \text{TGL (mg/dL)} / 5)$ . (15)

Para interpretar valores de LDLc, independientemente de la concentración de TGL (cuando éstos se encuentren elevados), se usará el colesterol No HDL (definido como  $CT - HDLc - 30$ ) lo cual corresponde a la fórmula de Friedewald estandarizada, para concentraciones de TGL > 200.(16) Se calificará como glucemia normal, a valores entre 70 y 99 mg/dL, glucemia alterada en ayunas entre 100 y 125 mg/dL, y diabetes a valores de 126 mg/dL o más. (17-18)

Se considerará paciente hipercolesterolémico a quien presente valores plasmáticos de CT, mayor o igual a 200 mg/dL, si su contexto de riesgo es bajo; o mayor o igual a 160 mg/dL si tiene otros factores de riesgo. También se calificará como hipercolesterolémico, al paciente que tenga valores plasmáticos de LDLc  $\geq 100$  mg/dL si está en un nivel de riesgo global bajo, y  $\geq 70$  mg/dL si es de riesgo alto.(19) Se asumirán como individuos con HDLc bajo, a quienes tengan valores < 40 mg/dL, y a mujeres con niveles < 50 mg/ dL.(19)

Hipertrigliceridemia consistirá en valores plasmáticos mayores de 150 mg/dL.(19) Se calificarán también como pacientes dislipémicos, a quienes a pesar de tener niveles de LDLc, HDLc, y/o TGL normales, estén recibiendo medicación específica para ellos.

Se considerarán valores normales de PCRus a concentraciones plasmáticas < 1 mg/L, de riesgo intermedio entre 1 a 3 mg/L, y de alto riesgo a aquellos valores > 3 mg/L.(20-23).

Se registrará un Electrocardiograma de 12 derivaciones con el fin de poder descartar secuelas de infarto de miocardio, y eventualmente otras alteraciones (como arritmias, bloqueos, etc.). El electrocardiograma, será sugestivo de secuela de infarto de miocardio, cuando muestre ondas "Q" patológicas (> 1/3 del tamaño de la siguiente Onda R, o > 0,04 segundos, o si están presentes en las derivaciones precordiales derechas V1, V2, V3). (24)

En los estudios de ultrasonido (Eco doppler de vasos de cuello), se buscará la presencia de placas ateroscleróticas, y si es posible se describirán sus características. (25, 26)

Se definirá paciente fumador a quien: fuma actualmente, o a ex fumadores con menos de 1 año

de haber abandonado el hábito. Se considerará paciente de hábito sedentario, a quien no realice una actividad física de 45 minutos o más por día, al menos 3 veces por semana, con leve a moderado esfuerzo físico.

Se definirá como paciente metabólico de alto riesgo, a quien presente un aumento de los valores de PCRus, y/o por la presencia de placas ateroscleróticas carotídeas.

Siguiendo la línea de Carisma I, se aplicarán para el diagnóstico de SM, las tres definiciones (ATP III, IDF, y AHA). **Ver tabla I**

**TABLA 1** (30-31-32)

COMPONENTES	NCEP - ATP III (27)	IDF (28)	AHA NHLBI (29, 30)
<b>COMPONENTES</b>	<b>≥ 3 criterios de los siguientes</b>	<b>CC ↑ más 2 de los siguientes</b>	<b>≥ 3 criterios de los siguientes</b>
<b>CC</b>	≥ 102 cm ♂ ≥ 88 cm ♀	≥ al definido para cada grupo étnico	≥ 102 cm ♂ ≥ 88 cm ♀
<b>P.A.</b>	≥130/85mmHg	≥140/85 mmHg ó en Tratamiento	≥130/85 mmHg ó en Tratamiento
<b>TGD</b>	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL ó en Tratamiento	≥150 mg/dL ó en Tratamiento
<b>HDL</b>	< 40 mg/dL ♂ < 50 mg/dL ♀	< 40 mg/dL ♂ < 50 mg/ dL ♀ ó en Tratamiento	< 40 mg/dL ♂ < 50 mg/ dL ♀ ó en Tratamiento
<b>GLUCEMIA</b>	> 110 mg/dL (GAA)	> 100 mg/dL ó en tratamiento	≥ 100 mg/dL ó en tratamiento

## PUNTOS FINALES DEL ESTUDIO

Los puntos finales primarios del estudio CARISMA III, son:

- 1- PCRus aumentada (elevada en plasma por encima de 2 mg/L)
- 2- Presencia de Placas en el Eco Doppler Carotídeo.

## PERIODO DE RECLUTAMIENTO:

CARISMA III ya ha sido lanzado hacia fines de abril de 2018, y los investigadores participantes podrán incluir pacientes hasta el día 31 de mayo de 2019.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se trata de un estudio de corte transversal, multicéntrico de alcance nacional. El cálculo del tamaño de la muestra está basado en primer lugar, en la prevalencia de PCRus elevada en sujetos que concurren a una primera consulta ambulatoria. Con una estimación del 8-10% del este punto final, con un margen de

error (o precisión) de la estimación del 2% y nivel de confianza requerido del 95%, el número mínimo para evaluar prevalencia debería ser de 865 pacientes. Además, uno de los objetivos principales de la encuesta es evaluar predictores del punto final. De acuerdo a evidencias surgidas con estudios de simulación, los modelos logísticos requieren entre 10 y 15 eventos por predictor, para generar resultados estables. En el estudio CARISMA III, estimamos que analizaremos alrededor de 10-15 variables predictoras, que incluirán variables clínicas y de laboratorio. Para este estudio, proponemos un tamaño de la muestra de 2.000 pacientes, para asegurar estabilidad en los modelos de predicción. Considerando el escenario de menor proporción de PCRus elevada (8%), podremos analizar hasta 13 variables predictoras de acuerdo al número de eventos, mientras que con una prevalencia de 10% nos permitirá analizar hasta 20 variables sin afectación de la validez de los resultados.

Las variables cualitativas, se presentarán como porcentajes y se compararan con la prueba del chi cuadrado. Las variables continuas, se describirán con su media  $\pm$  desviación estándar (DE), o su mediana e intervalos intercuartiles 25-75%, según la distribución normal o no, y se compararán con test de T y no paramétrico de Kruskal Wallis, respectivamente. En casos en que se requiera para el análisis de las variancias se utilizará la prueba de ANOVA.

Se establecerá la fuerza de concordancia a través del índice Kappa de Cohen. Para identificar los Predictores independientes, de los puntos finales se construirán modelos de regresión logística múltiple, incorporando al mismo, las variables que se asocien significativamente con ello en el análisis univariado. Para evaluar la utilidad del modelo, se determinará el área bajo la curva COR, con los predictores independientes.

Se considerarán como significativas, todas las pruebas estadísticas con un valor de significación menor a 0,05. Se utilizarán los programas estadísticos Epi-info 6 y IBM SPSS 24.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Es importante esclarecer que la población en estudio, estará compuesta por los pacientes que concurren a la primera consulta. Esta población es muy diferente de la población general y lógicamente presentará una prevalencia muy superior de SM.

Si bien el reclutamiento de pacientes, se realizará desde siete distintas regiones de la República Argentina no proporcionales entre sí, la distribución de los mismos, no corresponderá a una muestra estadísticamente representativa de la población de nuestro país.

## **Referencias Bibliográficas:**

- 1- DuBroff Robert - *Disclosures Evid Based Med*. 2017; 22 (1):15-19.
- 2- Vicario A. y colaboradores - *Rev Fed Arg Cardiol* 2011; 40 (2): 152-157
- 3- *Eur J of Cardiovasc Prev and Rehab* 2007, 14 (Suppl 2): S1-S113
- 4- Domínguez O., Patiño Cuervo D. *Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. Medicina & Laboratorio*, 2008; 14, Números 9 -10, 2008



- 5- Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol.*2010; 106 (1): 56-61
- 6- Burke GL , Evans GW , Riley WA , Sharef AR , Howard G , Barnes RW , et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. *The Atherosclerosis Risk in Communities ( ARIC ) Study. Stroke* 1995;26:386-91.
- 7- De GE , Hovingh GK , Wiegman A , Duriez P , Smit AJ , Fruchart JC , Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III 33-8.
- 8- Framingham Heart Study. National Heart Lung and Blood Institute and Boston University. [www.framinghamheartstudy.org](http://www.framinghamheartstudy.org)
- 9- European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2016; 37: 2315-2381
- 10- *Diabetes Care* 40; Suppl , January 2017. Chapter 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. S11 - S24. Also available in [WWW.DIABETES.ORG/DIABETES CARE](http://WWW.DIABETES.ORG/DIABETES CARE)
- 11- Jordi Salas-Salvadó, Miguel A. Rubio, y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (5): 184-196
- 12- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH.ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-1762.
- 13- G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al., 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension," *Journal of Hypertension*, 2007. Vol. 25, no. 9, pp. 1751-1762.
- 14- Consejo Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menéndez": Consenso de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2007; 75 (Suppl 4): S1-S43.
- 15- Naoto Fukuyama, Kazuhiro Homma, et al. Validation of the Friedewald Equation for Evaluation of Plasma LDL-Cholesterol. *J Clin Biochem Nutr.* 2008 Jul; 43(1): 1-5.
- 16- García AH, Estrada ML, Estrada GRA, Jonguitud DV, Parra OI. El valor del colesterol de baja densidad (C-LDL) en pacientes con triglicéridos elevados, estudio en una población seleccionada. *Rev Mex Patol Clin* 2007; 54, Núm. 3, pp: 112-115
- 17- Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
- 18- American Diabetes Association. diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: 51-69
- 19- Cúneo Carlos, *Lipidología: presente y futuro (Vilarinho J. y Lorenzatti A.)* Cap. 4, pág. 64. Edición 2013. Definition of Metabolic Syndrome Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues related to Definition. Scott Grundy et al. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000111245.75752.C6>. *Circulation* 2004; 109: 433-438
- 20- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. *N Engl J Med.* 2002. Nov 14; 347(20): 1557-65.
- 21- Ridcker et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 1157 - 1165
- 22- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. *N Engl J Med.* 2005 Jan 6; 352(1): 20-8.
- 23- Naveed Sattar, Heather M. Murray, et al. James Shepherd and for the PROSPER Study Group. C-Reactive Protein and Prediction of Coronary Heart Disease and Global Vascular Events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation.* 2007; 115: 981-989
- 24- P. Sánchez Rodríguez, et al. Manifestaciones electrocardiográficas en la hipotermia. *Medicina Intensiva* Vol. 28, Núm. 02 p. 90.
- 25- Ibáñez B, Pinero A, Orejas M, Badimon JJ. Nuevas técnicas de imagen para la cuantificación de la carga aterosclerótica global. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 299-309.
- 26- Salonen JT , Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(Suppl II): 56-65.
- 27- National Cholesterol Education Program Expert Panel. 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: 2486-2497
- 28- International Diabetes Federation: *The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome.*



Disponibile en: [http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf)

- 29- *International Diabetes Federation. Worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Available at <http://www.idf.org/webdata/docs/IDFMeta-Syndromedefinition.pdf> Accessed August 24, 2005.*
- 30- *Scott Grundy et al. AHA/NHLBI SCIENTIFIC STATEMENT. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>. Circulation 2005; 112: 2735-2752*

### ***Estimados colegas y amigos:***

Tras una reciente actualización y exhaustiva revisión del protocolo de Carisma III por parte de algunos de nuestros expertos y autoridades de FAC, se realizaron algunos cambios que paso a describir a continuación:

- 1- Los pacientes deben provenir de consultorios del ámbito hospitalario, con el fin de que los estudios complementarios que se soliciten, no generen gastos a los sistemas de salud y se canalicen dentro del hospital. Esto se decidió así porque si le ocasionamos gastos a O. Sociales o Pre-pagas con fines de investigación, ello puede tener consecuencias legales.
- 2- Podrán incluirse Pacientes que provengan de afuera del ámbito hospitalario siempre y cuando tengan estudios hechos durante los últimos doce meses, los cuales se aprovecharán, pero NO se les pedirán estudios nuevos por Carisma III.
- 3- No pediremos Grosor Mio-intimal ya que es un parámetro bastante discutido por algunos colegas. Utilizaremos sólo la detección de placas en el Eco Doppler de Vasos de Cuello. Perderemos en sensibilidad pero ganaremos en especificidad.
- 4- En los casos que el Paciente tenga estudios (electrocardiograma, laboratorio, o Eco Doppler de vasos de cuello) realizados durante el último año, se aprovecharán esos datos y se evitará solicitar estudios nuevos.
- 5- Cada Paciente ingresado debe tener entregar a su investigador el Consentimiento Informado que les hemos enviado. Al final del estudio remitirlos a Cetifac.
- 6- EL PAI-1 se pedirá sólo en hospitales en donde se realice. Si no existe la posibilidad de hacerlo, no importa, el Paciente se cargará igual. Lo mismo con la PCR ultrasensible.
- 7- Adjunto recibirán una versión actualizada y resumida del protocolo, incluyendo estas modificaciones a fines de evitar confusiones.

Les pediría que repasen estos puntos. El período de reclutamiento lo he prolongado de 4 meses a un año a partir del momento del inicio.

Lamento ocasionarles estos inconvenientes de último momento, y sepan disculparme, pero todo aporte de nuestros expertos y autoridades de FAC, nos enriquecen y nos evitan que surjan problemas en el futuro. A todos un gran abrazo, saludos cordiales, y **ya podemos comenzar a cargar Pacientes**. Suerte, fuerza y adelante!!!

Dr. Eduardo Biasin - DNI: 10131851 - M.N. 51192

Médico Especialista en Cardiología