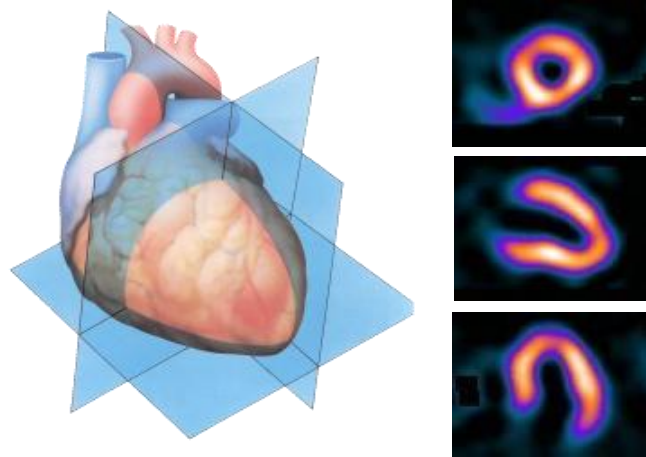


República de Cuba

Centro de Investigaciones Clínicas

Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana

FACTORES ATEROGÉNICOS QUE JUSTIFICAN LA TOMOGRAFÍA SINCRONIZADA DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA EN DIABÉTICOS TIPO 2 SIN CLÍNICA CARDIOVASCULAR



TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

Autora: Yamilé Peña Quián.

Doctora en Medicina. Especialista de 1^{er} grado en Medicina Interna.

Médico Nuclear. Investigador Auxiliar.

MSc. Investigación en Aterosclerosis.

Centro de Investigaciones Clínicas.

La Habana, 2011

Centro de Investigaciones Clínicas
Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana

Título: Factores aterogénicos que justifican la Tomografía sincronizada de perfusión miocárdica en diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular.

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

Autora: Yamilé Peña Quián.

Doctora en Medicina. Especialista de 1^{er} grado en Medicina Interna.

Médico Nuclear. Investigador Auxiliar.

MSc. Investigación en Aterosclerosis.

Centro de Investigaciones Clínicas.

Tutor: José Emilio Fernández-Britto Rodríguez.

Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias. Especialista de 2^{do} grado en Anatomía Patológica. Profesor de Mérito. Investigador Titular. Miembro de la Academia de Ciencias de Cuba. Director del Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana.

La Habana, 2011

AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos al profesor José Emilio Fernández-Britto Rodríguez por el apoyo, colaboración y excelente guía durante la realización de este trabajo.

Agradezco además a todos los integrantes del Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana por su ayuda en todo momento y en especial al profesor Jorge Bacallao Gallestey, por su colaboración y aporte.

Mi gratitud a todos los médicos de familia que colaboraron con la realización de este trabajo, así como a todos los pacientes que gentilmente aceptaron participar en esta modesta investigación.

Las gracias a todos mis colegas del Centro de Investigaciones Clínicas, quienes me ayudaron de manera incondicional para que esta investigación fuera posible.

Gracias a mi familia por la paciencia y el amor brindado.

A todos, MUCHAS GRACIAS.

“ En prever está todo el arte de salvar ”

José Martí

A todos los que hicieron posible este trabajo.

SÍNTESIS

El presente estudio evaluó una población de diabéticos, en diez consultorios médicos, mediante una técnica diagnóstica de alta sensibilidad. Integró las tecnologías nucleares con problemas de primera línea en la salud humana en Cuba, pretendiendo mejorar los criterios electivos de la Tomografía sincronizada de perfusión miocárdica (*SPECT* sincronizada) a partir de los factores de riesgo. El objetivo general fue determinar los factores mayores de riesgo aterogénico que, aislados y combinados, justifican la realización de *SPECT* sincronizada para diagnosticar isquemia miocárdica silente en los diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular. Fueron estudiados 220 diabéticos tipo 2 asintomáticos, mediante exámenes de laboratorio, electrocardiograma, prueba de esfuerzo, *SPECT* sincronizada y coronariografía. Los pacientes fueron agrupados según las recomendaciones de la Asociación Americana y Latinoamericana de Diabetes. Se estimó el riesgo para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva y se crearon árboles de clasificación. Se determinaron puntos de corte, indicadores de isquemia, en la población estudiada. La *SPECT* sincronizada identificó 29,1% de isquemia silente, la coronariografía 27,3%. Las alteraciones de los lípidos, glucemia en ayunas, tensión arterial, así como los antecedentes familiares y el hábito de fumar incrementaron de dos a cinco veces el riesgo para *SPECT* sincronizada positiva. La combinación de alteraciones de los lípidos, tensión arterial y un tiempo de diabetes superior a seis años demostró ser una expresión de aterosclerosis severa. El incremento relevante del riesgo, cuando coexistieron dos o más de estos factores, justificó la realización de *SPECT* sincronizada para diagnosticar isquemia silente en los diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular.

ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
1. INTRODUCCIÓN _____	1
1.1 Antecedentes. _____	1
1.2 Justificación del estudio. _____	1
1.3 Problema de la investigación. _____	7
1.3.a) Premisas. _____	7
1.3.b) Problema científico. _____	8
1.4 Objetivo general. _____	9
1.5 Objetivos específicos. _____	9
1.6 Hipótesis. _____	9
2. DESARROLLO _____	10
2.1 Marco teórico de la investigación. _____	10
2.1.a) Glosario. _____	10
2.1.b) Definición de conceptos. _____	11
2.1.c) Estado actual del conocimiento del problema. _____	13
2.2 Carencia que se quiere llenar con la presente investigación. _____	37
2.3 Novedad científica. _____	38
2. MATERIALES Y MÉTODOS _____	40
3.1 Criterios de inclusión. _____	40
3.2 Criterios de exclusión. _____	40
3.3 Definición de los factores mayores de riesgo aterogénico. _____	41
3.3.a) Edad y sexo. _____	41
3.3.b) Diabetes Mellitus. _____	41
3.3.c) Hipertensión arterial. _____	42
3.3.d) Dislipidemia. _____	43
3.3.e) Obesidad. _____	44
3.3.f) Herencia. _____	45

3.3.g) Sedentarismo. _____	45
3.3.h) Hábito de fumar. _____	46
3.4 Técnicas diagnósticas empleadas en el estudio. _____	46
3.4.a) Electrocardiograma basal. _____	46
3.4.b) Prueba electrocardiográfica de esfuerzo. _____	47
3.4.c) SPECT sincronizada. _____	48
3.4.d) Coronariografía _____	55
3.5 Análisis estadístico. _____	56
4. RESULTADOS _____	57
4.1 Características demográficas de la población estudiada. _____	57
4.2 Resultados de los medios diagnósticos empleados en el estudio. _____	57
4.3 Análisis de los factores mayores de riesgo aterogénico. _____	66
4.4 Árboles de clasificación. _____	84
5. DISCUSIÓN _____	101
6. CONCLUSIONES _____	135
7. RECOMENDACIONES _____	136
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	137
9. ANEXOS _____	159

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes.

La Diabetes Mellitus tipo 2 es uno de los problemas mayores de la salud pública en el mundo, el cual se hará más apremiante en los años venideros. Se trata de una enfermedad crónica, costosa, cuya prevalencia muestra un comportamiento epidémico. Afecta a países desarrollados y en vías de desarrollo y se encuentra entre las primeras causas de consultas médicas y mortalidad en la población adulta [1]. En Cuba es el sexto motivo de egreso hospitalario y se encuentra entre las primeras diez causas de muerte, con una tasa de prevalencia de 40.4 por cada 1 000 habitantes y una tasa de mortalidad de 21.1 por cada 100 000 habitantes [2].

La expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica Diabetes tipo 2 se reduce en un 30%. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en estos pacientes. Los diabéticos tienen de tres a cinco veces más probabilidades de sufrir cardiopatía isquémica que los individuos no diabéticos. Poseen un alto riesgo de padecer una serie de complicaciones limitantes y muerte prematura [3-6].

Múltiples estudios han demostrado que la isquemia miocárdica silente es frecuente en el diabético tipo 2 y que los síntomas no constituyen una guía adecuada para el diagnóstico y seguimiento del paciente [3, 7-11].

1.2 Justificación del estudio.

La isquemia miocárdica silente es definida como la presencia de isquemia documentada de forma objetiva mediante métodos diagnósticos en ausencia

de angina o equivalentes anginosos. Su prevalencia es difícil de estimar en la población general pero aumenta con la presencia de factores de riesgo coronario como la Hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus [12, 13].

Desde hace varias décadas la Diabetes Mellitus tipo 2 ha sido considerada un factor mayor para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La propensión de los pacientes diabéticos a padecer infarto del miocardio silente está perfectamente establecida. En el estudio Framingham, una mayor proporción de los infartos del miocardio fueron silentes y no diagnosticados. Síntomas atípicos como confusión, disnea, fatiga o náuseas y vómitos fueron la molestia de presentación en un 32% de los pacientes diabéticos con infarto en comparación con un 6% de los no diabéticos, los diabéticos además, describieron su molestia como menos intensa en comparación con los pacientes no diabéticos [14].

No sólo la escasa o nula sintomatología impide un oportuno diagnóstico de la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético. Existe en la actualidad un gran, pero todavía desconocido, número total de personas asintomáticas con aterosclerosis coronaria severa que sólo exhibe los cambios del segmento-ST durante la actividad o que los resultados de los medios diagnósticos, como el electrocardiograma basal y la prueba electrocardiográfica de esfuerzo, son negativos [15].

Al analizar la cascada isquémica (figura 1) podemos observar que la primera manifestación es la alteración de la perfusión miocárdica, posteriormente se pasa por una serie de alteraciones hasta llegar a la manifestación clínica típica (angina de pecho).

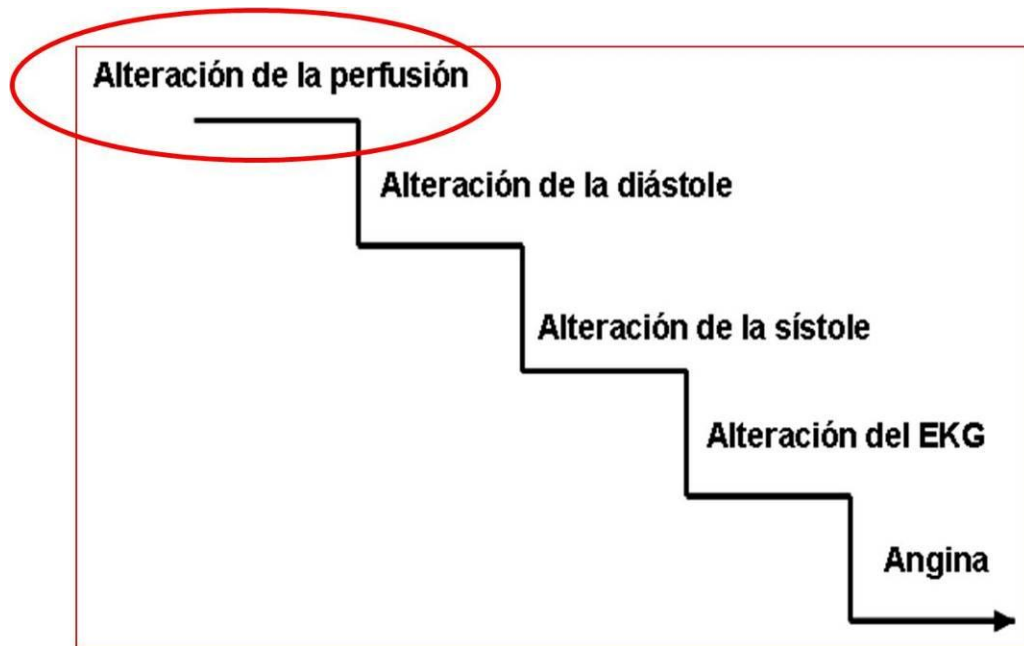


Figura 1. Cascada Isquémica.

Esto le atribuye un importante papel a los estudios de perfusión miocárdica en la detección de la isquemia en enfermos que aún no tienen síntomas clínicos y que no poseen manifestaciones en exámenes como el electrocardiograma basal y la prueba electrocardiográfica de esfuerzo.

Los estudios de perfusión miocárdica están basados en la propiedad que poseen algunas sustancias emisoras gammas para incorporarse al citosol de los miocardiocitos. La distribución cardiaca depende de dos factores: el flujo sanguíneo coronario y la integridad celular miocárdica. Ello determina su creciente utilidad en cardiología sobre todo, en el campo de la cardiopatía isquémica [16].

La medicina nuclear aporta una perspectiva funcional al análisis de la perfusión miocárdica, mientras que la coronariografía proporciona una precisa descripción del árbol coronario epicárdico, que permite detectar la presencia,

grado y extensión de la estenosis anatómica. Las imágenes ofrecidas por los radiotrazadores miocardiotropos reflejan las alteraciones de la perfusión miocárdica y por tanto traducen la repercusión funcional de las reducciones del diámetro arterial. Esta cualidad se aprovecha con varios objetivos que van desde el diagnóstico de la cardiopatía isquémica y su seguimiento en relación con el tratamiento médico o intervencionista, hasta la estratificación del riesgo en pacientes que han sufrido un infarto agudo del miocardio [16-20].

En la actualidad, entre los estudios de perfusión miocárdica, se cuenta con técnicas modernas como la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único sincronizada con el electrocardiograma (*SPECT* sincronizada) en la cual además de determinarse la perfusión miocárdica se obtienen datos en relación con la función ventricular. La posibilidad de realizar los estudios tomográficos de perfusión miocárdica sincronizados con la onda R del electrocardiograma permite valorar en el mismo estudio la perfusión y la función ventricular [16]. Ello significa que además de obtenerse información de la perfusión miocárdica, pueden obtenerse parámetros básicos como la fracción de eyección, la motilidad regional, el engrosamiento sistólico de la pared, los volúmenes ventriculares y la masa miocárdica, de gran interés diagnóstico y pronóstico en los pacientes con cardiopatía isquémica.

Estudios anteriores demuestran que la *SPECT* sincronizada, es una técnica diagnóstica con elevados valores sensibilidad [19, 21]. Las indicaciones para pacientes con síntomas típicos de enfermedad cardiovascular están bien establecidas [16, 19-21], sin embargo en los pacientes asintomáticos esto no está claro.

Debido a su costo la *SPECT* sincronizada no puede constituir un método de pesquisa para la población general. Es necesario determinar sub-poblaciones de alto riesgo que puedan beneficiarse con su empleo, donde la relación costo/efectividad sea adecuada.

La mayoría de los investigadores concuerdan en que los pacientes diabéticos tipo 2 constituyen una población de alto riesgo cardiovascular que merece una atención diferenciada [3-14]. Identificar los factores aterogénicos que incrementan el riesgo de isquemia silente en ellos, permitirá seleccionar grupos con riesgo muy elevado los cuales se beneficien con estudios más sensibles. El diagnóstico temprano de una enfermedad cardíaca isquémica conllevará a un tratamiento más efectivo y a una reducción de las complicaciones y la mortalidad.

Investigaciones previas han trabajado el tema de los factores de riesgo y han evaluado la capacidad predictiva de los mismos [22, 23]. Una de las aportaciones de los investigadores del estudio Framingham fue el desarrollo de nuevos métodos estadísticos multivariantes para analizar el desarrollo de una enfermedad compleja [23]. Estos métodos nos permiten estimar el riesgo individual según el grado de exposición a diferentes factores de riesgo incluidos en una función matemática. La estimación de los episodios de enfermedad compleja y otros episodios cardiovasculares es un campo dinámico, y los investigadores del estudio Framingham han propuesto y desarrollado diversas funciones [24-26].

La función publicada en 1998, desarrolla un modelo de predicción coronaria amplificado, que utiliza la presión arterial, el colesterol y las clases del

colesterol de baja densidad (LDLc) [26]. Una de las preocupaciones existentes respecto al uso de la función de riesgo de Framingham ha sido la posibilidad de generalización a otras poblaciones, puesto que se basó en la experiencia del estudio Framingham, que utiliza una muestra de individuos blancos procedentes de una población al oeste de Boston. Sin embargo, se ha comprobado que tiene una validez razonable en la predicción de la enfermedad compleja en diversas poblaciones de Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, y aunque sobrestima el riesgo absoluto en las poblaciones china y europea [27], tras un recalibrado teniendo en cuenta las diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo y las tasas de incidencia de acontecimientos coronarios, puede aplicarse a diferentes poblaciones [28-30]. Desde 1998 la Asociación Americana de Diabetes (en lo adelante *ADA*) recomendó realizar electrocardiograma basal una vez por año a todos los pacientes diabéticos tipo 2. En aquel entonces se sugirió además la indicación de prueba electrocardiográfica de esfuerzo para diagnosticar isquemia silente en pacientes diabéticos de alto riesgo (diabéticos con dos o más factores aterogénicos asociados) [31].

Evidencias sobre el alto riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos han llevado al aumento de las exigencias del control de los factores de riesgo y a estudiar la isquemia cardiaca en diabéticos no sintomáticos con el fin de alcanzar un diagnóstico temprano de la enfermedad cardiaca isquémica [32]. Esto ha originado nuevas guías para el cuidado y seguimiento de los diabéticos [33] y sobre todo, el consenso acerca de la importancia que tiene un diagnóstico temprano para una terapia más eficaz.

No obstante, los estudios realizados hasta la fecha para la detección de isquemia miocárdica silente no son suficientes, no establecen de forma concreta cuándo indicar un estudio de perfusión miocárdica en pacientes diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular. Se desconoce, si después de resultados normales o no concluyentes del electrocardiograma basal y la prueba de esfuerzo, se debe seguir estudiando a determinados pacientes con técnicas más sensibles o si los estudios de perfusión miocárdica deben ser realizados como primera indicación en los diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular con varios factores de riesgo asociados.

Al mismo tiempo, desconocemos qué factores o cuáles combinaciones de factores aterogénicos representan un riesgo lo suficientemente alto que justifique la realización de estudios más sensibles. La obtención de un conocimiento práctico a partir de los factores mayores de riesgo aterogénico, podría establecer cuáles pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos son tributarios de estudios de perfusión miocárdica, con independencia de los síntomas clínicos y los resultados electrocardiográficos.

1.3 Problema de la investigación.

1.3.a) Premisas.

1. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte del paciente diabético, con la condición agravante de que con frecuencia, pueden transcurrir de manera silente, causando la muerte de forma súbita [3-14].

2. La *SPECT* sincronizada es una técnica no invasiva que puede realizar el diagnóstico temprano de isquemia miocárdica silente con gran exactitud [16-21]. Sin embargo debido a su costo, no puede ser utilizada como un método de pesquisa en la población general, es imprescindible establecer sub-poblaciones de alto riesgo, para lograr una adecuada relación costo/efectividad.
3. Estudios anteriores han determinado la prevalencia de isquemia silente en ciertos grupos de pacientes mediante *SPECT* sincronizada, pero estos aún no son concluyentes [7, 8, 10, 34-37].
4. En nuestro país no existen reportes de investigaciones concernientes al diagnóstico de isquemia miocárdica silente mediante *SPECT* sincronizada en diabéticos tipo 2 asintomáticos. Se desconoce este problema y su relación con los diferentes factores mayores de riesgo cardiovascular, los cuales pudieran ser útiles para establecer criterios electivos en este grupo particular de pacientes. Es necesario realizar investigaciones que respondan a las interrogantes relacionadas con esta cuestión.

1.3.b) Problema científico.

¿Qué factores mayores de riesgo aterogénico aislados y combinados, justifican la realización de *SPECT* sincronizada para diagnosticar isquemia miocárdica silente en los diabéticos tipo 2, sin clínica cardiovascular?

1.4 Objetivo general.

Determinar los factores mayores de riesgo aterogénico que, aislados y combinados, justifican la realización de *SPECT* sincronizada para diagnosticar isquemia miocárdica silente en los diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular.

1.5 Objetivos específicos.

1. Identificar pacientes con isquemia miocárdica silente mediante *SPECT* sincronizada, en una población de diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular.
2. Estimar el riesgo de cada factor aterogénico (considerando las cifras óptimas sugeridas por la Asociación Americana y Latinoamericana de Diabetes) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva.
3. Identificar puntos de corte como indicadores de isquemia miocárdica silente en los diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular de la población estudio.
4. Determinar combinaciones de factores mayores de riesgo aterogénico que justifiquen la realización de *SPECT* sincronizada, para diagnosticar isquemia miocárdica silente en los diabéticos tipo 2 asintomáticos.

1.6 Hipótesis.

La presencia de determinados factores mayores de riesgo aterogénico y sus combinaciones, justifican la realización de *SPECT* sincronizada para el diagnóstico de isquemia miocárdica silente en los pacientes diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular.

2. DESARROLLO

2.1 Marco teórico de la investigación.

2.1.a) Glosario.

SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único.

FMRA: Factores Mayores de Riesgo Aterogénico.

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes.

EKG: Electrocardiograma basal.

FE: Fracción de Eyección.

IMC: Índice de Masa Corporal.

LDLc: Colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad.

HDLc: Colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad.

TA: Tensión Arterial.

TAS: Tensión Arterial Sistólica.

TAD: Tensión Arterial Diastólica.

HTA: Hipertensión arterial.

APF: Antecedentes Patológicos Familiares.

DM: Diabetes Mellitus.

OR: Odds ratio. Término estadístico que significa razón de ventaja, expresa cuantas veces más sucede un evento al estar presente un factor.

CRT. (Classification and Regression Trees): El significado en español es árboles de regresión y clasificación. Se trata de un método estadístico para la elaboración de árboles de clasificación.

IMA: Infarto Agudo del Miocardio.

2.1.b) Definición de conceptos.

Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (*SPECT*):

Técnica que emplea una cámara con uno o varios detectores de rayos gamma, que rotan alrededor del paciente para proporcionar imágenes tridimensionales. La *SPECT* utiliza los rayos gamma que producen isótopos radioactivos. Estos isótopos se introducen en el cuerpo humano como parte de moléculas biológicamente activas. Las tomografías pueden ser usadas para estudiar la anatomía como en el caso de la Tomografía Axial Computarizada o los aspectos funcionales como en el caso del *SPECT* y de la Tomografía por Emisión de Positrones (*PET*) [38,39].

Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único sincronizada con el electrocardiograma (*SPECT* sincronizada):

En este estudio, a diferencia del *SPECT* simple, se adquieren 8 ó 16 imágenes por cada ángulo de proyección durante cada ciclo cardíaco. La adquisición de las imágenes se realiza de forma sincronizada con la onda R del electrocardiograma. Esto permite estudiar la perfusión y la función del ventrículo izquierdo, durante los periodos (sístole y diástole) del ciclo cardíaco [16].

Radiotrazador:

Compuesto radiactivo utilizado para diagnóstico y tratamiento de una patología. Puede llamarse radiofármaco y consta de dos componentes: el radionúcleido y

el compuesto o fármaco que debe ser marcado. Estos se unen mediante un proceso que se denomina marcaje. El fármaco actúa como vehículo transportador del radionúcleido hasta el tejido u órgano a estudiar, y deberá, por tanto tener propiedades biológicas adecuadas para cada órgano [38,39].

Radionúclido:

Nucleido que por su inestabilidad emite radiaciones [38,39].

Factor de riesgo:

Es un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de la frecuencia de una enfermedad. El factor de riesgo constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad [22].

Isquemia miocárdica silente:

Presencia de isquemia argumentada de forma objetiva mediante procedimientos diagnósticos en ausencia de angina o equivalentes anginosos. Las evidencias objetivas incluyen: cambios eléctricos en el electrocardiograma basal y en la prueba de esfuerzo, defecto de perfusión miocárdica en la imagen nuclear o anomalías de movimiento de pared regional, demostrado por ecocardiografía, resonancia magnética o *SPECT* sincronizada. Los episodios de isquemia silente pueden aparecer en reposo, durante un ejercicio intenso o con una actividad física mínima. La Diabetes Mellitus, la hipertensión arterial, la presencia de infarto del miocardio previo, la revascularización quirúrgica y la edad avanzada, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de isquemia silente, sin embargo en muchos individuos afectados aún no queda claro cuál es el factor contribuyente para su aparición [12].

2.1.c) Estado actual del conocimiento del problema de investigación.

Revisión bibliográfica:

Isquemia miocárdica silente.

En el año 1770 William Heberden describió, por primera vez, un nuevo síndrome, caracterizado por dolor alrededor o centro del lado izquierdo del pecho; el evento fue experimentado por el propio autor y más tarde descrito y nombrado “angina pectoris” [40]. La descripción de los síntomas de Heberden ha prevalecido durante los siglos. Décadas después se aclaró que este dolor era inducido por isquemia del miocardio en el momento de las experiencias.

En 1912 James Herrick describió, cómo dos de sus seis pacientes no habían presentado dolor alguno durante sus eventos cardíacos [40].

En los años setenta del siglo XX, varios grupos de investigadores empezaron a utilizar el monitoreo ambulatorio del electrocardiograma, con esta nueva técnica ellos describieron que la depresión del segmento-ST (signo cardinal de isquemia miocárdica) podría aparecer en los pacientes con enfermedades del corazón sin que apareciera dolor [40]. Estos estudios incitaron, posteriormente, nuevas investigaciones relacionadas con la isquemia silente del miocardio.

Mecanismo propuesto para la percepción de isquemia miocárdica.

Para poder entender los mecanismos potenciales que dan lugar a la isquemia miocárdica silente, es necesario comprender primero el proceso por el cual la isquemia miocárdica se traduce en angina. La percepción de la angina se origina con la excitación de las terminaciones nerviosas libres del miocardio. Para ello es necesaria la intervención de factores mecánicos y factores

químicos. La isquemia inducida produce cambios en el tono de la pared ventricular lo que proporciona el estímulo mecánico. Químicos liberados por los miocitos en respuesta a la hipoxia, también estimulan los nervios. Estos impulsos se propagan a lo largo del sistema nervioso simpático cardíaco hacia los ganglios simpáticos torácicos y al cuerno dorsal de las neuronas espinales. Ellos alcanzan el tálamo a través del tracto espino-talámico y luego a través del tracto tálamo-cortical a la corteza cerebral donde son percibidos [12].

Mecanismo de la isquemia miocárdica silente.

¿Por qué en algunos individuos la isquemia miocárdica se presenta sin dolor? Inicialmente fue propuesto por algunos investigadores un defecto en los mecanismos de advertencia, enfatizando que la sensibilidad al dolor difiere de paciente a paciente [12]. Basados en estudios realizados sobre la base del umbral del dolor, otros sugirieron que en general existía una disminución de la sensibilidad para el dolor en pacientes con isquemia miocárdica silente [41]. Para explicar este fenómeno, fue postulada una alteración del sistema nervioso central. Una percepción del dolor dañada contribuye a la falta de reconocimiento de los estímulos dolorosos [41]. Las principales razones pueden incluir un alto umbral para el dolor, un exceso de endorfinas endógenas y una percepción defectuosa generalizada para los estímulos dolorosos. En los pacientes diabéticos una parcial o completa denervación autonómica puede contribuir al predominio de isquemia silente [12].

La isquemia silente se asocia con el ciclo circadiano, por lo que muchos eventos ocurren en la mañana. Esto pudiera deberse a un incremento de la demanda de oxígeno del miocardio causada por elevación de la presión

arterial, altas concentraciones de catecolaminas, un incremento del tono vasomotor, un aumento de la agregación de las plaquetas y un atenuado proceso fibrinolítico intrínseco [12].

Algunas investigaciones recientes han mostrado que existe un modelo bioquímico particular de activación del sistema inflamatorio (una producción aumentada de citoquinas inflamatorias) que explica la falta de síntomas durante la angina en éstos pacientes [42].

Relevancia clínica de los episodios de isquemia silente.

Los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica que padecen de ataques de angina durante 24 horas tienen una alta probabilidad de padecer episodios adicionales de isquemia sin dolor durante el transcurso de dicho evento, estos episodios son usualmente activados por ejercicio físico o las tensiones mentales. En múltiples investigaciones clínicas se ha encontrado un elevado porcentaje de episodios isquémicos silentes [7, 8, 43-46].

Inicialmente existió controversia sobre si los episodios de isquemia silente constituían o no un factor pronóstico independiente adicional, pero se ha demostrado que dichos pacientes con isquemia silente tienen mayor probabilidad de padecer enfermedad multivasos que los que no la presentan [46-48]. En consecuencia el dolor anginoso al parecer es un pobre indicador de la enfermedad cardíaca isquémica ya que infravalora la frecuencia y significación de la isquemia. Episodios de isquemia documentados, tanto dolorosos como silentes, tienen igual significación pronóstica y deben ser tratados con igual tratamiento. Las drogas para la isquemia sintomática son efectivas también para la isquemia silente.

Importancia del dolor durante la realización de la prueba de ejercicio.

Durante muchas décadas no se tuvo en cuenta la presencia o ausencia de dolor durante el ejercicio en bicicleta o en estera rodante, incluso durante la interpretación de la prueba. Posteriormente algunas investigaciones en los años ochenta plantearon que una prueba del ejercicio sin dolor expresaba menos patología que una dolorosa [40]. En un estudio posterior, en el que se relacionó con otros factores de riesgo coronario [49], la isquemia silente inducida por el ejercicio, fue encontrada como el factor predictor más poderoso de la enfermedad cardiaca isquémica en los hombres. Así la prueba de ejercicio puede identificar a los pacientes de alto riesgo con isquemia, incluso asintomáticos, que podrían beneficiarse con la reducción del riesgo y las medidas preventivas.

Técnicas de imágenes miocárdicas. Importancia del dolor.

Los defectos del miocardio detectados por las nuevas técnicas de imágenes como *SPECT* de perfusión miocárdica, así como la disfunción ventricular determinada por el eco-estrés y *SPECT* sincronizada, son aceptados hoy en día como evidencias de isquemias transitorias, a pesar de la ausencia de dolor torácico y alteraciones electrocardiográficas.

Estas técnicas han proporcionado la prueba final para la existencia de isquemia silente del miocardio y también han mostrado que la severidad de la isquemia descubierta por estos métodos no tiene correlación con la presencia o ausencia de dolor [35, 46, 50-52].

Infarto del miocardio sin dolor.

En 1950 fue descrito el infarto del miocardio sin dolor por los estudios de Framingham [14]. Esta posibilidad no debe tenerse en cuenta sólo por el médico, sino también por las personas quienes, potencialmente, pueden sufrir un ataque cardíaco, especialmente aquellos con factores de riesgo ateroscleróticos como la diabetes y la hipertensión arterial.

Del 20% al 60% de los infartos no llegan a ser reconocidos por el paciente, diagnosticándose sólo sus consecuencias. De estos infartos no reconocidos, aproximadamente la mitad son realmente silenciosos (el paciente es incapaz de recordar cualquier síntoma en absoluto).

En otros pacientes, ocurren alteraciones de la respiración, fatiga, arritmias etc, de aparición súbita e inexplicable, por lo general de duración breve, a las cuales no se les da importancia en el momento de aparición y sin embargo pueden constituir señales de un infarto del miocardio [40].

Shlomo Sternen en uno de sus trabajos relacionado con la isquemia silente [40] resume las siguientes conclusiones:

- La isquemia silente puede ser inducida por estrés físico o mental, pero puede aparecer sin ningún detonante aparente.
- Los pacientes con factores de riesgo deben ser estudiados aún cuando no presenten síntoma alguno.
- La isquemia silente puede ser detectada por monitoreo ambulatorio, prueba de estrés con electrocardiograma, estudios de perfusión miocárdica o estudios de función miocárdica.
- El significado clínico de la isquemia silente es el mismo que el de la enfermedad cardíaca sintomática.

- Como método de pesquisa se recomienda la prueba electrocardiográfica de ejercicios para los sujetos saludables con más de dos factores de riesgo ateroescleróticos asociados. No se recomienda el monitoreo ambulatorio como método de pesquisa.
- La isquemia puede ser confirmada por estudios de perfusión y/o función ventricular, independientemente de si es sintomática o asintomática.
- Debido a que el infarto del miocardio puede ocurrir de manera silenciosa, se debe tener el conocimiento tanto por el médico como por los pacientes con riesgos para actuar ante síntomas atípicos de aparición súbita e inexplicable.

¿Es la isquemia silenciosa más común en los pacientes diabéticos?

Varios estudios han sugerido que la isquemia silenciosa es más común en los pacientes diabéticos que en la población en general. [8, 40, 52, 53]. Naka y colaboradores [54] demostraron, utilizando como patrón de oro la coronariografía anormal, que los pacientes diabéticos tenían un predominio de isquemia silenciosa del miocardio 2,2 veces mayor que las personas no diabéticas. Fue interesante en este estudio, que los pacientes diabéticos que recibían tratamiento con insulina tenían 2,6 veces mayor predominio de isquemia silenciosa que aquellos que no recibían insulina. Una asociación similar se ha encontrado entre la presencia de isquemia silenciosa, la retinopatía y la microalbuminuria en otros estudios [55].

Sajadieh y colaboradores, encontraron una prevalencia de 11.4 % de isquemia silenciosa empleando el Holter en pacientes con factores de riesgos asociados [8].

Inoguchi y colaboradores encontraron una alta incidencia de isquemia silente en diabéticos tipo 2, concluyendo que los pacientes mayores (edad por encima de 60 años) con diabetes no insulina-dependiente, tienen un predominio sumamente alto (estimó 26.3%) de isquemia silente del miocardio. Esta evidencia sugiere que el descubrimiento temprano e intensivo pueda necesitarse como parte de un cuidado rutinario para este grupo [53].

Cardiopatía isquémica en el paciente diabético tipo 2.

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no sólo por su elevada frecuencia, sino por las consecuencias de las complicaciones crónicas que comporta, el importante papel que desempeña como factor de riesgo de aterosclerosis y de patología cardiovascular [55, 56].

La arteriosclerosis es la complicación crónica de mayor prevalencia en los diabéticos tipo 2 y causa alrededor del 80% de la mortalidad en esta población. Aproximadamente, el 75% de esos fallecimientos son debidos a cardiopatía coronaria en todas sus formas clínicas: angina, infarto agudo del miocardio y muerte súbita [57]. El riesgo de eventos isquémicos en un diabético es equivalente al de un no diabético que haya tenido un infarto agudo del miocardio [57], y este riesgo se triplica entre aquellos diabéticos que sufren un infarto. Por esto, no resulta sorprendente que la expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica de diabetes tipo 2 se reduzca en un 30%.

Cuando se padece una patología cardiovascular, la mortalidad es mucho mayor entre los diabéticos que entre los no diabéticos [58]. Estos datos han llevado a que diversas instituciones científicas, como la Asociación Americana del

Corazón, hayan declarado la diabetes como uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares [59].

Los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar un síndrome coronario agudo ó incluso muerte súbita de forma silente. Por ello, es esencial detectar la aparición inicial de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica es la mayor prevalencia de disfunción ventricular [60] y de insuficiencia cardiaca, lo que constituye la miocardiopatía diabética.

Se postula que la base de la isquemia silente sea la neuropatía autónoma con afectación de la inervación sensorial del corazón [12]. Entre la población diabética se da la paradoja de un comienzo temprano de la enfermedad coronaria, y un diagnóstico que puede llegar a ser muy tardío por la ausencia de clínica llamativa.

Los diabéticos presentan con mayor frecuencia una localización atípica del dolor anginoso. Las formas atípicas de presentación se dan con una frecuencia que oscila entre un 20% y un 44% según los estudios [61]. Éste puede localizarse en el ángulo mandibular, el cuello o en epigastrio, y estar asociado a vómitos. Cuando aparece fatiga, suele ser un síntoma de mal pronóstico, puesto que indica una reducción intensa del gasto cardíaco como consecuencia de un área isquémica extensa [61].

La prevalencia de infarto agudo del miocardio en la población diabética está aumentada en todas las edades. Además, la existencia de diabetes anula el beneficio epidemiológico del sexo femenino para la cardiopatía isquémica. En la población de Framingham, en adultos de 35 a 65 años de edad, la

prevalencia de infarto agudo del miocardio ajustado por edad era el doble para varones diabéticos que para no diabéticos y el triple para mujeres diabéticas que para las libres de esta enfermedad [14]. Estos datos son similares en estudios efectuados en otras poblaciones [62]. La localización del infarto agudo del miocardio es epidemiológicamente diferente en esta población: los diabéticos presentan con mayor frecuencia un infarto anterior que los pacientes sin diabetes. El infarto anterior es el que se asocia con mayor mortalidad, y en los diabéticos, ésta es más elevada que en el resto de la población.

La supervivencia tras un infarto agudo del miocardio también está significativamente disminuida en la población diabética, básicamente, por la mayor frecuencia de complicaciones: mortalidad en fases iniciales, *shock* cardiogénico, rotura miocárdica, arritmias agudas e insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca tras un infarto agudo del miocardio es más frecuente en la población diabética y es la causa que más pesa en el aumento de la mortalidad en esta población [14]. El aumento de la mortalidad post-infarto debido a insuficiencia cardiaca en los diabéticos se produce más frecuentemente en las mujeres; los varones diabéticos presentan insuficiencia cardiaca en proporción similar, o ligeramente superior, que los varones no diabéticos; mientras que, las mujeres diabéticas la presentan cuatro veces más a menudo [24].

Métodos para pesquisa.

La incertidumbre inherente de evaluar el predominio y el riesgo de la enfermedad coronaria isquémica silente ha llevado a algunos investigadores a realizar estudios prospectivos para evaluar el verdadero impacto de la

isquemia silente mediante métodos de pesquisa. Numerosos estudios han empleado diversos métodos de pesquisa en población diabética asintomática para la búsqueda o diagnóstico de enfermedad isquémica silente [7, 34, 40, 51, 63-66]. Estos trabajos reportaron una prevalencia de isquemia silente en el diabético que va desde un 9% a un 57%. Parece entonces probable que el predominio de la enfermedad cardiovascular isquémica en la población diabética es alto, en relación con la encontrada en los grupos controles. Las herramientas de diagnóstico disponible para evaluar la enfermedad coronaria en la población general necesitan ser reevaluadas en la población diabética a la luz de la probabilidad significativamente más alta de enfermedad y el factor silente potencialmente confusor.

¿Cuál método de pesquisa utilizar?

Varias herramientas han estado disponibles para el diagnóstico de la enfermedad cardíaca isquémica desde hace décadas. La prueba de ejercicios con plataforma rodante ocupa un papel central en múltiples trabajos sobre detección de la enfermedad coronaria, sin embargo la depresión de ST no puede localizar el territorio afectado con suficiente sensibilidad, tampoco puede determinar con precisión si la enfermedad afecta un solo territorio o es multivaso [40].

Estudios de perfusión miocárdica.

Los estudios de imágenes con isótopos radiactivos localizan con exactitud el territorio lesionado, la magnitud y severidad de la isquemia, así como aportan información sobre sí la afectación es por una o varias coronarias; estos pueden

ser aplicados aún cuando le es imposible al paciente realizar ejercicios físicos o cuando los trastornos previos en el electrocardiograma ofrecen dudas para su Interpretación (Bloqueo de Rama Izquierda, síndrome de Wolf-Parkinson-White, etc.) [14].

Tradicionalmente, en muchos trabajos la coronariografía se ha tomado como regla de oro y con ella se estiman los valores de sensibilidad y especificidad de otras técnicas, sin embargo la coronariografía sólo puede descubrir la enfermedad macrovascular. Asimismo, la relación entre la severidad del estrechamiento del vaso y el riesgo no es exacta. Las imágenes tomográficas han mostrado mayor asociación con el incremento del pronóstico que la coronariografía [65].

El estudio DIAD (*Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects*) fue diseñado para determinar la prevalencia de isquemia silente en una población representativa de los diabéticos tipo 2 [7]. Los resultados del estudio en el año 2004 demostraron que uno de cada cinco pacientes diabéticos asintomáticos, con edades comprendidas entre 50-75 años, tienen isquemia silente. Además, que uno de cada 16 pacientes, e incluso uno de cada 12 hombres diabéticos, presentaron estudios de perfusión miocárdica anormal. Estos resultados pusieron de manifiesto que los pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos, presentan al menos una probabilidad intermedia de enfermedad coronaria, esta prevalencia puede justificar la pesquisa de la población diabética con técnicas no invasivas como las pruebas de perfusión miocárdica. Los pacientes diabéticos con dos o más factores de riesgo cardiovasculares no presentaron diferencia en los resultados de la

perfusión miocárdica en relación con los pacientes con menos factores de riesgo, actuando la diabetes como factor de riesgo independiente.

Múltiples investigaciones han validado la utilidad de los estudios de perfusión miocárdica para la detección de isquemia miocárdica silente en el paciente diabético [7, 19, 34, 48, 51, 52], actualmente el Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear recomiendan la *SPECT* sincronizada de esfuerzo como prueba inicial en pacientes de alto riesgo (diabéticos o con riesgo de complicaciones > 20% en 10 años) a modo de clase IIa y nivel de evidencia B [19]. Estas recomendaciones, hasta el momento, no han sido modificadas por las sociedades americana y europea, pero no se realizan en la práctica diaria.

La clase IIa significa que la evidencia es favorable sobre la utilidad/eficacia en esta técnica diagnóstica, en tanto el nivel de evidencia B se refiere a que los datos recopilados para estas conclusiones son procedentes de un solo estudio aleatorizado, o de varios estudios no aleatorizados. Todo lo anterior explica la necesidad de nuevas investigaciones referentes al tema y que establezcan la recomendación de la *SPECT* sincronizada en determinado grupo de alto riesgo como Clase I, nivel de evidencia A (Clase I: condiciones en las que hay evidencia y/o acuerdo acerca de que un determinado procedimiento o tratamiento es útil y efectivo, nivel de evidencia A: datos derivados de múltiples estudios clínicos aleatorizados).

Otras técnicas para el estudio de la isquemia silente en la actualidad.

Además de la *SPECT* de perfusión miocárdica, en la actualidad se cuenta con otras técnicas disponibles, tales como: la ecocardiografía, la tomografía

computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) y la detección de calcio coronario [66]. Todas estas técnicas son muy distintas y cada una tiene ventajas e inconvenientes. Estudios previos han demostrado la utilidad de las mismas y quizás algunas son algo menos costosas que los estudios de perfusión miocárdica, no obstante la mayoría de los trabajos han reportado valores menores de sensibilidad para la detección de isquemia silente que los obtenidos con estudios de perfusión miocárdica [66]. Otras técnicas de imágenes empleadas en los últimos años son la *PET* y la *PET/CT*. La Tomografía por Emisión de Positrones (*PET*) y los equipos híbridos que vinculan la *PET* con la Tomografía computarizada, poseen elevados valores de sensibilidad y exactitud diagnóstica, no obstante su elevado costo, ha limitado su empleo en la cardiología [67].

De esta manera, el sentido común del médico juega un papel fundamental en la decisión final de cual método emplear para el diagnóstico de isquemia miocárdica en pacientes diabéticos. La edad, los factores de riesgo asociados, el tiempo de evolución de la diabetes y los métodos diagnósticos disponibles en los centros de salud son factores importantes a tener en cuenta.

Factores mayores de riesgo aterogénico.

La epidemiología cardiovascular se inició en los años treinta como consecuencia de los cambios observados en las causas de mortalidad. En los años cincuenta se pusieron en marcha varios estudios epidemiológicos para aclarar las causas de la enfermedad cardiovascular. Cuatro años después del inicio del estudio Framingham, los investigadores identificaron que el colesterol elevado y la presión arterial alta eran factores importantes en cuanto a la

aparición de la enfermedad cardiovascular. En los años siguientes, el estudio de Framingham y otros estudios epidemiológicos contribuyeron a identificar otros factores de riesgo, que ahora se consideran ya clásicos [22].

Clasificación de la los factores de riesgo aterogénicos.

El hecho de que el origen de las enfermedades cardiovasculares no se pueda atribuir a una única causa, explica en parte, la dificultad para diseñar estudios que aclaren los factores que contribuyen a un número tan grande de muertes cardiovasculares cada año. Los factores de riesgo aterogénicos pueden clasificarse de diferentes formas. Una de las más difundidas es la que planteó la Asociación Americana del Corazón, *en el 2003* [68].

Factores de riesgo mayores no modificables:

1. Herencia: Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (hombre <55 años o mujeres <65 años).
2. Sexo: Los hombres tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las mujeres, y son afectados en edades más tempranas. Luego de la menopausia el riesgo de las mujeres aumenta, pero aún es menor que en el sexo masculino.
3. Edad: Cuatro de cinco pacientes que fallecen por enfermedad cardiovascular son mayores de 65 años.
4. Raza: Los pacientes de raza negra suelen tener mayores cifras de tensión arterial que los de la raza caucásica, por ende tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Factores de riesgo mayores que pueden ser modificados:

1. Hipertensión arterial: La hipertensión arterial incrementa el trabajo a que es sometido el corazón. Aumenta el riesgo de accidente vascular encefálico, ataque cardíaco, falla renal, etc. Cuando la hipertensión se acompaña de obesidad, tabaquismo, hipercolesterolemia o diabetes el riesgo aumenta notoriamente.
2. Diabetes Mellitus. La Diabetes incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Más del 80% de los pacientes diabéticos pueden padecer alguna afección de este tipo.
3. Hábito de fumar: Los fumadores tienen el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular con respecto a los no fumadores. Los fumadores tienen de 2 a 4 veces más riesgo de muerte súbita que los no fumadores. Los que sufren ataque cardíaco tienen mayor riesgo de muerte súbita en la primera hora luego del evento agudo que los no fumadores. Las evidencias parecen indicar que la exposición crónica a ambientes con humo de tabaco (fumadores pasivos) aumentaría el riesgo de enfermedad cardiovascular.
4. Dislipidemia. El riesgo de enfermedad coronaria se incrementa con el aumento de los niveles de colesterol (sobre todo con la elevación de la LDLc). La disminución de los niveles de HDLc, también constituye un riesgo para enfermedad cardiovascular. Cuando otros factores (como hipertensión y tabaquismo) están presentes, el riesgo crece más aún.
5. Inactividad física. El sedentarismo es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. La actividad aeróbica regular, juega un rol

significativo en la prevención. Niveles moderados de actividad, son beneficiosos a largo plazo si se realizan regularmente.

6. **Obesidad.** El sobrepeso predispone a desarrollar enfermedades cardiovasculares. Es perjudicial porque incrementa el esfuerzo a que es sometido el corazón, y se vincula a la enfermedad coronaria por su influencia negativa sobre el colesterol y la diabetes.

Factores de riesgo contribuyentes:

1. Respuesta individual al estrés.
2. Ingestión excesiva de alcohol.
3. Ingestión de drogas.
4. Menopausia.

Evaluación de la capacidad predictiva de los factores de riesgo.

Una de las aportaciones de los investigadores del estudio Framingham fue el desarrollo de nuevos métodos estadísticos multivariados que permiten estimar el riesgo individual según el grado de exposición a diferentes factores de riesgo incluidos en una función matemática [23].

La validez de una función de riesgo de Framingham refleja tanto la capacidad de diferenciar a los individuos que van a tener la enfermedad de los que no (discriminación), como la coincidencia entre la probabilidad esperada y la observada (calibración). La discriminación es la capacidad de un modelo predictivo de diferenciar a los individuos que sufren un episodio de enfermedad cardiovascular de los que no lo sufren [22].

Es importante señalar que, si bien la incidencia de la enfermedad cardiovascular difiere en distintas poblaciones, el riesgo relativo asociado al grado de exposición a los distintos factores de riesgo es homogéneo en las diversas poblaciones [69].

La elección de los factores a incluir en una ecuación de predicción del riesgo suele ser motivo de controversia, y tiene en cuenta la disponibilidad de métodos para la medición de los factores de riesgo y los costos de esas mediciones, así como consideraciones generales de simplicidad y exactitud de la ecuación. Aunque hay varios nuevos factores de riesgo con demostrada relación con la enfermedad cardiovascular [70, 71], estos no han mejorado de manera significativa la capacidad de discriminación de la función de riesgo clásica de Framingham. La explicación de este hecho está en el solapamiento existente en las distribuciones del factor de riesgo entre los individuos con la enfermedad y los sanos, que limita la mejora de la sensibilidad y la especificidad de la función de predicción de riesgo [72].

En los últimos años, las distintas sociedades científicas han puesto mucho énfasis en que para el tratamiento con fármacos de los distintos factores de riesgo, sobre todo la hipercolesterolemia, se debe realizar una aproximación al riesgo cardiovascular global de ese individuo, y para ello existen varios métodos o escalas de riesgo cardiovascular; entre las más conocidas podemos destacar las tablas de riesgo de Framingham (clásica, categorías, D' Agostino) y de las sociedades Europea, Británica, Nueva Zelanda, Sociedad Internacional de Arteriosclerosis, etc; casi todas ellas se basan en los resultados del estudio de Framingham, con algunas excepciones, entre las que destaca la escala de riesgo del *Prospective Cardiovascular Münster Study* (PROCAM), estudio

realizado en Münster, Alemania [73]. Las diferencias entre ambos métodos (Framingham y PROCAM) quedan reflejadas en la tabla I.

Se han descrito dificultades para mejorar la capacidad de discriminación de las funciones de riesgo al utilizar técnicas de diagnóstico por imagen, como el grosor íntima media de la carótida o el calcio coronario [74-76]. En la actualidad se ha comenzado a investigar nuevos biomarcadores que puedan proporcionar una base para la predicción individual del riesgo y definir un subgrupo de individuos [70, 71]. No obstante en este campo aún queda mucho por estudiar.

Tabla I. Diferencia por categorías entre los métodos Framingham y PROCAM para medir el riesgo cardiovascular global.

Diferencias respecto a variables entre PROCAM y FRAMINGHAN		
	<u>PROCAM</u>	<u>FRAMINGHAN</u>
Edad	40 a 65 años	30 a 74 años
Sexo	Hombres	Hombres y mujeres
Colesterol total	No	Sí*
LDL colesterol	Sí	Sí*
HDL colesterol	Sí	Sí
Triglicéridos	Sí	No
Presión A. Sistólica	Sí	Sí
Presión A. Diastólica	No	Sí
Diabetes	Sí/No	Sí/No
Tabaco	Sí/No	Sí/No
Antecedentes Familiares	IMA <60 años	No
Riesgo Coronario	IMA fatal y no fatal	IMA y muerte coronaria**
* Podemos utilizar indistintamente el colesterol total o la LDL colesterol.		
** Se puede calcular el riesgo de enfermedad coronaria total (angina, IMA o muerte coronaria) o eventos (IMA y muerte coronaria)		

Consecuencias en cuanto a la prevención de los factores de riesgo.

Cuando aparecieron los primeros resultados de los estudios epidemiológicos, había opiniones divergentes respecto a la necesidad de detectar y tratar los factores de riesgo asintomáticos, como la hipertensión o la hipercolesterolemia [77]. Sin embargo, los primeros resultados del estudio de Framingham pusieron de manifiesto que gran parte de la mortalidad prematura debida a enfermedad cardiovascular e ictus se producía en individuos con una propensión general a la aterosclerosis, y en el contexto de unos factores de riesgo identificados que aparecían mucho antes que los síntomas clínicos [78]. Estas observaciones condujeron a un cambio de paradigma en la percepción de las causas de la enfermedad cardiovascular y alentaron a los médicos a poner mayor énfasis en la prevención, así como en la detección y el tratamiento de los factores de riesgo, además de facilitar a los individuos la percepción de que podían reducir personalmente su riesgo de enfermedad cardiovascular.

Sesenta años después del inicio del estudio, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad total, y la morbilidad relacionada con estas enfermedades es elevada. Las directrices actuales aportan recomendaciones sobre los métodos de detección sistemática e identificación de individuos asintomáticos en riesgo de enfermedad cardiovascular. Los objetivos de estas directrices son reducir la incidencia de primeros episodios clínicos debidos a enfermedad coronaria, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica o recurrencias posteriores. Se centran en la prevención de la discapacidad y la muerte prematura. Para ello, las directrices actuales abordan el papel de los cambios de estilo de vida, el tratamiento de los principales factores de riesgo cardiovascular y el uso de diferentes

medicaciones profilácticas para la prevención de la enfermedad cardiovascular clínica. El primer paso en este proceso es el cálculo del riesgo cardiovascular individual según la exposición a factores de riesgo [22]. No obstante, sigue habiendo diferencias entre las distintas directrices en cuanto a los métodos de cálculo del riesgo cardiovascular, las definiciones de los umbrales de riesgo y las definiciones de qué pacientes deben ser tratados [79, 80], lo cual causa confusión en los clínicos; ésta podría ser una causa importante de que no se consiga aplicar estas directrices en la práctica clínica.

Por otra parte, no debemos considerar las funciones de riesgo cardiovascular un instrumento diagnóstico, ya que su sensibilidad y especificidad son bajas [80]. Estas funciones de riesgo son pruebas de cribado que nos ayudan a racionalizar la selección de los pacientes en los que aplicar diferentes estrategias de prevención primaria, así como su intensidad.

Asociación Americana de Diabetes.

Declaración sobre la diabetes y la prueba de ejercicio.

La posición de la *ADA*, publicada en 1998, determinó a la prueba de ejercicios como examen estándar para la evaluación de los pacientes diabéticos [31]. La prueba de esfuerzo fue recomendada en individuos de alto riesgo. El riesgo alto en pacientes diabéticos fue asociado con los siguientes parámetros.

- Edad mayor que 35 años.
- Diabetes tipo 2 de más de 10 años de duración de la enfermedad.
- Diabetes tipo 1 de más de 15 años de duración de la enfermedad.
- Presencia de cualquier factor de riesgo adicional para enfermedad arterial coronaria.

- Presencia de enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía, proteinuria).
- Enfermedad vascular periférica.
- Neuropatía Autonómica.

En pacientes con bajo riesgo quedó establecido que el criterio del médico será usado para decidir la realización de la prueba de ejercicio.

En los últimos años ha existido un desarrollo importante en la tecnología para la obtención de las imágenes cardiovasculares, las bases de datos crecientes han demostrado el papel de la imagen para la detección y diagnóstico de la enfermedad cardíaca isquémica silente en pacientes asintomáticos con factores de riesgo. Entre las técnicas diagnósticas más utilizadas se encuentran, la tomografía axial computarizada, el ecocardiograma, los estudios de perfusión miocárdica y la resonancia magnética [84, 85]. Múltiples investigaciones han estudiado el papel de las diferentes técnicas de imagen para la detección de cardiopatía isquémica silente [7, 34, 37, 45, 46, 50, 52, 67, 75, 81-86] y han sugerido nuevas consideraciones y recomendaciones para lograr un diagnóstico oportuno en los pacientes asintomáticos con diabetes [32, 38, 87-88].

Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Diabetes Mellitus.

En la actualidad la Asociación Latinoamericana de Diabetes Mellitus (en lo adelante *ALAD*), recomienda mantener valores óptimos y puntos de corte específicos para un adecuado control y prevención de las complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético [89]. Para lograr un buen control

metabólico, se deben alcanzar metas establecidas para cada uno de los parámetros que contribuyen al riesgo de desarrollar complicaciones crónicas (glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada, niveles de lípidos, tensión arterial y medidas antropométricas relacionadas con la adiposidad). Se debe tener en cuenta que para la mayoría de estos parámetros no existe un umbral por debajo del cual se pueda asegurar que la persona con diabetes nunca llegará a desarrollar complicaciones [89].

Recomendaciones de *ALAD* para control glucémico en diabéticos tipo 2.

La tabla II muestra los valores recomendados por la *ALAD* para el control glucémico del paciente diabético tipo 2.

Tabla II. Metas recomendadas por la *ALAD* para el control glucémico del paciente diabético tipo 2 (valores expresados en mg/dL).

Nivel para riesgo de complicaciones crónicas	Normal	Adecuado Bajo	Inadecuado Alto
Glucemia en ayunas	<100	70	≥120
Glucemia 1-2 horas post-pandrial	<140	70-140	≥180
A1c (%)	< 6	<6,5	≥7

Recomendaciones de *ALAD* para el control de lípidos en diabéticos tipo 2.

Todas las personas con diabetes deben tratar de mantener el nivel de colesterol LDL (LDLc) más bajo posible y el nivel de colesterol HDL (HDLc) más alto posible. Así mismo deben tratar de mantener el nivel de triglicéridos más bajo posible [89]. La tabla IV muestra las cifras de lípidos en sangre

recomendadas por la *ALAD* para un control óptimo en los pacientes diabéticos tipo 2.

Tabla III. Cifras de lípidos en sangre recomendadas por la *ALAD* para pacientes diabéticos tipo 2.

Lípidos	Metas recomendadas para diabéticos tipo 2 con otros factores de riesgo
LDLc	<100 mg/dL
HDLc	>40 mg/dL en hombres; >50 mg/dL en mujeres
Triglicéridos	< 150 mg/dL

Recomendaciones de *ALAD* para el control de la tensión arterial en el diabéticos tipo 2.

A toda persona con diabetes se le debe medir la presión arterial cada vez que asista a consulta médica, o al menos una vez por año si no se encuentra elevada. Para la medición precisa de la presión arterial deben seguirse las recomendaciones estándar del séptimo consenso del *Joint National Comité* (VII JNC) que establece el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) cuando la presión sistólica (PAS) es ≥ 140 mm Hg y/o la presión arterial diastólica (PAD) es ≥ 90 mm Hg. Sin embargo, una persona con diabetes debe mantener la PAS por debajo de 130 mm Hg y la PAD por debajo de 80 mm Hg, cifras que el VII JNC incluye dentro del rango de pre-hipertensión. En monitoreo continuo ambulatorio de la presión arterial el margen debe ajustarse a 120 y 75 mm Hg respectivamente [89].

Recomendaciones de *ALAD* para el control del peso en diabéticos tipo 2.

La OMS ha establecido que una persona es obesa cuando el índice de masa corporal (IMC) es mayor de 30 kg/m² y tiene sobrepeso cuando el IMC está entre 25 y 29.9 kg/m². Idealmente toda persona con diabetes debería tratar de mantener su IMC en el rango normal (menor de 25 kg/m²) [89].

Recomendaciones de *ALAD* para la realización de ejercicio físico en diabético tipo 2.

Es recomendable la realización de ejercicios físicos sistemáticos [89]. El ejercicio deberá cumplir con las siguientes metas:

- A corto plazo, cambiar el hábito sedentario, mediante caminatas diarias al ritmo del paciente.
- A mediano plazo, la frecuencia mínima deberá ser tres veces por semana en días alternos, con una duración mínima de 30 minutos cada vez.
- A largo plazo, aumento en frecuencia e intensidad, conservando las etapas de calentamiento, mantenimiento y enfriamiento. Se recomienda el ejercicio aeróbico (caminar, trotar, nadar, ciclismo, etc).

El ejercicio intenso o el deporte competitivo requiere de medidas preventivas, tales como: evaluación del estado cardiovascular y la valoración del riesgo de hipoglucemia. No se recomiendan los ejercicios de alto riesgo y está contraindicada la actividad física en pacientes descompensados, ya que el ejercicio empeora el estado metabólico.

Recomendaciones que establece la *ALAD* respecto a los hábitos tóxicos en el paciente diabético tipo 2.

Es indispensable que toda persona con diabetes evite o suprima el hábito de fumar. El riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares aumenta significativamente y es aun superior al de la hiperglucemia. Asimismo esta contraindicado el abuso de bebidas alcohólicas [89].

2.2 Carencia que se quiere llenar con la presente investigación.

Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad en los países industrializados y en Cuba, serán necesarios nuevos esfuerzos para reducir la carga que estas enfermedades suponen. En este contexto, las modificaciones del estilo de vida basadas en la evitación del tabaquismo, la realización de actividad física regular, la mejora del control de la hipertensión y la Diabetes Mellitus podrían ser la intervención más efectiva en un ámbito poblacional.

Los estudios realizados en otros países [7, 9, 18, 53, 65-67, 83-86], que relacionaron la *SPECT* sincronizada, la isquemia miocárdica silente y los factores de riesgo aterogénicos en diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular, aún no son suficientes y muestran resultados contradictorios.

Debido a la falta de recursos materiales disponibles en los últimos años, en nuestro país son escasas las investigaciones realizadas referentes a la isquemia miocárdica silente y los factores de riesgo cardiovascular. Se hace necesario incrementar el conocimiento al respecto, más aún en grupos de poblaciones de alto riesgo como son los diabéticos tipo 2.

Una detección temprana de la enfermedad miocárdica isquémica conllevará un tratamiento oportuno y más efectivo, con la consecuente disminución de complicaciones irreversibles.

El presente estudio está encaminado a la aplicación racional de técnicas nucleares con el objetivo de reducir parámetros tan importantes como es la mortalidad cardiovascular (primera causa de muerte en la actualidad en Cuba).

2.3 Novedad científica.

En nuestro país hasta la fecha, no existen reportes de estudios relacionados con el diagnóstico de isquemia miocárdica silente mediante *SPECT* sincronizada en pacientes de alto riesgo como son los diabéticos tipo 2. Por primera vez se evaluó este problema en varias áreas de salud y se estableció su relación con los diferentes factores de riesgo aterogénico. Según los trabajos publicados, probablemente esta sea una de las poblaciones mayores de diabéticos tipo 2 estudiadas mediante estudios de perfusión, con el objetivo de identificar isquemia miocárdica silente en nuestro medio.

El actual estudio pretende la identificación de los factores individuales determinantes del riesgo y de sus puntos de corte, indicadores de isquemia silente en la población de estudio (población cubana), que pudieran o no coincidir con los establecidos por la *ADA* y la *ALAD*. Intenta además integrar las tecnologías nucleares con problemas de primera línea en la salud humana en Cuba, pretendiendo mejorar los criterios electivos de la *SPECT* sincronizada a partir de los factores mayores de riesgo.

Originalidad.

Se formularon algoritmos que permitieron cuantificar el riesgo y sirvieron de base, para la decisión en cuanto a la realización o no de la *SPECT* sincronizada en los diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular. De esta manera, los criterios de realización de la *SPECT* sincronizada en esta sub-población, se asentarán sobre bases métricas objetivas.

Aplicabilidad.

El estudio tiene una gran importancia desde el punto de vista social por la cantidad de pacientes que podrían beneficiarse y porque económicamente, es una variante viable gracias a la disponibilidad y los precios del ^{99m}Tc -MIBI, radiofármaco que se utiliza para estos exámenes y que es de producción nacional.

Los resultados obtenidos permiten aplicar de manera racional técnicas nucleares de alta sensibilidad en pacientes de alto riesgo cardiovascular y pueden ser utilizados en todos los consultorios médicos.

Se obtuvieron publicaciones de referencia en revistas nacionales e internacionales de impacto.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio prospectivo, observacional analítico, realizado en el periodo comprendido entre mayo de 2005 y mayo de 2009. Se estudiaron 220 pacientes diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular procedentes de diez consultorios médicos de la familia en los municipios Plaza de la Revolución y Playa (Policlínicos 19 de Abril y 1^{ro} de Enero).

3.1 Criterios de inclusión.

- Diabéticos tipo 2 de ambos sexos, mayores de 18 años, sin clínica cardiovascular (ausencia de síntomas y signos de cardiopatía isquémica) y que previamente no poseyeran diagnóstico de enfermedad cardíaca isquémica.
- Participación voluntaria en el ensayo expresada por escrito mediante un consentimiento informado.

3.2 Criterios de exclusión.

- Embarazo o lactancia.
- Limitaciones y enfermedades severas que impidan la realización de ejercicios en estera rodante.

Se confeccionó una historia clínica con los datos personales y el examen físico de los pacientes. Se determinaron las siguientes variables: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus, tratamiento recibido y cifras de tensión arterial. Se determinaron para

cada paciente, los factores mayores de riesgo aterogénico asociados (hábito de fumar, obesidad, sedentarismo, hipertensión arterial, dislipidemia y antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica). La raza de los pacientes no fue incluida en el análisis estadístico del estudio, debido al alto porcentaje de mestizaje de la población cubana.

Se realizaron exámenes de laboratorio (glucemia en ayunas y niveles de lípidos en sangre).

3.3 Definición de los factores mayores de riesgo aterogénico.

3.3.a) Edad y sexo.

Se realizó el análisis conjunto de la edad y el sexo agrupando los pacientes según recomendación de la *ALAD* [89] en:

- Hombre > 45 años, Mujer > 55 años.
- Hombres ≤ 45 años, Mujer ≤ 55 años.

3.3.b) Diabetes Mellitus.

Todos los pacientes tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, realizado mediante cualquiera de los siguientes criterios, establecidos por la *ADA* y la *ALAD* [1, 89]:

1. Glucemia en ayunas igual o mayor de 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Ayunas se define como ninguna ingestión calórica durante 8 horas previas al análisis.
2. Pacientes con síntomas de hiperglucemia y una glucosa del plasma casual igual o mayor de 200 mg/dL (11.1mmol/L). Casual se define, realizada en cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo de

la última comida. Los síntomas clásicos de hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada.

3. Valores de glucemia en el plasma a las 2 horas después de una carga de glucosa (prueba de tolerancia) iguales ó mayores de 200 mg/dL (11.1 mmol/L). La prueba debió realizarse según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud usando una carga de glucosa que contiene el equivalente de 75 g de glucosa disuelta en agua.

Se determinó una glucemia en ayunas, los resultados obtenidos se agruparon atendiendo los valores óptimos que recomienda la *ALAD* en los pacientes diabéticos tipo 2 [89]:

- Glucemia en ayunas < 5,5 mmol/L (100 mg/dL).
- Glucemia en ayunas \geq 5,5 mmol/L (100 mg/dL).

El tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus fue clasificado según los criterios establecidos para riesgo cardiovascular por la *ADA* [1] en:

- Pacientes con Diabetes Mellitus de 10 años o menos de evolución.
- Pacientes con Diabetes Mellitus de más de 10 años de evolución.

3.3.c) Hipertensión arterial.

La definición de hipertensión se realizó de acuerdo con las recomendaciones del “Séptimo reporte” [90]. Más de tres tomas fortuitas con cifras de tensión arterial:

Sistólica \geq 140 mm Hg y/o diastólica \geq 90 mm Hg.

Se realizó una medición de la tensión arterial antes de la realización de la *SPECT* sincronizada. Se agruparon los pacientes atendiendo a los valores óptimos recomendados por la *ADA* y la *ALAD* para el control de la tensión arterial sistólica/diastólica en los pacientes diabéticos [1, 89]:

- Sistólica \geq 130 mm Hg y/o diastólica \geq 80 mm Hg.
- Sistólica $<$ 130 mm Hg y/o diastólica $<$ 80 mm Hg.

3.3.d) Dislipidemia.

Se determinó según los criterios de los expertos del ATP III [91, 92]. Se consideró alteración de los lípidos las siguientes cifras:

- Colesterol \geq 200 mg/dL ó 5,17 mmol/L.
- LDLc: \geq 130 mg/dL ó 3,40 mmol/L.
- HDLc: \leq 40 mg/dL en hombre y \leq 50 mg/dL en mujer.
- Triglicéridos: \geq 150 mg/dL ó 1,69 mmol/L.

Se agruparon los pacientes según las cifras óptimas de lípidos en sangre recomendadas por la *ALAD* en los diabéticos tipo 2 [89]:

- Colesterol \geq 200 mg/dL (5,17 mmol/L) y Colesterol $<$ 200 mg/dL (5,17 mmol/L).
- LDLc: \geq 100 mg/dL (2,58 mmol/L) y LDLc: $<$ 100 mg/dL (2,58 mmol/L).
- HDLc: Hombre con HDLc \leq 40 mg/dL, Mujer con HDLc \leq 50 mg/dL y Hombre con HDLc $>$ 40 mg/dL, Mujer con HDLc $>$ 50 mg/dL.
- Triglicéridos: \geq 150 mg/dL (1,69 mmol/L) y Triglicéridos: $<$ 150 mg/dL (1,69 mmol/L).

En el caso de las cifras de HDLc se realizó además un análisis individual formando tres grupos de pacientes según propuesta de la Asociación Americana del Corazón [68]:

- Grupo 1 (HDLc Bajo): Hombres con HDLc \leq 40 mg/dL y mujeres con HDLc \leq 50 mg/dL).
- Grupo 2 (HDLc Intermedio): Hombres con HDLc $>$ 40 mg/dL y $<$ 60 mg/dL. Mujeres con HDLc $>$ 50 mg/dL y $<$ 60 mg/dL
- Grupo 3 (HDLc Alto): Hombres y mujeres con HDLc \geq 60 mg/dL.

3.3.e) Obesidad.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante la fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{estatura}^2 (\text{m}^2)}$$

Fue clasificado según las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón_[68] en:

- Normal. IMC = 18,50 - 24,99
- Sobrepeso. IMC = 25 - 29,99
- Obesidad I. IMC = 30 - 34,99
- Obesidad II. IMC = 35 - 39,99
- Obesidad III. IMC \geq 40

3.3.f) Herencia (Antecedentes patológicos familiares prematuros de cardiopatía isquémica).

La presencia de antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica (APF) fue establecida según recomendación de la Asociación Americana del Corazón [68], mediante el interrogatorio del paciente. Los pacientes fueron clasificados en:

- Sí APF: Existencia de historia familiar (Padres, hermanos y abuelos) con enfermedad cardiovascular prematura (hombre <55 años o mujeres <65 años).
- No APF: No existencia de historia familiar (Padres, hermanos y abuelos) con enfermedad cardiovascular prematura (hombre <55 años o mujeres <65 años).

3.3.g) Sedentarismo.

Se consideró teniendo en cuenta las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón [68]:

Activos:

- Actividad moderada a intensa: Individuos que realizaban ejercicios físicos sistemáticos como mínimo 3 veces por semana por una duración de más de 30 minutos.
- Actividad ligera: realización de caminatas cortas, quehaceres domésticos, trabajos en huertos y jardín entre 15 y 30 minutos en la mayoría de los días de la semana.

Inactivos:

- No realización de ejercicios físicos ni labores sistemáticas que impliquen actividad física.

Se realizó un análisis clasificando los pacientes en activos e inactivos y otro considerando el rigor de la actividad física que se realizaba.

3.3.h) Hábito de fumar.

Se estableció el dato de la existencia de tabaquismo según referencias del paciente al realizar el interrogatorio. Los sujetos fueron clasificados en dos categorías:

- Fumador (fumadores diarios y ocasionales).
- No fumador (ex fumadores de más de un año y los que nunca habían fumado).

3.4 Técnicas diagnósticas empleadas en el estudio.

A todos los pacientes se les realizó Electrocardiograma basal, Prueba electrocardiográfica de esfuerzo y Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único sincronizada con el electrocardiograma. La Coronariografía constituyó el criterio de confirmación, en aquellos pacientes que mostraron resultados positivos de isquemia miocárdica silente en la *SPECT* sincronizada.

3.4.a) Electrocardiograma basal.

Parámetros que se evaluaron: Frecuencia y ritmo cardiaco, eje eléctrico, intervalo PR, onda P, complejo QRS, segmento-ST, onda T.

- Se considero positivo: Signos electrocardiográficos de cardiopatía isquémica (inversión de la onda T, desnivel del segmento ST ≥ 1 mm, presencia de onda Q).
- Se considero dudoso o con alteraciones inespecíficas: Otras alteraciones del electrocardiograma (signos inespecíficos de cardiopatía isquémica como, bloqueo de rama izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, eje a la izquierda y arritmias).
- Se considero normal: ausencia de alteraciones en el electrocardiograma basal.

3.4.b) Prueba electrocardiográfica de esfuerzo.

El tratamiento con betabloqueadores y bloqueadores de los canales de calcio fue suspendido 48 horas antes del estudio. Se empleó el protocolo de Bruce modificado.

Parámetros que se evaluaron: Ritmo, eje eléctrico, frecuencia cardiaca, intervalo PR, onda P, complejo QRS, segmento-ST, onda T.

- Se consideró positiva: Criterio clínico (aparición de angina durante la realización del esfuerzo). Criterio electrocardiográfico (infradesnivel horizontal o descendente del segmento-ST $\geq 0,1$ mV a los 0,8 segundos del punto J, durante el ejercicio).
- Se considero dudosa o no concluyente: Alteraciones del electrocardiograma (depresión del punto J con ST ascendente en ausencia de angina. Ausencia de cambios eléctricos sin alcanzar adecuada taquicardización. Aparición de arritmia durante el ejercicio.

- Se considero negativa: La ausencia de cambios del ST durante el ejercicio que alcanzó como mínimo una taquicardicación del 85% respecto a la frecuencia cardíaca máxima teórica.

3.4.c) Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único sincronizada con el electrocardiograma.

El estudio fue realizado siguiendo las normas de la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear [21, 93]. Se empleó el protocolo de días diferentes (variante estrés-reposo). El ejercicio fue realizado en una estera rodante

Preparación del paciente:

1. Suspensión del tratamiento previo con betabloqueadores, bloqueadores de la angiotensina y bloqueadores de los canales de calcio, 48 horas antes del estudio.
2. Se indicó al paciente no comer ni fumar 2-3 horas antes de la ejecución del estudio.
3. Realización de un electrocardiograma basal previo.
4. Colocación previamente de electrodos.
5. Se midió la presión arterial antes y durante la prueba.
6. Se canalizó la vena periférica ante-cubital.

Contraindicaciones de la realización de la prueba de estrés:

1. Cambios recientes en el electrocardiograma basal.
2. Angina inestable
3. Arritmias importantes
4. Pericarditis y miocarditis aguda
5. Endocarditis

6. Estenosis aórticas severa
7. Disección de aorta
8. Infarto de pulmón o embolismo pulmonar agudo.
9. Cualquier enfermedad no cardíaca aguda o de severidad.
10. Incapacidad física severa.

Instrumentación necesaria para la prueba de ejercicios.

1. Estera rodante programable.
2. Monitoreo cardiovascular.

Proceder:

Se le explicó al paciente previamente en qué consistía el estudio. Si era necesario se realizaba demostración de cómo caminar en la estera rodante. Se empleó el régimen de ejercicio del protocolo de Bruce modificado. La inyección del ^{99m}Tc -MIBI (metoxi-isobutil-isonitrilo) se realizó 90 segundos antes del ejercicio máximo (frecuencia cardíaca máxima teórica para la edad), la cuál se calculó mediante la fórmula: $FC_{\text{máx}} = 220 - \text{edad}$. El paciente continuó con el ejercicio durante un minuto después de la inyección (el flujo coronario es aún de máximo nivel en estos momentos), ver figura 2. En el caso de pacientes en que se detuvo el ejercicio antes de alcanzar la frecuencia cardíaca submaxima (taquicardización del 85% respecto de la frecuencia máxima teórica para la edad), se trató de que continuase el ejercicio durante 30 segundos ó un minuto después de la inyección.

Las indicaciones absolutas para detener el ejercicio fueron:

- Sospecha o signos eléctricos de infarto agudo del miocardio.
- Angina severa.

- Disminución de la tensión arterial con el incremento del trabajo asociado a síntomas y signos.
- Arritmias severas.
- Signos de perfusión pobre, incluyendo palidez, cianosis, piel fría y pegajosa.
- Síntomas de alteración del sistema nervioso central, incluyendo ataxia, vértigo, trastornos visuales, de la marcha y confusión mental.
- Problemas técnicos con el monitoreo de la tensión arterial y el electrocardiograma.
- Depresión del ST mayor de 2 mm sin que existan factores que puedan originar falsos-positivos.

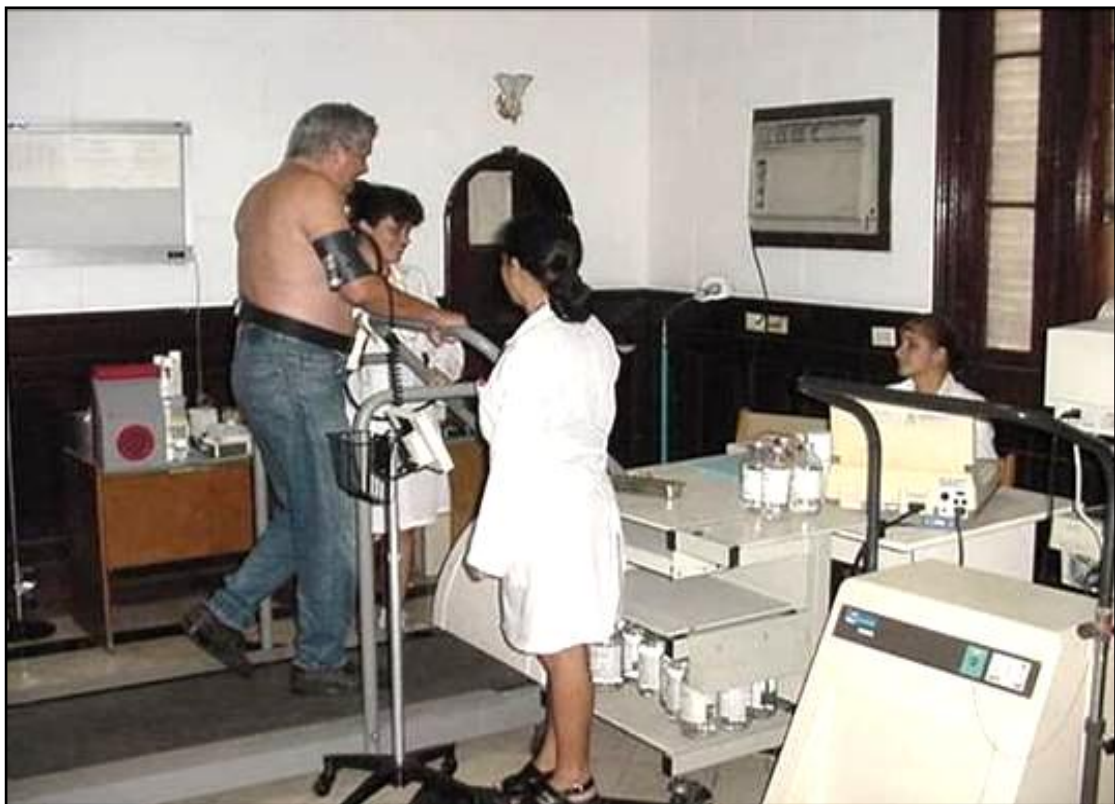


Figura 2. Paciente diabético tipo 2 asintomático realizando prueba con ejercicio en estera rodante.

Después del ejercicio el paciente permaneció durante seis minutos sentado bajo monitoreo electrocardiográfico y de la tensión arterial. Si las condiciones del paciente eran estables se retiraba el catéter y el monitoreo, las imágenes se adquirieron entre 45 minutos y una hora después.

Radiofármaco empleado.

^{99m}Tc - MIBI.

El ^{99m}Tc -MIBI (metoxi-isobutil-isonitrilo) es un catión lipofílico cuya distribución en el miocardio es proporcional al flujo sanguíneo [21]. La captación en reposo es de 1,2 % de la dosis inyectada la que se incrementa 1,5 % con el ejercicio, el lavado es lento, por lo que permite realizar imágenes hasta seis horas después de la administración y se elimina a través de la sangre y el sistema hepático-biliar. Esto produce una alta captación en hígado y vesícula, que disminuye rápidamente. Las imágenes se adquieren entre 30-60 min después de la inyección del radiofármaco.

Dosis de adulto: 370-1110 MBq (10-30 mCi) tanto para el estrés como el reposo. La administración se realizó en bolo por vía endovenosa.

Adquisición de imágenes.

Proceder para adquisición.

- Una hora después de la administración intravenosa del radiofármaco se colocó el paciente en la cámara en posición decúbito supino con los brazos elevados por detrás de la cabeza (figura 3). Se colocó el colimador en un ángulo de 45 grados, oblicua anterior derecha (OAD),

se rotaron 180 grados a partir de esta posición hasta la oblicua posterior izquierda (OPI), en sentido contrario al reloj.

- Se utilizó una cámara gamma *SPECT* monocabezal, modelo Sopa DS7, fabricada por Sopa Medical Francia (figura 3). Los estudios realizados por paciente fueron de 32 proyecciones a 50 seg por proyección. Para ello se utilizó un colimador de baja energía-alta resolución, una ventana energética del 20% centrada en los 140 KeV del fotopico del ^{99m}Tc . Se obtuvieron 256 imágenes, con matriz de 64 x 64.



Figura 3. Gammacámara empleada para la adquisición de las imágenes de la *SPECT* sincronizada. Obsérvese a la derecha, monitor para la sincronización con el electrocardiograma.

Las imágenes obtenidas fueron procesadas en una estación Power Visión. Los cortes tomográficos se obtuvieron empleando el método de la retroproyección filtrada (filtro Butterworth: frecuencia de corte=0.36 y orden=5). Las imágenes fueron evaluadas posteriormente por un grupo de tres observadores. El informe final fue emitido por consenso.

Parámetros a evaluar mediante la *SPECT* sincronizada.

Evaluación de la Perfusión:

Fue realizado un examen visual y cuantitativo de los cortes de eje largo vertical, eje largo horizontal y eje corto perpendicular, así como de 17 segmentos del ventrículo izquierdo en la imagen de mapa polar según recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear y el Colegio Americano de Cardiología [21, 93]. Los defectos de perfusión se valoraron teniendo en cuenta la extensión, severidad, reversibilidad y afectación de uno o más territorios. Los defectos fueron clasificados en: no extensos y extensos (de acuerdo con la cantidad de segmentos involucrado). La severidad se informó de acuerdo con el porcentaje de captación en comparación con el área de mayor captación en la imagen polar del ventrículo izquierdo. Se consideró además la presencia o no de reversibilidad del defecto:

- Defecto ligero: captación entre 60-69%.
- Defecto moderado: captación entre 50-59%.
- Defecto severo: captación inferior al 50%.

La reversibilidad fue catalogada como total, parcial o nula.

Evaluación de la función:

Se realizó el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo global. Fueron determinados los volúmenes telediastólicos y telesistólicos (método Universidad de Emory) [94]. Se valoró el engrosamiento sistólico de las paredes ventriculares según modo cine (visual) y mapa de engrosamiento parietal (cuantitativo), el movimiento regional de paredes, la evaluación de los volúmenes, la evaluación del histograma de fase de contracción ventricular y la evaluación de los índices de función diastólica. Fueron valorados además como alteración otros parámetros funcionales si estaban presentes, tales como: detección de aquinesias, hipoquinesias y disquinesias del ventrículo izquierdo (VI), modificación de los diámetros cavitarios en telesístole y telediástole y la presencia o no de dilatación ventricular durante el estrés. Los valores de referencia que se consideraron normales para los parámetros cuantitativos funcionales fueron:

- Volumen telediastólico = $105 \pm 20,6$ ml
- Volumen telesistólico = $39 \pm 11,7$ ml
- Fracción de eyección = $63,7 \pm 5,6\%$
- Velocidad máxima llenado = $2,62 \pm 0,46$ VTD/s
- Tiempo a máxima velocidad llenado = $164,6 \pm 21,7$ ms

Los resultados del informe final concluyeron:

***SPECT* sincronizada positiva:**

1. Defecto de captación segmentario o regional que abarcara al menos dos sectores por debajo del 70% del máximo nivel de captación en la imagen polar del ventrículo izquierdo. Los totalmente reversibles se

consideraron patrones isquémicos, los parcialmente reversibles se interpretaron como áreas en las que coexiste tejido cicatrizal o como isquemias intensas. Los defectos con captaciones inferior al 30% o entre el 30-49% que no se modificaban con el reposo fueron considerados escaras (necróticos).

2. Alteraciones de la función ventricular asociados al defecto de perfusión.

***SPECT* sincronizada negativa:**

1. Ausencia de defectos por debajo del 70%. Los defectos ligeros que no se modificaban con el reposo en región inferior y anterior fueron interpretados como atenuaciones, siempre que el engrosamiento parietal y el movimiento fueran normales.
2. Ausencia de alteraciones de la función ventricular asociados al defecto de perfusión.

3.4.d) Coronariografía

Para la realización de los estudios del árbol coronario, se empleo el método angiográfico cuantitativo (vía femoral).

Se consideró:

- Coronariografía positiva: Estenosis iguales o mayores del 50% en uno de los vasos coronarios principales o sus ramas más importantes. La obstrucción igual o mayor del 70% fue considerada significativa.
- Coronariografía normal: Ausencia de lesiones angiográficas ó las obstrucciones en las arterias coronarias inferiores al 50%.

3.5 Análisis estadístico.

Una vez realizados los estudios se formaron dos grupos: *SPECT* sincronizada positiva y *SPECT* sincronizada negativa. Se calcularon estadísticas descriptivas (media y desviación estándar) para todas las variables continuas en ambos grupos. Se practicaron pruebas de comparación de medias mediante la prueba *t de Student* para datos independientes. Los valores *p* menores a 0,05 se consideraron significativos.

Se elaboraron tablas de doble entrada que relacionaron las variables binarias (según cifras recomendadas por la *ADA* y la *ALAD*), con la condición de *SPECT* sincronizada positiva y *SPECT* sincronizada negativa. Se estimó el riesgo (*odds ratio*) para cada variable binaria [95].

Se construyeron árboles de clasificación y regresión utilizando el método de crecimiento *CRT* (*Classification and Regression Trees*) [96]. Como variable dependiente se incluyó la *SPECT* sincronizada. Como variables independientes se emplearon las variables binarias y las variables en su forma continua.

Para demostrar la asociación entre los resultados de la *SPECT* sincronizada y algunas otras variables incluidas en el estudio, se determinó el coeficiente de contingencia y su significación.

En el cálculo de las medidas estadísticas se empleó el programa SPSS versión 15.0.

4. RESULTADOS

4.1 Características demográficas de la población estudiada.

Se estudiaron un total de 220 diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular, de ellos 111 masculinos y 109 femeninos. La media de la edad de los pacientes fue de 60 ± 7 años. El 74,5% mantenían tratamiento con dieta e hipoglucemiantes orales y el 68,6% tenían un tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus superior a los 5 años.

El resumen global del comportamiento de los factores mayores de riesgo en la población de estudio evidenció los siguientes resultados: fumadores 32,2%, hipertensión arterial 76,3%, sedentarismo 50,9%, sobrepeso 45,5%, obesidad 10,5%, antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica 40,4% y alteraciones de los lípidos 49,0%.

4.2 Resultados de los medios diagnósticos empleados en el estudio.

Electrocardiograma basal.

El electrocardiograma basal reveló 12 casos positivos de isquemia miocárdica silente (5,5% de la población estudiada), 28 con signos inespecíficos de cardiopatía isquémica (12,7%) y 180 resultados normales (81,8%).

Prueba electrocardiográfica de esfuerzo.

La prueba electrocardiográfica de esfuerzo detectó 15 casos positivos de isquemia miocárdica silente (6,8% de la población estudiada), 21 casos con resultados no concluyentes (9,5%) y 184 negativos (83,6%).

Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único sincronizada con el electrocardiograma (SPECT sincronizada).

La *SPECT* sincronizada mostró 64 casos positivos de isquemia miocárdica silente (29,1% de la población estudiada) y 156 negativos (70,9 %). El 68,4% de las *SPECT* sincronizadas positivas reportaron isquemias en dos territorios, el 65% de los defectos isquémicos fueron defectos reversibles moderados y severos (isquemia moderada y severa). En dos casos se reportó un defecto severo no reversible (necrosis). La localización de la lesión ocurrió con mayor frecuencia en la región antero-septal. El análisis funcional obtenido mediante la realización de la *SPECT* sincronizada (tabla IV) mostró que la media de los valores de la fracción de eyección (FE) fue inferior en el grupo con isquemia miocárdica silente ($p < 0,05$).

Tabla IV. Valores de la fracción de eyección media en relación con los resultados de la *SPECT* sincronizada.

<i>SPECT</i> sincronizada	n	FE	Std. Desviación
Positiva	64	51,3	7,3
Negativa	156	62,4	4,6
Total	220	59,2	7,5

La tabla V muestra la clasificación cruzada entre los resultados del electrocardiograma basal y la *SPECT* sincronizada. El 100% de los electrocardiogramas basales positivos mostraron una *SPECT* positiva de

isquemia miocárdica silente. El 85,7% de los electrocardiogramas con alteraciones inespecíficas en sus resultados tuvieron una *SPECT* sincronizada positiva. El coeficiente de contingencia fue de 0,536 ($p < 0,05$).

Tabla V. Clasificación cruzada (Resultados del electrocardiograma basal y la *SPECT* sincronizada).

Electrocardiograma basal		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Positivo	N	12	0	12
	%	100%	0%	100%
Negativo	N	28	152	180
	%	15,6%	84,4%	100%
Alteraciones Inespecíficas	N	24	4	28
	%	85,7%	14,3%	100%
Total	N	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

En la tabla VI se puede observar la relación entre los resultados de la prueba electrocardiográfica de esfuerzo y la *SPECT* sincronizada. El 86,7% de los pacientes con pruebas electrocardiográficas de esfuerzo positivas, tuvieron una *SPECT* positiva de isquemia. El 81% de los diabéticos con pruebas de esfuerzo dudosas o no concluyentes, mostraron resultados positivos en la *SPECT*. El coeficiente de contingencia fue de 0,468 ($p < 0,05$).

Tabla VI. Clasificación cruzada (Resultados de la prueba electrocardiográfica de esfuerzo y la *SPECT* sincronizada).

Prueba de esfuerzo		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Positiva	N	13	2	15
	%	86,7%	13,3%	100%
Negativa	N	34	150	184
	%	18,5%	81,5%	100%
Dudosa (no concluyente)	N	17	4	21
	%	81,0%	19,0%	100%
Total	N	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Coronariografía.

De los 64 pacientes con *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente, 60 mostraron estenosis $\geq 50\%$ en uno o más vasos coronarios. Esto constituyó el 27,3% del total de la población estudiada. Cuatro diabéticos (1,8% de la población) tuvieron resultados angiográficos concluidos como normales. De ellos, uno se reportó con ausencia de lesiones angiográficas y tres con lesiones coronarias no significativas. En los restantes 156 pacientes con resultados negativos en la *SPECT* sincronizada la coronariografía no fue realizada.

El gráfico 1 muestra la distribución en porcentaje según número de vasos afectados en el grupo de pacientes con *SPECT* sincronizada positiva y coronariografía con estenosis $\geq 50\%$. El 68,4% de los estudios angiográficos realizados, reportaron enfermedad multivasos.

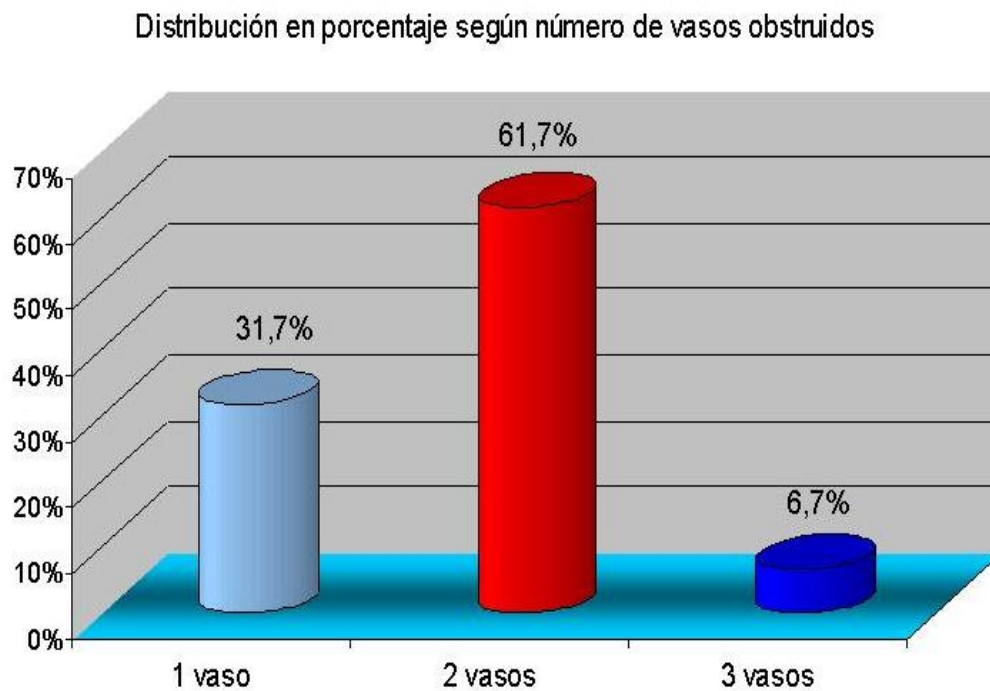


Gráfico 1. Porcentaje según número de vasos afectados en los pacientes con estenosis $\geq 50\%$.

Considerando como regla de oro los estudios angiográficos, la *SPECT* sincronizada obtuvo 60 resultados verdaderos positivos y cuatro falsos positivos de isquemia miocárdica silente. El valor predictivo positivo de esta técnica para la detección de isquemia miocárdica silente en los diabéticos tipo 2 estudiados fue de 93,7%.

El resumen de los resultados de los métodos diagnósticos empleados en el estudio aparece en el gráfico 2. El porcentaje de casos detectados con isquemia miocárdica silente por electrocardiograma basal y prueba electrocardiográfica de esfuerzo fue bajo (5,5% y 6,8% respectivamente), en relación con los diagnosticados mediante *SPECT* sincronizada (29,1%). Existió fuerte asociación entre los resultados positivos de la *SPECT* sincronizada y los de la coronariografía. El coeficiente de contingencia fue de 0,707 ($p < 0,05$).

Técnicas diagnósticas empleadas en el estudio

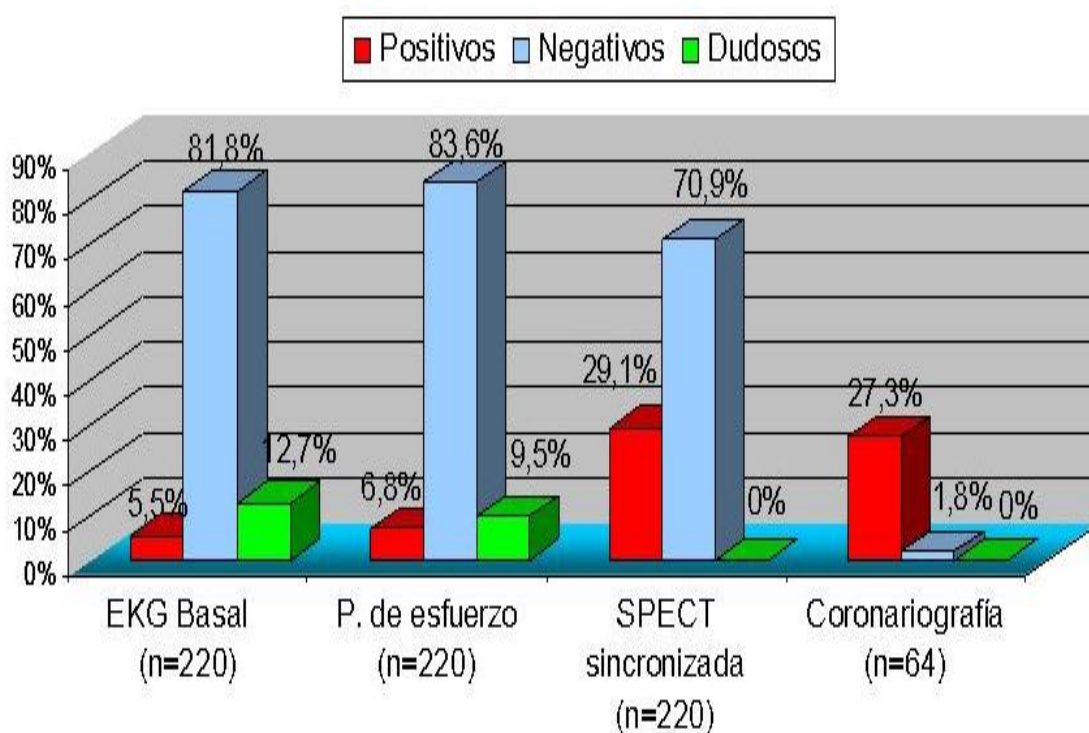


Gráfico 2. Resultados de las técnicas diagnósticas empleadas para la detección de isquemia miocárdica silente expresados en porcentaje.

Las figuras 4, 5, 6 y 7 son las imágenes obtenidas de la realización de una *SPECT* sincronizada en uno de los pacientes diabético tipo 2 asintomáticos (N_o-30).

Los cortes tomográficos (figura 4) muestran un defecto de perfusión del radiofármaco extenso, de intensidad moderada localizado en la región anterior-septal-apical en el estrés, que en los cortes de reposo prácticamente normaliza (defecto reversible), y un defecto de captación severo en la región inferior-septal-apical en estrés que mejora sin llegar a normalizar en reposo (defecto parcialmente reversible). Ambos defectos son indicadores de dos lesiones isquémicas (isquemia anterior-septal-apical-moderada e isquemia inferior-septal-apical-severa), resultado de una enfermedad multivaso.

Las imágenes del mapa polar (ojo de Buey) permitieron valorar la gran extensión de la lesión isquémica, así como su severidad y reversibilidad (figura.5).

La localización de las isquemias se mostró más precisa en las imágenes tridimensionales (figura.6), encontrándose más tarde en las imágenes funcionales (figura.7) una hipoquinesia septal moderada, una fracción de eyección ligeramente disminuida y una disminución severa del engrosamiento sistólico de la pared en la región apical.

Por último los cortes realizados en el estudio angiográfico de dicho paciente (figura 8) demostraron lesiones del árbol coronario en las arterias descendente anterior y coronaria derecha con estenosis \geq del 70%.

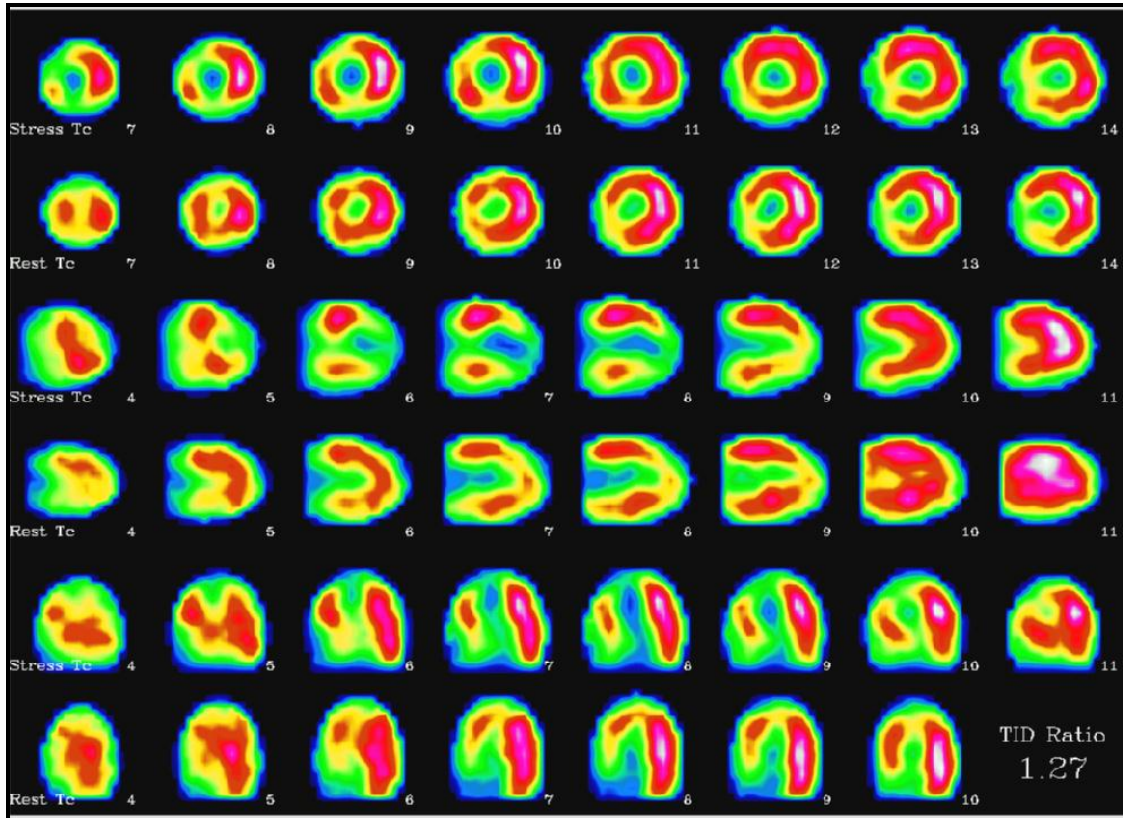


Figura 4. SPECT sincronizada de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -MIBI. Cortes de eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal. Paciente N_o-30.

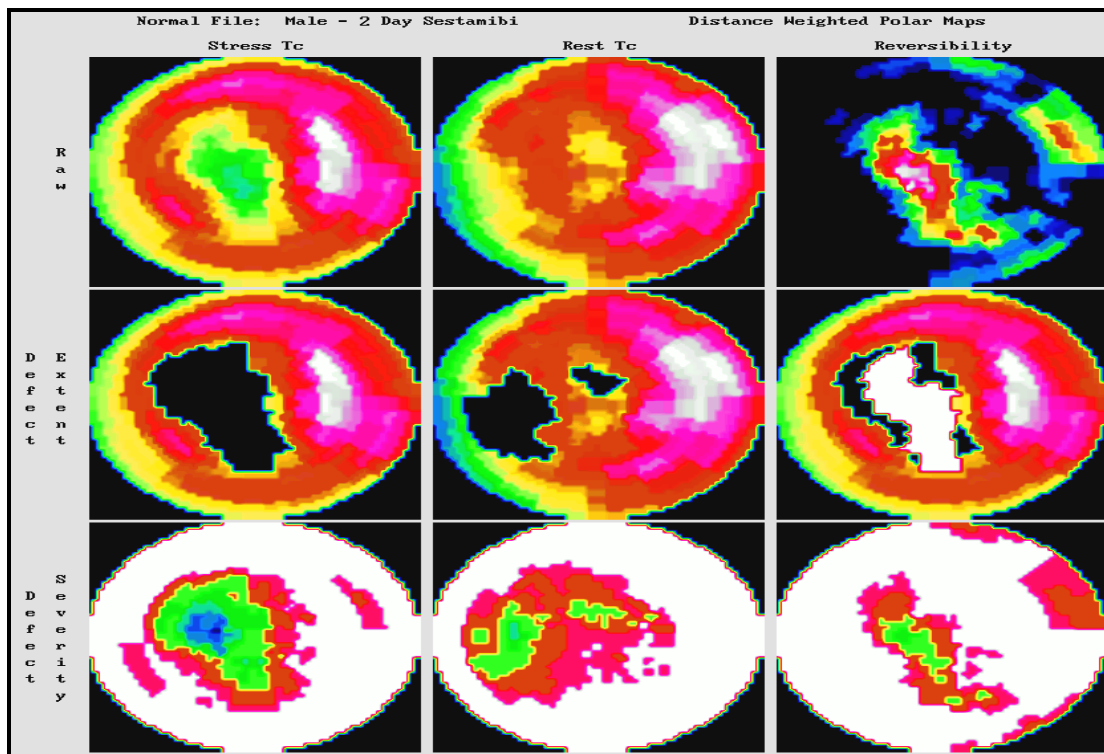


Figura 5. SPECT sincronizada de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -MIBI. Mapas polares o imágenes de Ojo de Büey (*Bull's eyes*). Paciente N_o-30.

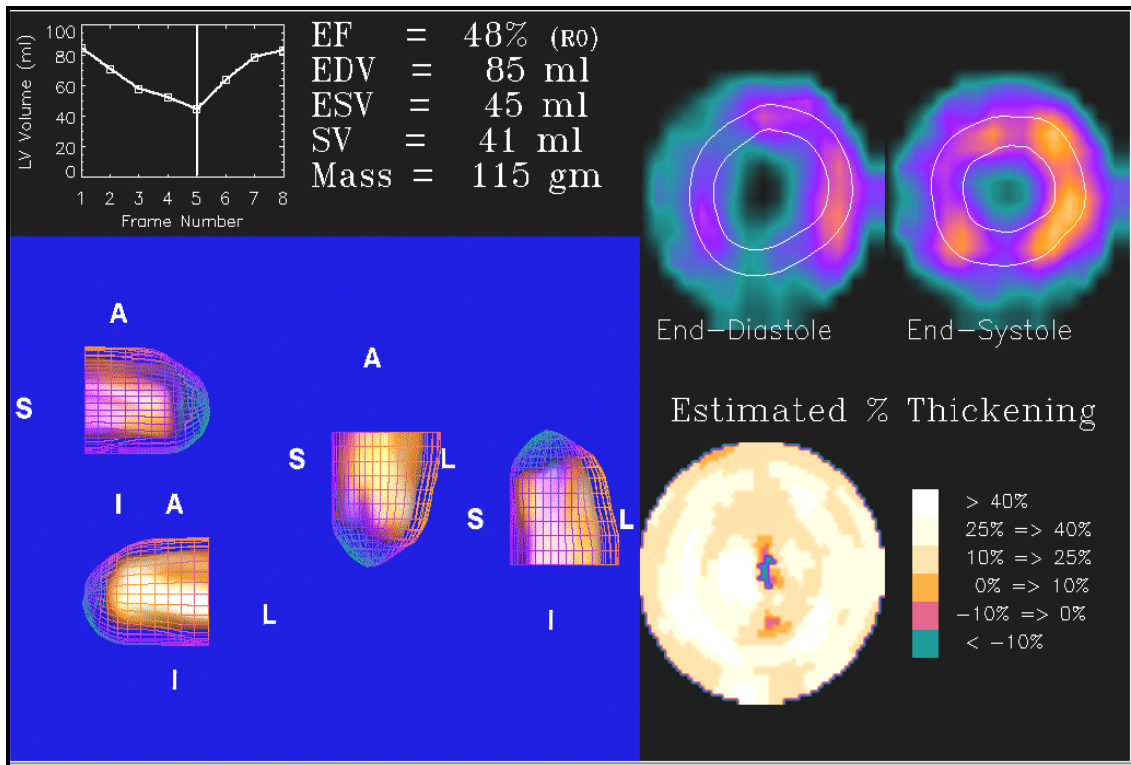


Figura 6. SPECT sincronizada de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -MIBI. Imágenes 3D del ventrículo izquierdo. Paciente N_o-30.

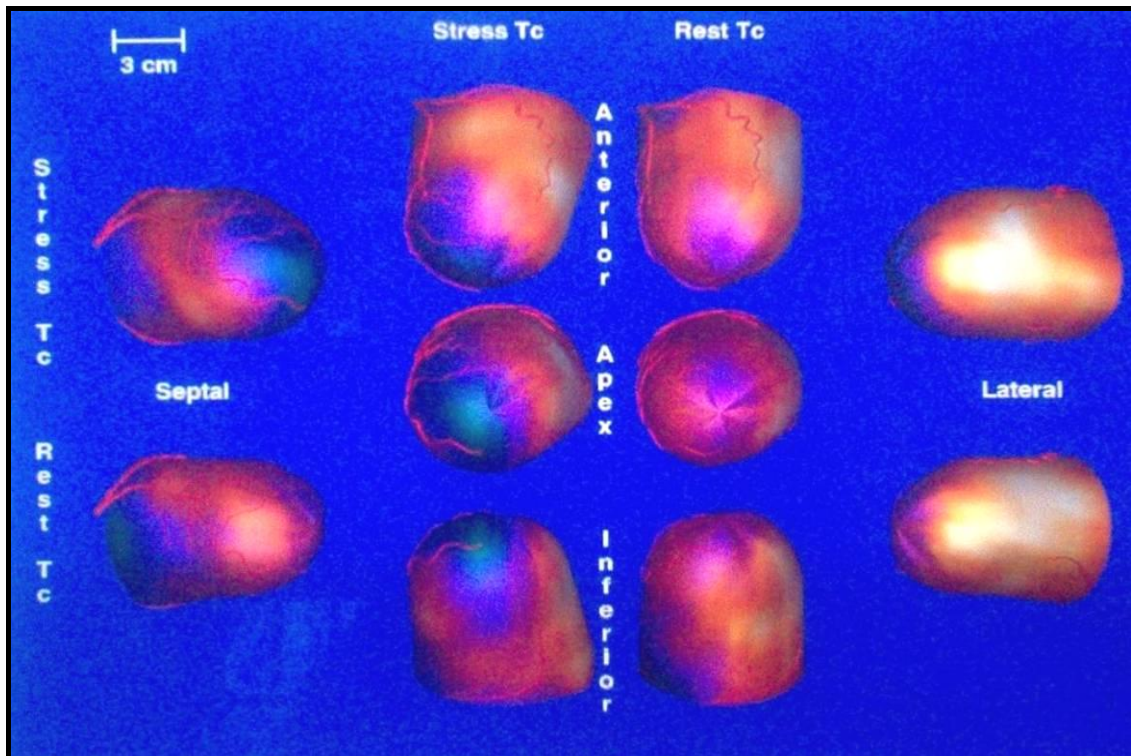


Figura 7. SPECT sincronizada de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -MIBI. Imagen de función y engrosamiento de la pared ventricular izquierda. Paciente N_o-30.

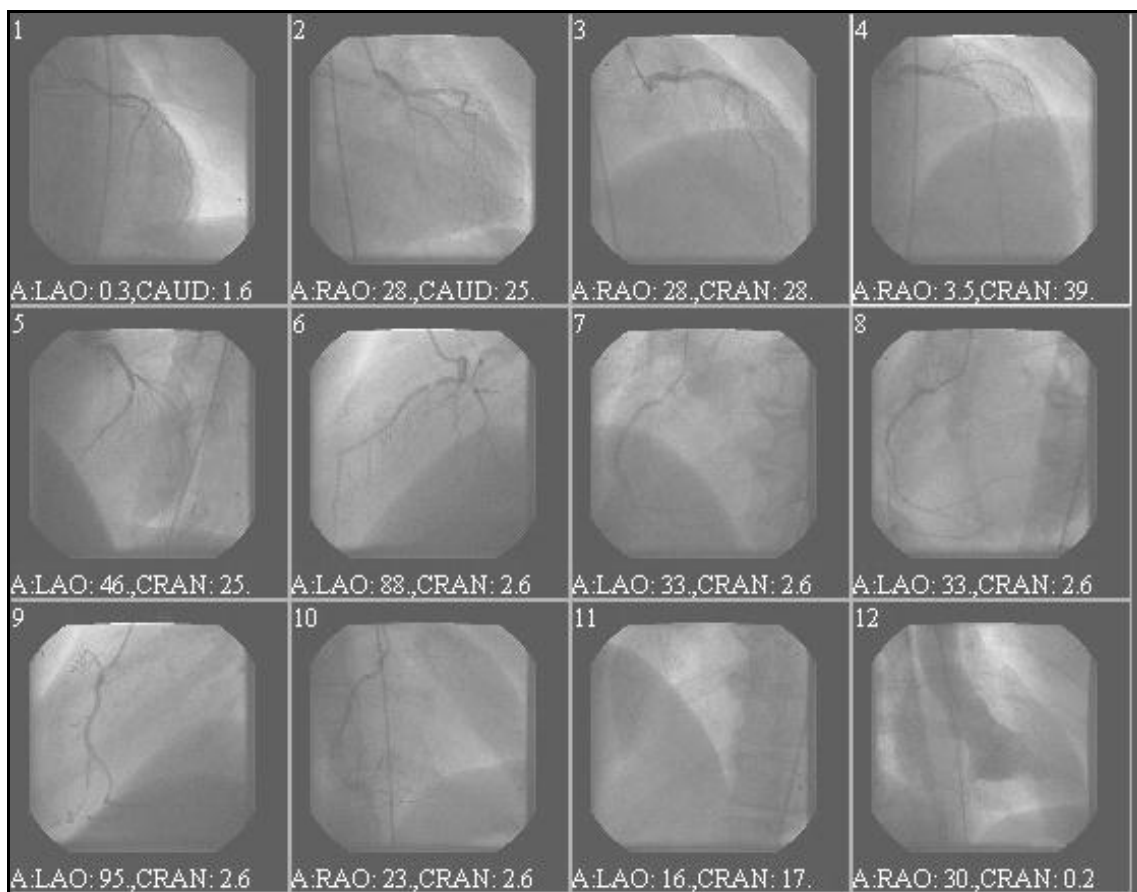


Figura 8. Coronariografía realizada al mismo paciente que se muestra en las imágenes de la *SPECT* sincronizada. Paciente N_o-30.

4.3 Análisis de los factores mayores de riesgo aterogénico.

La tabla VII muestra las estadísticas descriptivas (media y desviación estándar) para todas las variables continuas incluidas en el estudio en los grupos *SPECT* sincronizada positiva y *SPECT* sincronizada negativa. Con excepción de la edad, el IMC y la glucemia en ayunas, existió diferencias relevantes y significativas entre los valores de la media de ambos grupos. Los valores medios de las cifras de los lípidos en sangre periférica, la tensión arterial y el tiempo de evolución de la diabetes, fueron superiores en los pacientes con

SPECT sincronizada positiva, en tanto que la media de la HDLc fue inferior ($p < 0,05$).

Tabla VII. Estadísticas descriptivas (media y desviación estándar) de todas las variables continuas para los grupos *SPECT* sincronizada positiva ($n=64$) y *SPECT* sincronizada negativa ($n=156$).

Variables	Valores de la media (\pm DE)* por grupos <i>SPECT</i> sincronizada		
	Positiva	Negativa	Significación
Edad*	60 \pm 5,5	59,9 \pm 8,6	$p=0,990$
IMC*	26,5 \pm 3,4	25,6 \pm 3,8	$p=0,111$
Glucemia en ayunas*	6,6 \pm 1,4	5,9 \pm 5,2	$p=0,270$
Tiempo de DM*	11,1 \pm 4,5	6,90 \pm 4,2	$p=0,0001$
Colesterol Total*	200,8 \pm 41,7	173,5 \pm 51,9	$p=0,001$
LDLc*	124,6 \pm 36,9	91,7 \pm 53,9	$p=0,0001$
HDLc*	41,1 \pm 7,7	52,9 \pm 8,3	$p=0,0001$
Triglicéridos*	175,4 \pm 53,2	144,6 \pm 92,0	$p=0,016$
TAS*	147,8 \pm 21,2	126,4 \pm 12,5	$p=0,0001$
TAD*	88,1 \pm 8,7	81,0 \pm 5,7	$P=0,0001$

*Edad (años); IMC: Índice de Masa Corporal (kg/m^2); Glucemia en ayunas (mmo/L); Tiempo de Diabetes Mellitus (años); Colesterol Total (mg/dL); LDLc: Colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (mg/dL); HDLc: Colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (mg/dL); TAS: Tensión Arterial Sistólica (mm de Hg); TAD: Tensión Arterial Diastólica (mm de Hg); DE: Desviación estándar.

EDAD Y SEXO

El 56,3% de los diabéticos tipo 2 con *SPECT* sincronizada positiva tuvieron entre 51-60 años. El 95% eran menores de 70 años. El 30,9% de los hombres mayores de 45 años y las mujeres mayores de 65 años tuvieron una *SPECT* sincronizada positiva (tabla VIII). El valor de riesgo estimado para el factor Edad/Sexo fue de 1,6 y el intervalo de confianza no demostró un incremento relevante del riesgo cuando esta condición estuvo presente (Tabla VIII-a).

Tabla VIII. Clasificación cruzada (Edad/Sexo y *SPECT* sincronizada).

Edad /Sexo		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Hombre >45 años Mujer >55 años	n	58	130	188
	%	30,9%	69,1%	100%
Hombre ≤45 años Mujer ≤55 años	n	6	26	32
	%	18,8%	81,2%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla VIII-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) (Hombre >45 años Mujer >55 años; Hombre ≤45 años Mujer ≤55 años)	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	1,6	0,7	3,4
n de casos válidos	220		

OBESIDAD

Se detectó isquemia miocárdica silente en el 33% de los pacientes con sobrepeso, el 43,8% de los obesos tipo I y el 50% de los obesos tipo II. El 34,1% de los pacientes con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ mostraron resultados positivos en la *SPECT* sincronizada (tabla IX). El riesgo estimado (1,5) demostró un ligero incremento para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva cuando esta condición estaba presente (tabla IX-a), no obstante el incremento del riesgo no fue relevante.

Tabla IX. Clasificación cruzada (IMC / *SPECT* sincronizada).

IMC		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
$IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$	n	42	81	123
	%	34,1%	65,9%	100%
$IMC < 25 \text{ kg/m}^2$	n	22	75	97
	%	22,7%	77,3%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla IX-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2 / IMC < 25 \text{ kg/m}^2$	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	1,5	0,9	2,3
n de casos válidos	220		

DIABETES MELLITUS

Glucemia en ayunas.

El 43,1% de los diabéticos estudiados con valores de glucemia $\geq 5,5$ mmol/L tuvieron una *SPECT* sincronizada con resultados positivos (tabla X). Los pacientes de este grupo obtuvieron un incremento relevante y significativo del riesgo estimado que alcanzó valores de 3,2 (tabla X-a).

Tabla X. Clasificación cruzada (Glucemia en ayunas / *SPECT* sincronizada).

Glucemia en ayunas		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Glucemia $\geq 5,5$ mmol/L	n	50	66	116
	%	43,1%	56,9%	100%
Glucemia $< 5,5$ mmol/L	n	14	90	104
	%	13,5%	86,5%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla X-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) Glucemia $\geq 5,5$ mmol/L / Glucemia $< 5,5$ mmol/L	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	3,2	1,1	5,4
n de casos válidos	220		

Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus.

El 42,9% de los diabéticos tipo 2 con más de diez años de evolución de la enfermedad mostraron una *SPECT* sincronizada positiva (tabla XI). Con un valor de riesgo estimado de 1,8 y un intervalo de confianza que demostró que el incremento del riesgo fue relevante y significativo en estos pacientes (tabla XI-a).

Tabla XI. Clasificación cruzada (Tiempo de Diabetes / *SPECT* sincronizada).

Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Más de diez años	n	27	36	63
	%	42,9%	57,1%	100%
Diez años o menos	n	37	120	157
	%	23,6%	76,4%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla XI-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) Más de diez años/Diez años o menos	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	1,8	1,2	2,7
n de casos válidos	220		

DISLIPIDEMIA

Colesterol total.

El 50% de los pacientes con cifras de colesterol total ≥ 200 mg/dL tuvieron resultados positivos en la *SPECT* sincronizada (tabla XII). Con un riesgo estimado de 2,3 y un intervalo de confianza que demostró que el incremento del riesgo fue relevante y significativo cuando esta condición estaba presente (tabla XII-a).

Tabla XII. Clasificación cruzada (Colesterol total / *SPECT* sincronizada).

Colesterol total		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Colesterol ≥ 200 mg/dL	n	31	31	62
	%	50,0%	50,0%	100%
Colesterol < 200 mg/dL	n	33	125	158
	%	20,9%	79,1%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla XII-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) Colesterol ≥ 200 mg/dL/ Colesterol < 200 mg/dL	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	2,3	1,6	3,5
n de casos válidos	220		

Lipoproteína de baja densidad (LDLc).

La clasificación cruzada entre la LDLc y los resultados de la *SPECT* sincronizada pueden observarse en la tabla XIII. El 52% de los diabéticos con LDLc \geq 100 mg/dL obtuvieron resultados positivos en la *SPECT* sincronizada. Los pacientes de este grupo tuvieron un aumento relevante y significativo del riesgo estimado (5,5) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva (tabla XIII-a).

Tabla XIII. Clasificación cruzada (LDLc / *SPECT* sincronizada).

LDLc		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
LDLc \geq 100 mg/dL	n	53	49	102
	%	52,0%	48,0%	100%
LDLc < 100 mg/dL	n	11	107	118
	%	9,3%	90,7%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla XIII-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado(<i>odds ratio</i>) LDLc \geq 100 mg/dL/ LDLc < 100 mg/dL	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	5,5	3,0	10,0
n de casos válidos	220		

Triglicéridos.

El 42,6% de los pacientes estudiados con cifras de triglicéridos ≥ 150 mg/dL tuvieron una *SPECT* sincronizada positiva (tabla XIV). El riesgo estimado para este grupo fue de 2,6 y el intervalo de confianza demostró un incremento relevante y significativo del riesgo cuando las cifras de triglicéridos fueron iguales o superiores a 150 mg/dL (tabla XIV-a).

Tabla XIV. Comparación cruzada (Triglicéridos / *SPECT* sincronizada).

Triglicéridos		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	n	46	62	108
	%	42,6%	57,4%	100%
Triglicéridos < 150 mg/dL	n	18	94	112
	%	16,1%	83,9%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100,0%

Tabla XIV-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) Triglicéridos ≥ 150 mg/dL / Triglicéridos < 150 mg/dL	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	2,6	1,6	4,2
n de casos válidos	220		

Lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Más de la mitad (57,7%) de los pacientes con cifras de HDLc (Hombre \leq 40 mg/dL, Mujer con \leq 50 mg/dL) tuvieron una *SPECT* sincronizada positiva (tabla XV). Los diabéticos de este grupo mostraron aumento relevante y significativo del riesgo estimado (3,7) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva (tabla XV-a).

Tabla XV. Clasificación cruzada (HDLc / *SPECT* sincronizada).

HDLc		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Hombre con HDLc \leq 40 mg/dL Mujer con HDLc \leq 50 mg/dL	n	41	30	71
	%	57,7%	42,3%	100,0%
Hombre con HDLc $>$ 40 mg/dL Mujer con HDLc $>$ 50 mg/dL	n	23	126	149
	%	15,4%	84,6%	100,0%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100,0%

Tabla XV-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) Hombre con HDLc \leq 40 mg/dL; Mujer con HDLc \leq 50 mg/dL/ Hombre con HDLc $>$ 40 mg/dL; Mujer con HDLc $>$ 50 mg/dL	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	3,7	2,4	5,7
n de casos válidos	220		

La tabla XVI muestra la distribución de los pacientes según los valores de HDLc esta vez clasificados en tres grupos (Bajo, Intermedio y alto). El 100% de los diabéticos tipo 2 estudiados con HDLc alto (valores superiores a 60 mg/dL) mostraron una *SPECT* sincronizada negativa.

Tabla XVI. Distribución de pacientes según valores de HDLc (Bajo, Intermedio, Alto) y resultados de la *SPECT* sincronizada.

HDLc*		SPECT sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Bajo ¹	n	41	30	71
	%	57,7%	42,3%	100%
Intermedio ²	n	23	110	133
	%	17,3%	82,7%	100%
Alto ³	n	0	16	16
	%	0%	100%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

*HDLc: Colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad.

¹ *Bajo: (Hombres con HDLc igual o menor de 40 mg/dL y Mujeres con HDLc igual o menor de 50 mg/dL).*

² *Intermedio: (Hombres con HDLc mayor de 40 mg/dL y menor de 60 mg/dL; Mujeres con HDLc mayor de 50 mg/dL y menor de 60 mg/dL).*

³ *Alto: (Hombres y Mujeres con HDLc Igual o mayor de 60 mg/dL).*

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El 33,3% de los diabéticos tipo 2 hipertensos mostraron una *SPECT* sincronizada positiva (tabla XVII). El riesgo estimado fue de 2,1 y el intervalo de confianza demostró incremento relevante y significativo del riesgo para isquemia silente en estos pacientes (tabla XVII-a).

Tabla XVII. Clasificación cruzada (HTA / *SPECT* sincronizada).

Hipertensión Arterial		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Si HTA	n	56	112	168
	%	33,3%	66,7%	100%
No HTA	n	8	44	52
	%	15,4%	84,6%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla XVII-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) Hombre con HDLc ≤ 40 mg/dL; Mujer con HDLc ≤ 50 mg/dL/ Hombre con HDLc > 40 mg/dL; Mujer con HDLc > 50 mg/dL	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	2,1	1,1	4,2
n de casos válidos	220		

Tensión arterial previa a la realización de la *SPECT* sincronizada.

El 41,7% de los diabéticos con cifras de tensión arterial $\geq 130/80$ mm Hg mostraron una *SPECT* sincronizada positiva (tabla XVIII). En este grupo se observó un incremento relevante y significativo del riesgo estimado (2,4) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva (tabla XVIII-a), el cuál fue ligeramente superior al obtenido en la comparación cruzada con la condición de hipertensión.

Tabla XVIII. Clasificación cruzada (Tensión arterial / *SPECT* sincronizada).

Tensión Arterial		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
TA $\geq 130/80$ mm Hg	n	45	63	108
	%	41,7%	58,3%	100%
TA < 130/80 mm Hg	n	19	93	112
	%	16,9%	83,1%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla XVIII-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) TA $\geq 130/80$ mm Hg/ TA < 130/80 mm Hg	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	2,4	1,5	3,9
n de casos válidos	220		

HÁBITO DE FUMAR

Se observó mayor porcentaje de *SPECT* sincronizada positiva en los pacientes fumadores (50,7%) en relación con los no fumadores, ver tabla XIX. Los diabéticos fumadores mostraron incremento relevante y significativo del riesgo estimado (2,6) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva (tabla XIX-a).

Tabla XIX. Clasificación cruzada (Hábito de fumar / *SPECT* sincronizada).

Hábito de fumar		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Fumador	n	36	35	71
	%	50,7%	49,3%	100%
No Fumador	n	28	121	149
	%	18,8%	81,2%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla XIX-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) Fumador/ No Fumador	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	2,6	1,8	4,0
n de casos válidos	220		

SEDENTARISMO

Actividad física.

El 30,4% de los diabéticos que declararon ser sedentarios en el interrogatorio mostraron una *SPECT* sincronizada positiva (tabla XX). El riesgo estimado demostró pobre incremento para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva (1,1) cuando se clasificaron los pacientes en activos e inactivos. La diferencia entre ambos grupos no fue relevante (tabla XX-a).

Tabla XX. Clasificación cruzada (Actividad física / *SPECT* sincronizada).

Actividad física		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Inactivos	n	34	78	112
	%	30,4%	69,6%	100%
Activos (ligera, moderada e intensa)	n	30	78	108
	%	27,8%	72,2%	100%
Total		n	64	156
		%	29,1%	70,9%
				220
				100%

Tabla XX-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) Inactivos/ activos	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	1,0	0,7	1,6
Número de casos válidos	220		

Intensidad de la actividad física realizada.

El 93% de los diabéticos que efectuaban una actividad física moderada e intensa tuvieron una *SPECT* sincronizada negativa (tabla XXI). Sólo un 7% de los diabéticos de este grupo tuvieron isquemia miocárdica silente.

Tabla XXI. Clasificación cruzada (Intensidad de la actividad física / *SPECT* sincronizada).

Tipo de actividad física		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Actividad física moderada a intensa	n	3	40	43
	%	7%	93%	100%
Actividad física ligera	n	27	38	65
	%	41,5%	58,5%	100%
No realiza actividad física	n	34	78	112
	%	30,4%	69,6%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

HERENCIA

Antecedentes patológicos familiares prematuros de cardiopatía isquémica.

El 50,6% de los pacientes diabéticos tipo 2 con antecedentes familiares prematuros de cardiopatía isquémica, mostraron resultados positivos en la *SPECT* sincronizada (tabla XXII). El riesgo estimado para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva mostró un incremento relevante y significativo en estos pacientes (3,4), ver tabla XXII-a.

Tabla XXII. Clasificación cruzada (APF / *SPECT* sincronizada).

APF de Cardiopatía Isquémica		<i>SPECT</i> sincronizada		
		Positiva	Negativa	Total
Si APF	n	45	44	89
	%	50,6%	49,4%	100%
No APF	n	19	112	131
	%	14,5%	85,5%	100%
Total	n	64	156	220
	%	29,1%	70,9%	100%

Tabla XXII-a. Estimación del riesgo.

Riesgo estimado (<i>odds ratio</i>) Si APF/ No APF	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la cohorte <i>SPECT</i> sincronizada positiva	3,4	2,1	5,5
n de casos válidos	220		

El gráfico 3 resume los valores de riesgo estimado (*odds ratio*) de todos los factores aterogénicos incluidos en el estudio para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva.



Gráfico 3. Valores de riesgo estimado (*odds ratio*) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva de los factores mayores aterogénicos incluidos en el estudio.

La LDLc ≥ 100 mg/dL fue el factor con mayor valor de riesgo estimado, los diabéticos tipo 2 con esta categoría mostraron cinco veces más *SPECT* sincronizada positiva que los pacientes que no tenían esta condición. Siguieron en orden un grupo de factores que triplicaron el riesgo para una *SPECT*

sincronizada positiva: la HDLc baja (hombre ≤ 40 mg/dL, mujer ≤ 50 mg/dL), la presencia de antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica y los niveles de glucemia en ayunas $\geq 5,5$ mmol/L. Los pacientes fumadores, con cifras de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, tensión arterial sistólica/diastólica $\geq 130/80$ mm Hg y colesterol total ≥ 200 mg/dL duplicaron el riesgo.

La presencia de los todos los factores mayores aterogénicos incrementó en mayor o menor medida el riesgo para *SPECT* sincronizada positiva de isquemia, sin embargo el incremento fue relevante en los factores antes mencionados (obsérvese la flecha divisoria en el gráfico 3), con estos factores se continuó el análisis estadístico que comprendió la elaboración de árboles de clasificación y regresión.

4.4 Árboles de clasificación.

Árbol de clasificación: Recomendaciones ADA/ALAD.

La figura 9 muestra el árbol de clasificación construido con el método de crecimiento estadístico *CRT*. Se utilizó como variable dependiente la *SPECT* sincronizada y como variables independientes los factores aterogénicos que en el análisis individual mostraron un incremento relevante del riesgo estimado para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva (agrupados según cifras recomendadas por la *ADA* y la *ALAD*). El porcentaje de diabéticos tipo 2 con *SPECT* sincronizada positiva según las diferentes combinaciones de factores aterogénicos pueden resumirse de la siguiente manera:

1. Población de estudio total----- 29,1% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.

2. Población con LDLc \geq 100 mg/dL ----- 52% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
3. Población con LDLc \geq 100 mg/dL y tensión arterial \geq 130/80 mm Hg ---- 71,2% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
4. Población con LDLc \geq 100 mg/dL, tensión arterial \geq 130/80 mm Hg y triglicéridos \geq 150 mg/dL ----- 85,3% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
5. Población con LDLc \geq 100 mg/dL, tensión arterial \geq 130/80 mm Hg, triglicéridos \geq 150 mg/dL y HDLc (hombre \leq 40 mg/dL, mujer \leq 50 mg/dL) ----- 95% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
6. Población con LDLc \geq 100 mg/dL y tensión arterial $<$ 130/80 mm Hg ----- 32% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
7. Población con LDLc \geq 100 mg/dL, tensión arterial $<$ 130/80 mm Hg y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica ----- 50% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
8. Población con LDLc \geq 100 mg/dL, tensión arterial $<$ 130/80 mm Hg, No antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y hábito de fumar ----- 33,3% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
9. Población con LDLc $<$ 100 mg/dL y HDLc (hombre \leq 40 mg/dL, mujer \leq 50 mg/dL) ---- 43,8% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
10. Población con LDLc $<$ 100 mg/dL ----- 9,3% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.

11. Población con LDLc < 100 mg/dL y HDLc (hombre > 40 mg/dL, mujer > 50 mg/dL) ---- 3,9% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.

12. Población con LDLc < 100 mg/dL, HDLc (hombre > 40 mg/dL, mujer > 50 mg/dL) y ausencia de APF ---- 0 % de *SPECT* sincronizada positiva.

La combinación de los factores LDLc \geq 100 mg/dL, tensión arterial \geq 130/80 mm Hg, triglicéridos \geq 150 mg/dL y HDLc (hombre \leq 40 mg/dL, mujer \leq 50 mg/dL), fue la que mostró un incremento mayor y relevante en el porcentaje de *SPECT* sincronizada positiva (95%). La combinación que reveló menor porcentaje de fue: LDLc < 100 mg/dL, HDLc (hombre > 40 mg/dL, mujer > 50 mg/dL) y ausencia de antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica (0%). El gráfico 4, obtenido por el mismo método estadístico, muestra a la HDLc como variable independiente de mayor importancia normalizada para estas combinaciones de factores aterogénicos.

Árbol de clasificación: Puntos de corte, predictores de isquemia miocárdica silente, en la población estudio.

La figura 10 expone el árbol de clasificación construido por el método de crecimiento estadístico *CRT*. Utiliza como variable dependiente la *SPECT* sincronizada. Como variables independientes los factores aterogénicos que en el análisis individual mostraron un incremento relevante del riesgo estimado (*odds ratio*) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva, pero en esta ocasión, en forma de variables continuas para establecer puntos de corte, predictores de isquemia miocárdica silente, en la población de estudio.

Lo primero que hace el modelo es elegir las HDLc y establece como punto de corte valores en 44 mg/dL. Valores iguales o inferiores a estas cifras se

incrementó el porcentaje de pacientes con *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente. El árbol revela además, puntos de corte para la tensión arterial sistólica en 135 mm Hg, para la LDLc en 119,9 mg/dL, para los triglicéridos en 113,8 mg/dL y para el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus a los 6 años.

El porcentaje de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia silente según las diferentes combinaciones de factores pueden resumirse de la siguiente manera:

1. Población de estudio total----- 29,1% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
2. Población con HDLc \leq 44 mg/dL ----- 66,2% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
3. Población con HDLc \leq 44 mg/dL y tensión arterial sistólica $>$ 135 mm Hg ----- 92,3% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
4. Población con HDLc \leq 44 mg/dL y tensión arterial sistólica \leq 135 mm Hg ----- 37,1% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
5. Población con HDLc \leq 44 mg/dL y tensión arterial sistólica \leq 135 mm Hg y triglicéridos $>$ 113,8 mg/dL-----61,9% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
6. Población con HDLc \leq 44 mg/dL y tensión arterial sistólica \leq 135 mm Hg y triglicéridos $<$ 113,8 mg/dL ----- 0% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.

7. Población con HDLc > 44 mg/dL y LDLc > 119,97 mg/dL ----- 42,3% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
8. Población con HDLc > 44 mg/dL y LDLc > 119,97 mg/dL y más de 6 años de evolución de la Diabetes Mellitus ----- 64,7% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.
9. Población con HDLc > 44 mg/dL y LDLc < 119,97 mg/dL ----- 3,3 % de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente.

La combinación de los factores HDLc \leq 44 mg/dL y tensión arterial sistólica > 135 mm Hg fue la que mostró un incremento mayor y relevante en el porcentaje de *SPECT* sincronizada positiva (92,3%). La combinación que reveló menor porcentaje fue el grupo de pacientes con HDLc > 44 mg/dL y LDLc < 119,97 mg/dL. El gráfico 5, obtenido por el mismo método estadístico, muestra a la HDLc como variable independiente de mayor importancia normalizada para estas combinaciones de factores aterogénicos.

Árbol de clasificación: Análisis por sexos.

Sexo femenino.

La figura 11 muestra el árbol de clasificación construido por el método estadístico *CRT* con los casos femeninos de la población de estudio. Se utilizó como variable dependiente la *SPECT* sincronizada. Como variables independientes se trabajó con los factores aterogénicos que en el análisis individual mostraron un incremento relevante del riesgo estimado (*odds ratio*) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva, en forma de variables continuas. Existió un 24,8% de *SPECT* sincronizada positiva de isquemia en el sexo femenino. Los pacientes con la combinación de HDLc \leq 44 mg/dL y tensión arterial sistólica > 135 mm Hg fueron los que mostraron un incremento mayor y

relevante en el porcentaje de *SPECT* sincronizada positiva (100%). Los puntos de corte no variaron en relación con los resultados del análisis que incluyó ambos sexos. El gráfico 6, obtenido por el mismo método estadístico en función de los resultados del árbol de clasificación, muestra a la tensión arterial sistólica como variable independiente de mayor importancia normalizada cuando se combinaron estos factores aterogénicos en el sexo femenino.

Sexo masculino.

La figura 12 presenta el árbol de clasificación construido por el método estadístico *CRT* con los casos masculinos de la población de estudio. Se utilizó como variable dependiente la *SPECT* sincronizada. Como variables independientes se trabajó con los factores aterogénicos que en el análisis individual mostraron un incremento relevante del riesgo estimado (odds ratio) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva, en forma de variables continuas. En el sexo masculino se detectó 33,3% de *SPECT* sincronizada positiva. Los puntos de corte para la LDLc se situaron en 100 mg/dL. El tiempo de diabetes estableció puntos de corte a partir de los 8 años de evolución de la diabetes mostrando un fuerte incremento del porcentaje de casos con *SPECT* sincronizada positiva cuando ambas condiciones estaban presentes. (96,2%). El gráfico 7, obtenido por el mismo método estadístico en función de los resultados del árbol de clasificación, muestra a la LDLc como variable independiente de mayor importancia normalizada cuando se combinaron estos factores aterogénicos en el sexo masculino.

SPECT sincronizada

Método estadístico: CRT.
 Variable Dependiente: SPECT sincronizada.
 Variables Independientes:
 Factores aterogénicos con incremento relevante del riesgo (ADA/ALAD).

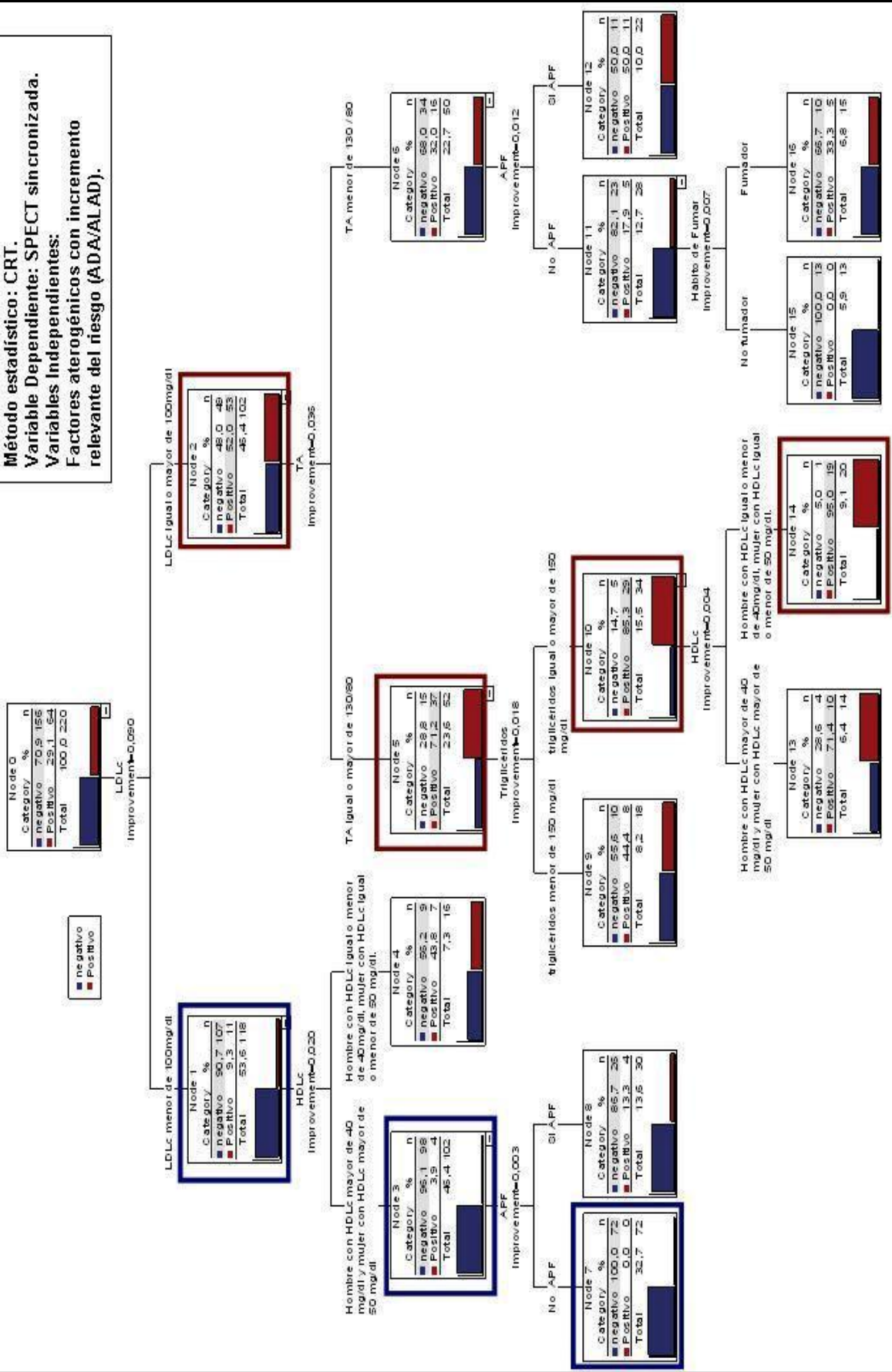


Figura 9. Árbol de clasificación: Recomendaciones ADA/ALAD.

SPECT sincronizada

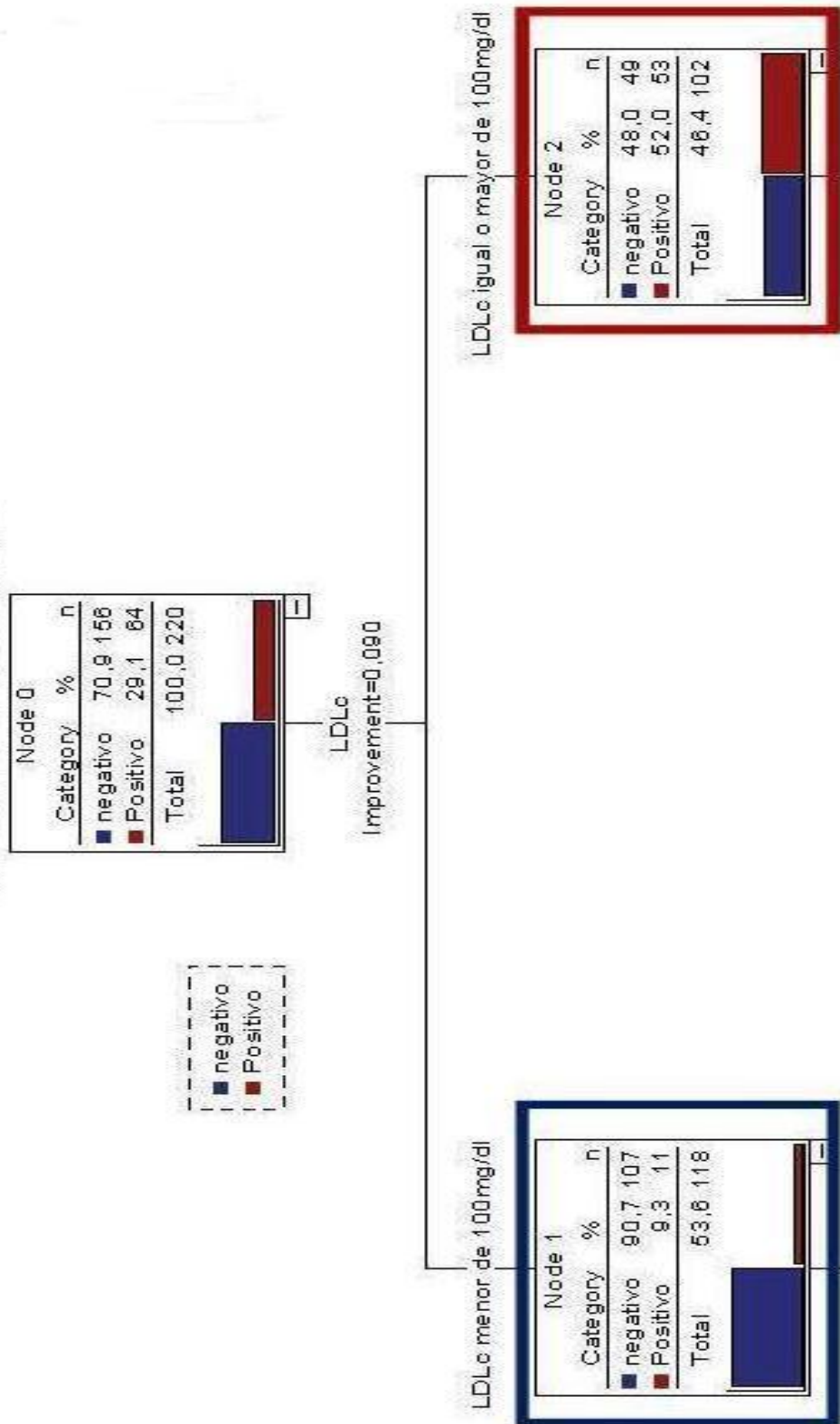


Figura 9. Árbol de clasificación: Recomendaciones ADA/ALAD. Versión ampliada 1.

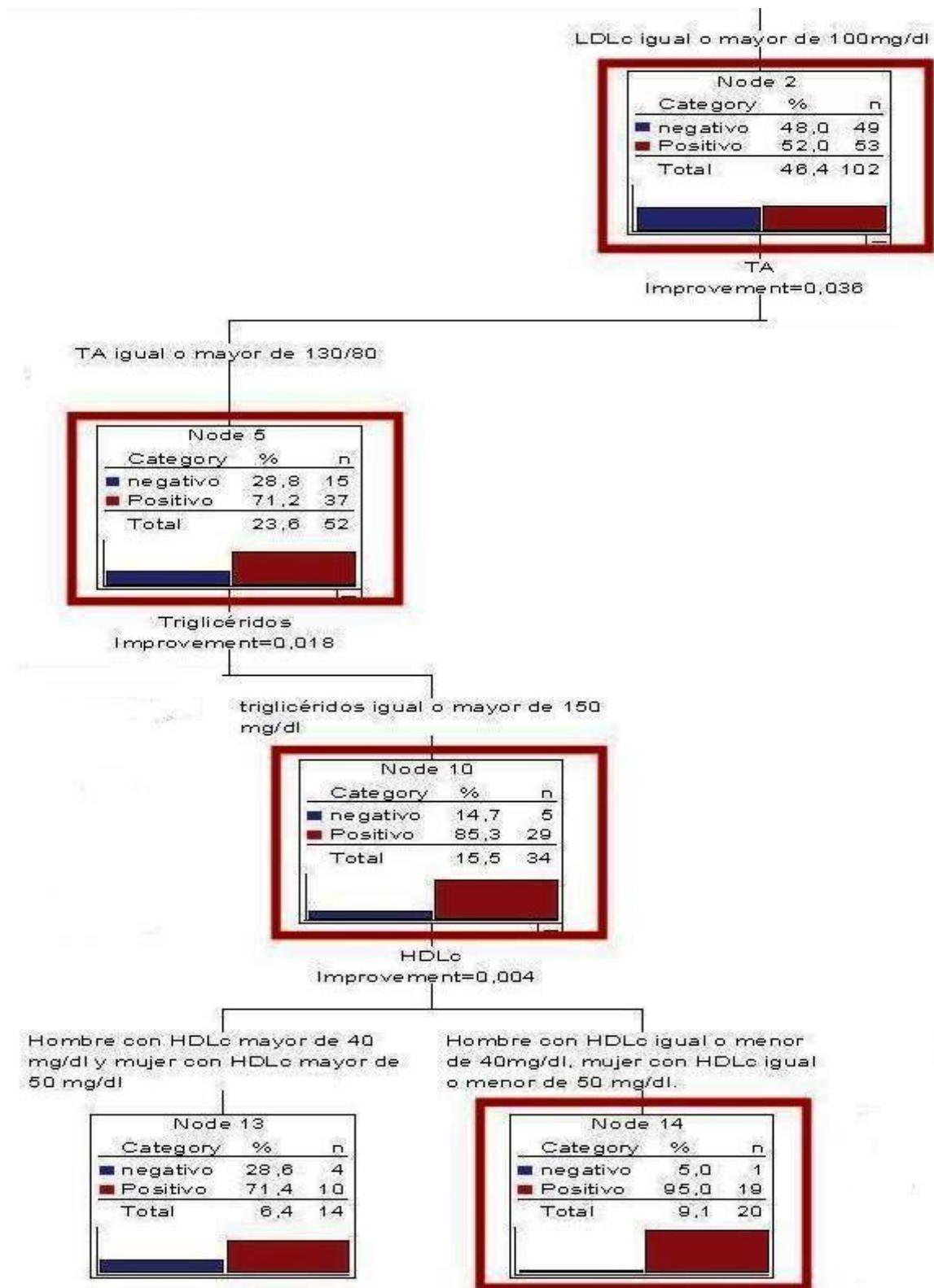


Figura 9. Árbol de clasificación: Recomendaciones ADA/ALAD. Versión ampliada 2.

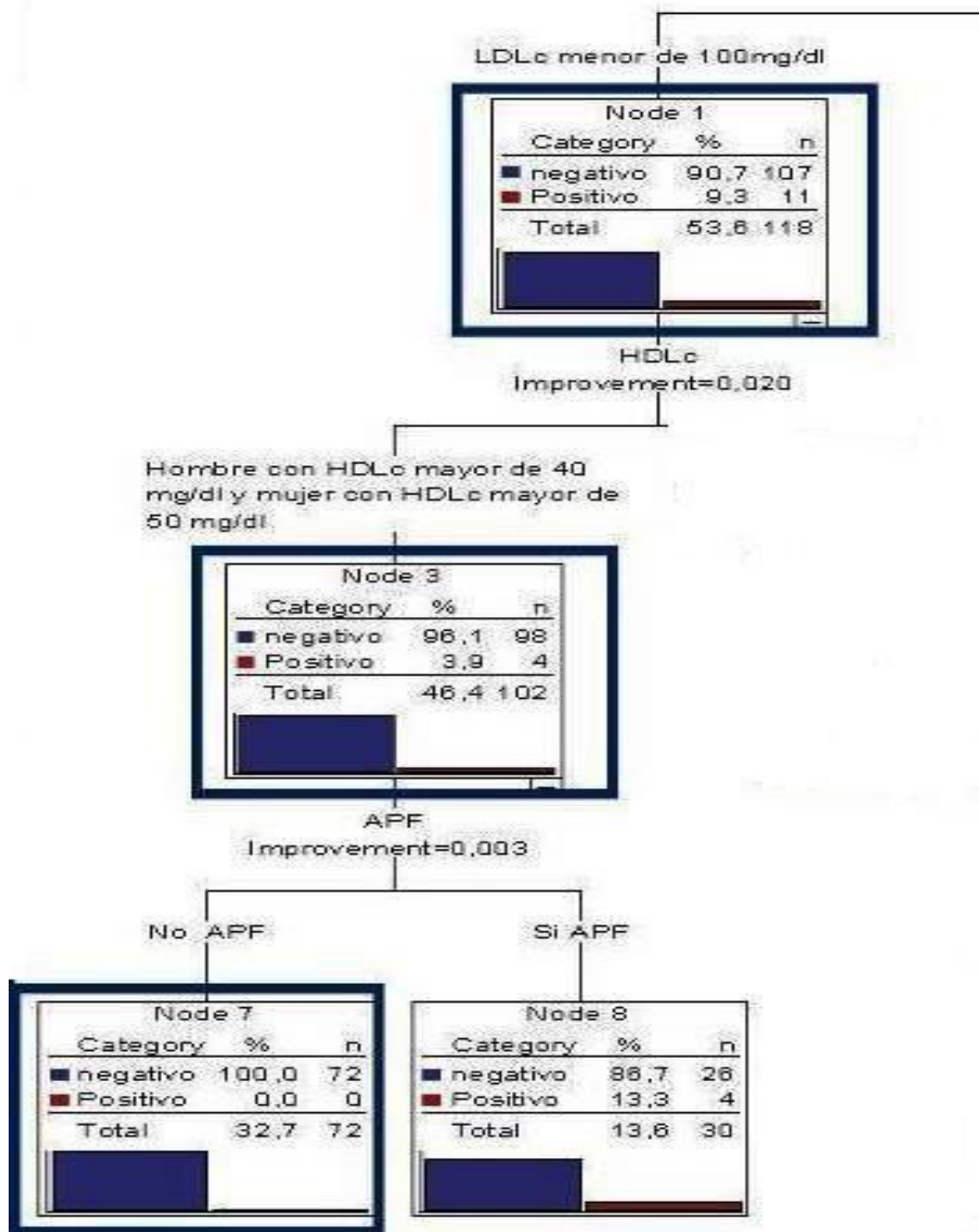


Figura 9. Árbol de clasificación: Recomendaciones ADA/ALAD. Versión ampliada 3.

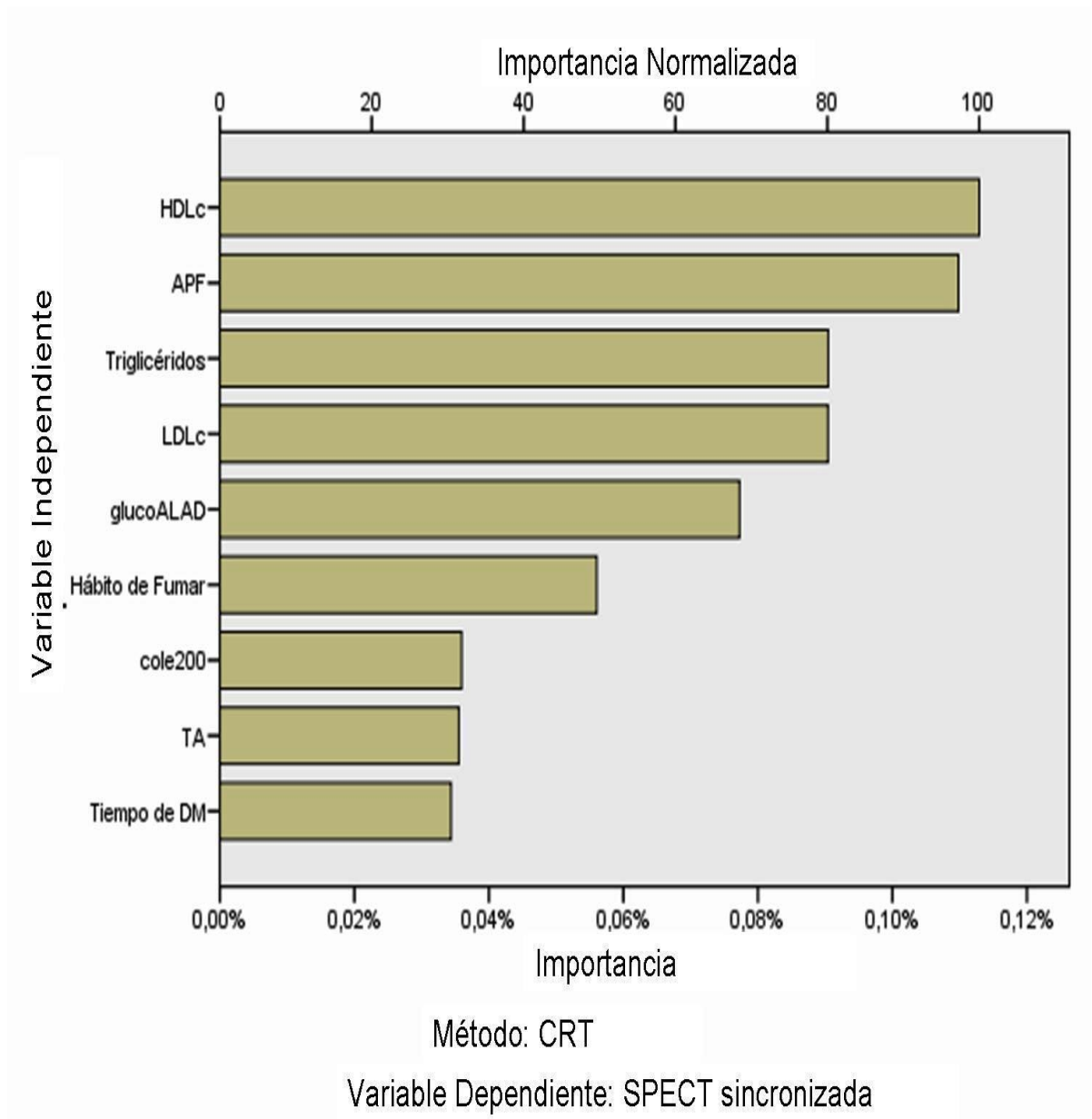


Gráfico 4. Importancia normalizada para las variables independientes incluidas en el árbol de clasificación: Recomendaciones *ADA/ALAD* (figura 9).

*HDLc: Lipoproteína de alta densidad; APF: Antecedentes patológico familiares de cardiopatía isquémica; LDLc: Lipoproteína de baja densidad; IMC: Índice de masa corporal, Col₂₀₀: colesterol ≥ 200 mg/dl; TA: Tensión arterial; Tiempo de DM: Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus, GlucoALAD: glucemia en ayuna $\geq 5,5$ mmol/L.

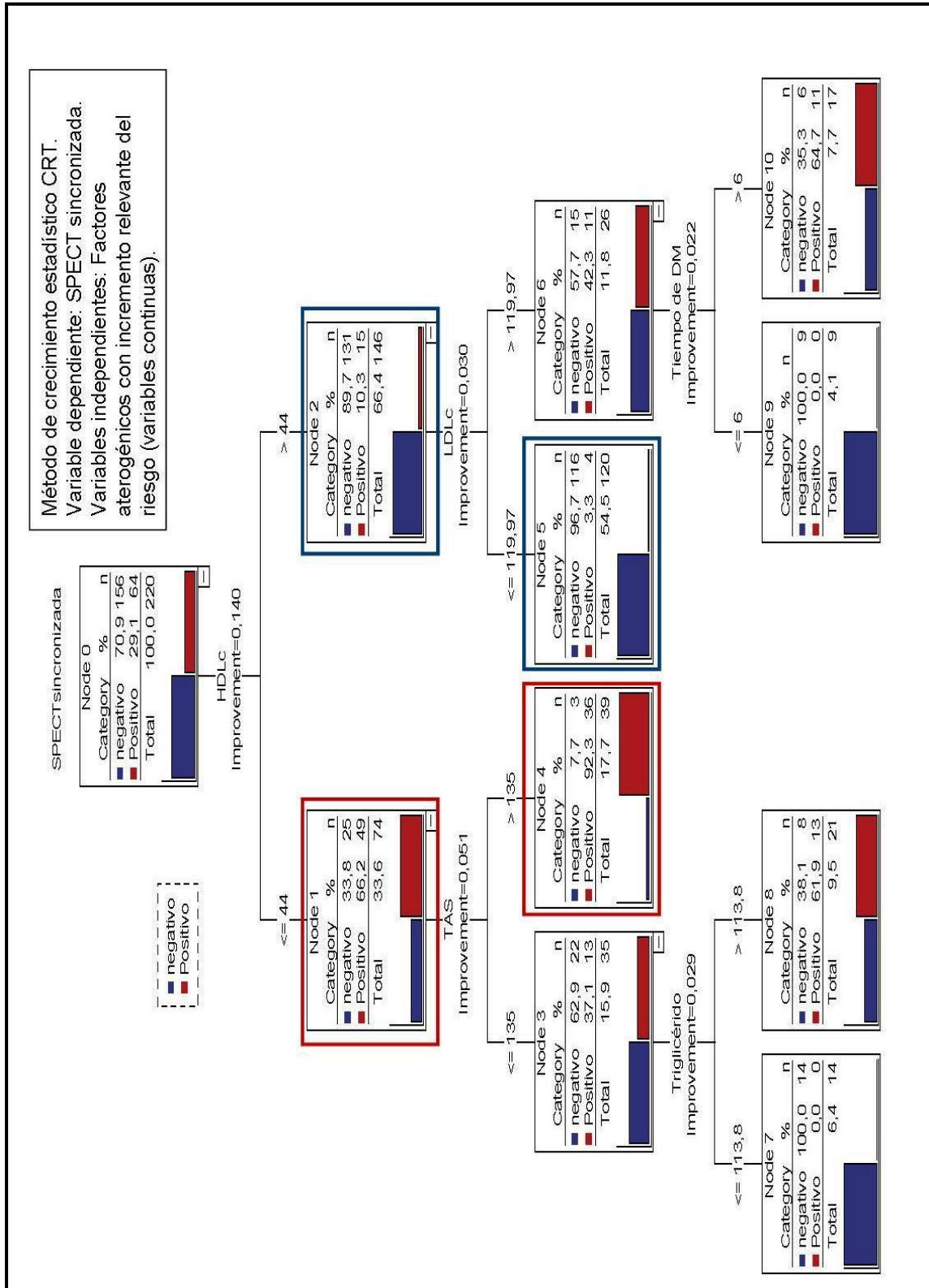


Figura 10. Árbol de clasificación: Puntos de corte predictores de isquemia en la población estudio.

*Variables expresadas en: HDLc (mg/dL); LDLc (mg/dL); Tensión Arterial Sistólica (mm de Hg); Tiempo de Diabetes (años); Triglicéridos (mg/dL).

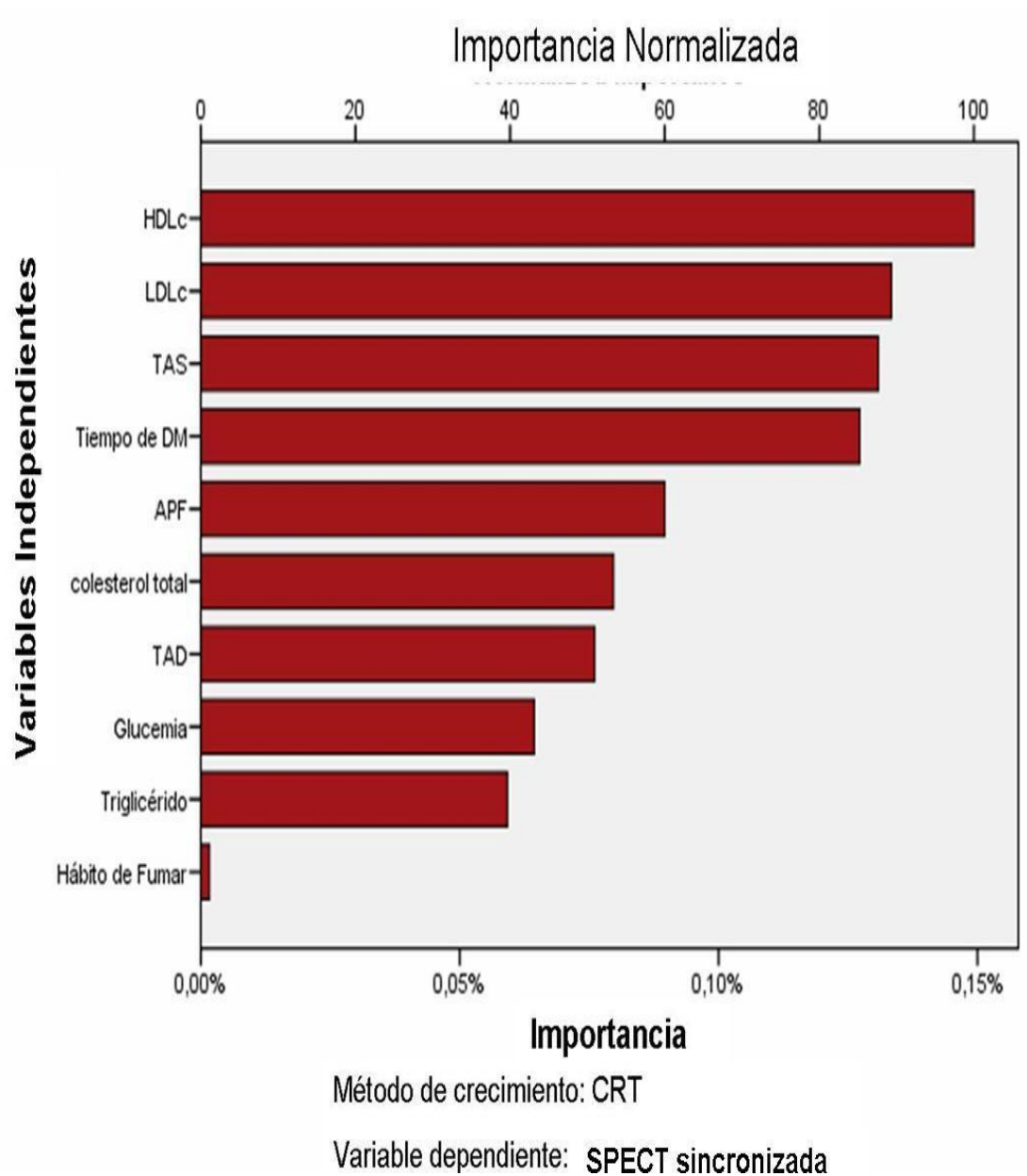


Gráfico 5. Importancia normalizada para las variables independientes incluidas en el árbol de clasificación: Puntos de corte predictores en la población estudio (figura 10).

* HDLc: Lipoproteína de alta densidad; APF: Antecedentes patológico familiares de cardiopatía isquémica; LDLc: Lipoproteína de baja densidad; IMC: Índice de masa corporal, TAD: Tensión arterial Diastólica; TAS: Tensión arterial Sistólica; Tiempo de DM: Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus.

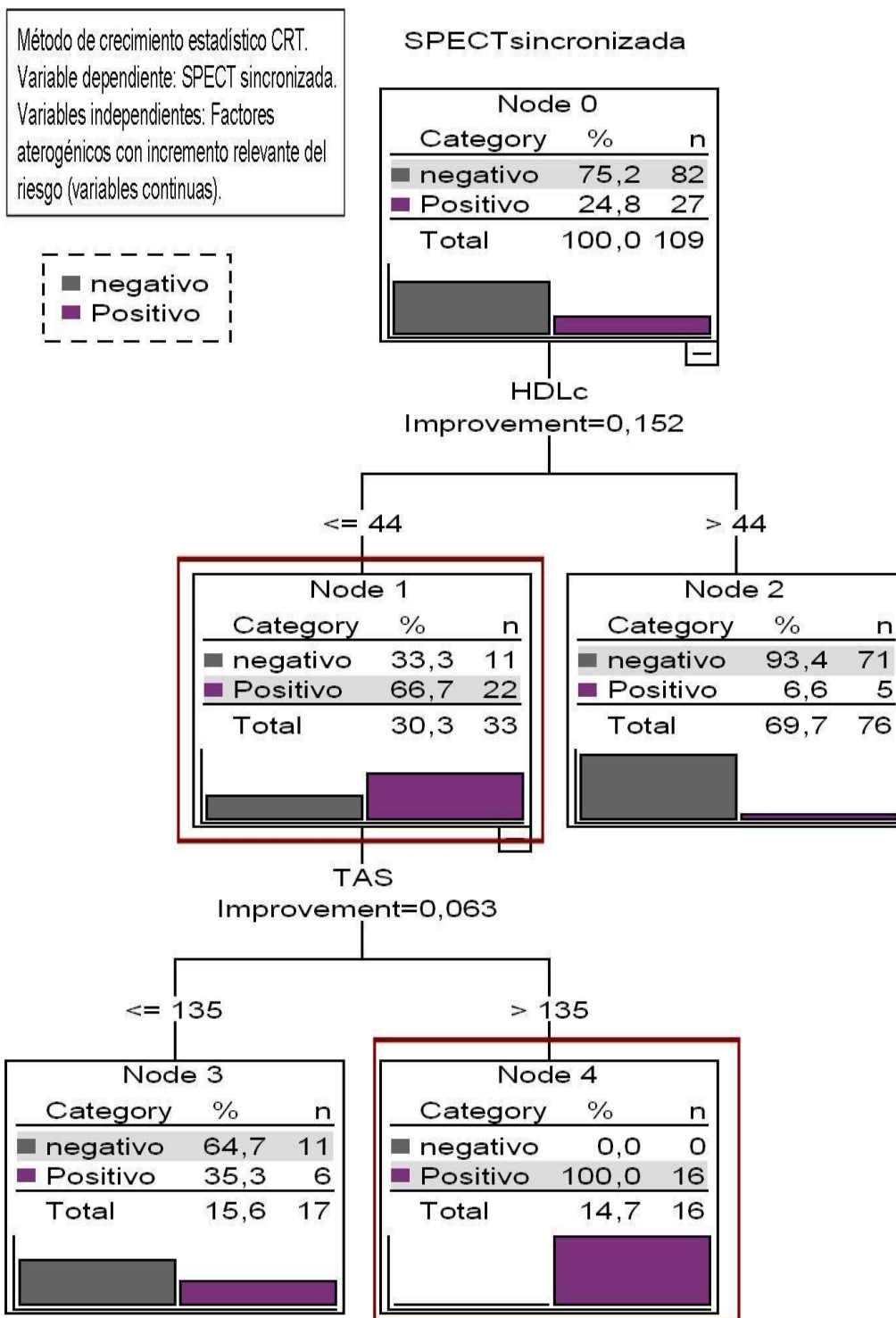
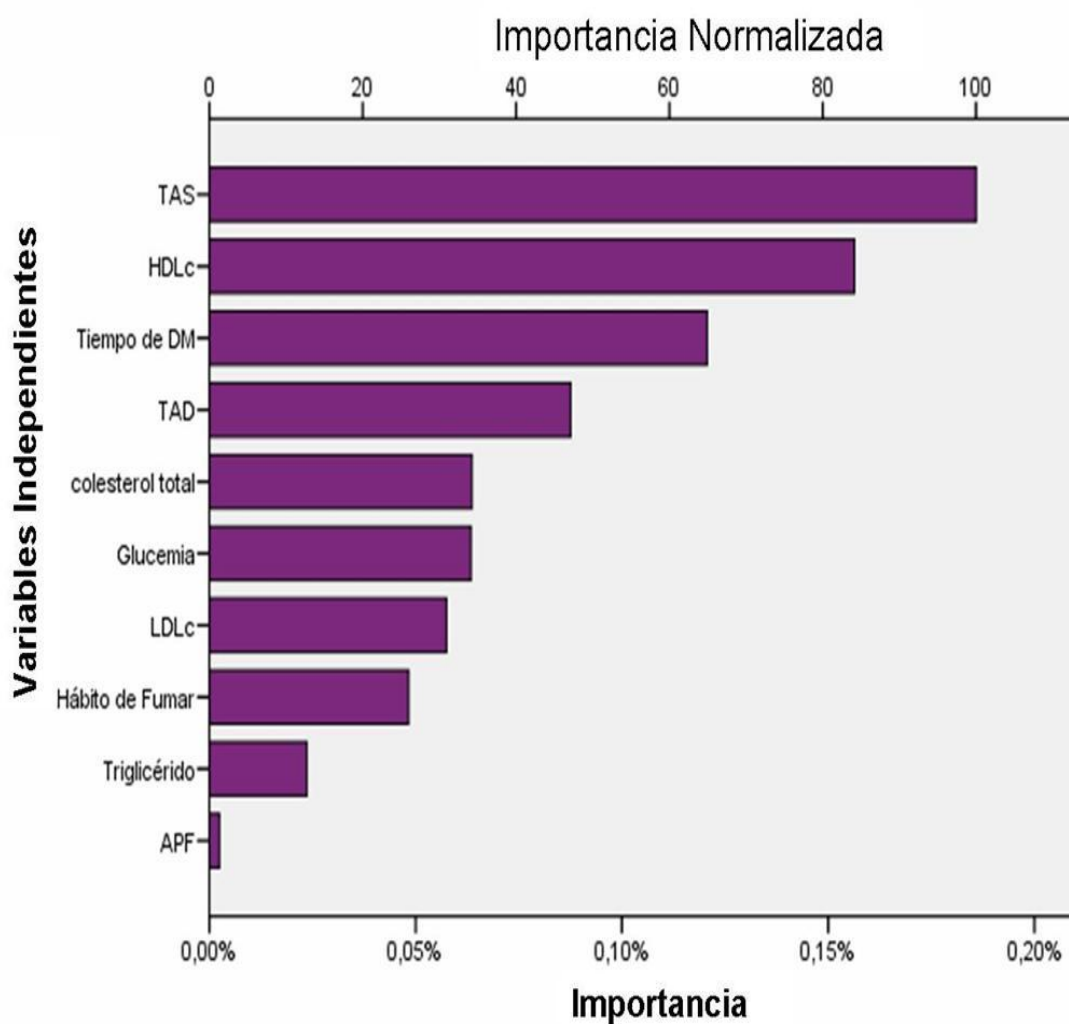


Figura 11. Árbol de clasificación para el sexo femenino.

*Variables expresadas en: HDLc (mg/dL); Tensión Arterial Sistólica (mm de Hg).



Método de crecimiento: CRT

Variable dependiente: **SPECT sincronizada**

Gráfico 6. Importancia normalizada para las variables independientes incluidas en el árbol de clasificación elaborado para el sexo femenino (figura 11).

* HDLc: Lipoproteína de alta densidad; APF: Antecedentes patológico familiares de cardiopatía isquémica; LDLc: Lipoproteína de baja densidad; IMC: Índice de masa corporal, TAD: Tensión arterial Diastólica; TAS: Tensión arterial Sistólica; Tiempo de DM: Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus.

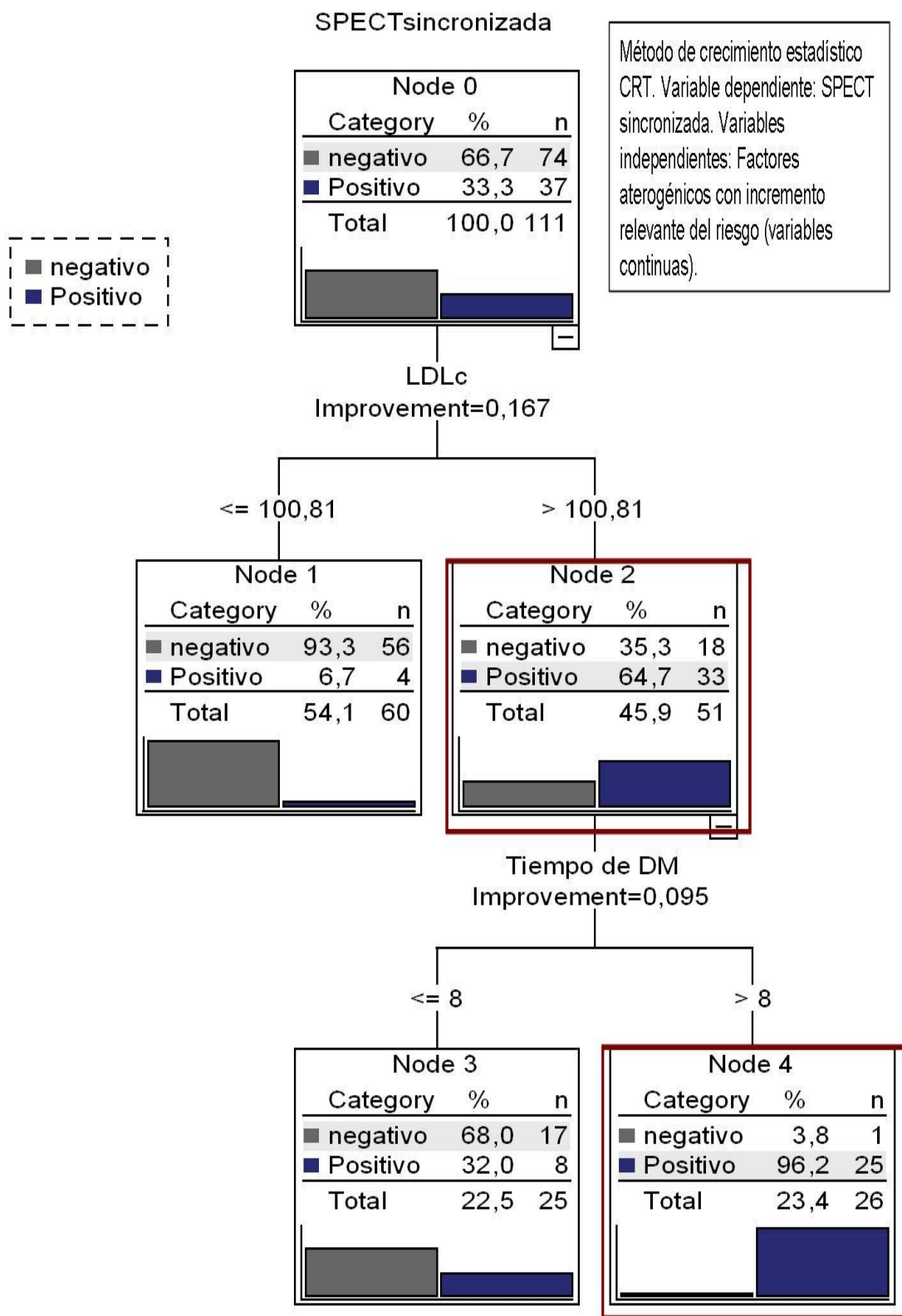


Figura 12. Árbol de clasificación para el sexo masculino.

*Variables expresadas en: LDLc (mg/dL); Tiempo de Diabetes mellitus(años).

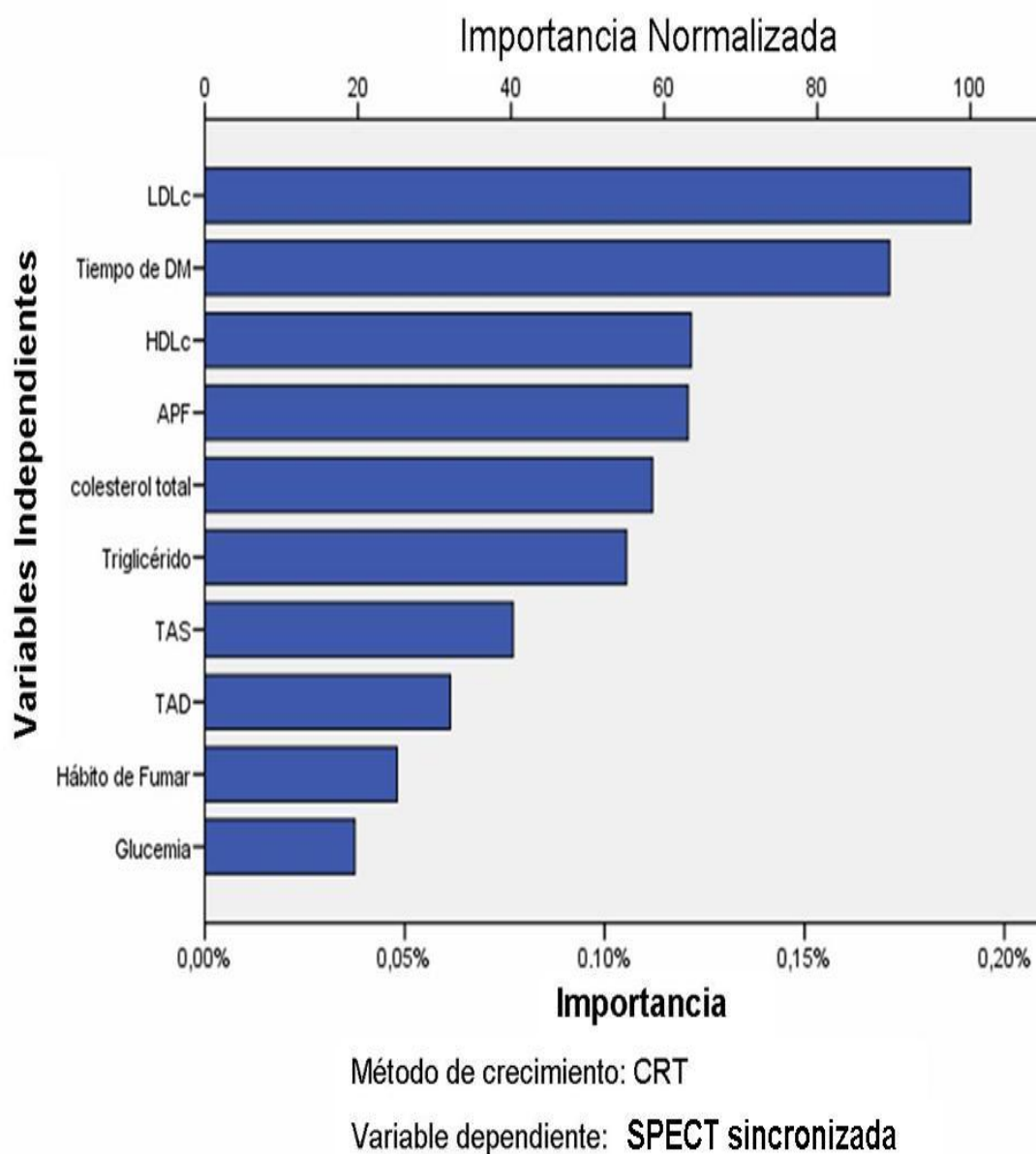


Gráfico 7. Importancia normalizada para las variables independientes incluidas en el árbol de clasificación elaborado para el sexo masculino (figura 12).

* HDLc: Lipoproteína de alta densidad; APF: Antecedentes patológico familiares de cardiopatía isquémica; LDLc: Lipoproteína de baja densidad; IMC: Índice de masa corporal, TAD: Tensión arterial Diastólica; TAS: Tensión arterial Sistólica; Tiempo de DM: Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus.

5. DISCUSIÓN

El diagnóstico de la enfermedad cardíaca isquémica silente es difícil. En el diabético tipo 2 la enfermedad coronaria con frecuencia es detectada en etapa avanzada por la ausencia de clínica llamativa. Es esencial para poder mejorar el pronóstico de estos pacientes, que se realice un diagnóstico y tratamiento precoz de la cardiopatía isquémica.

Investigaciones anteriores que utilizaron como método de pesquisa los estudios de perfusión miocárdica, han reportado en los pacientes diabéticos una prevalencia de isquemia silente que oscila entre 9% y 57% [7, 8, 34, 35, 45, 46, 64]. En el presente estudio se detectó mediante la *SPECT* sincronizada un 29,1% de isquemia miocárdica silente. Existió asociación entre los resultados de la *SPECT* sincronizada y los reportados por los estudios angiográficos, los cuales demostraron en el 27,3% de los pacientes, estenosis mayores del 50% en uno o varios vasos coronarios. Esto corrobora que la enfermedad cardíaca isquémica es frecuente en los diabéticos tipo 2, aún cuando no existen signos clínicos típicos de la enfermedad.

Uno de los estudios más conocidos en la actualidad, que relaciona la presencia de isquemia silente en diabéticos tipo 2 y la utilización de la *SPECT*, es el estudio DIAD (*Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects*). Se trató de una investigación prospectiva que publicó resultados parciales en los años 2004, 2007 y concluyó en el 2009 [7, 83, 84]. En el último reporte, el objetivo planteado fue evaluar si la realización rutinaria de *SPECT* en el diabético tipo 2 era útil y si la realización de esta, variaba los resultados de la evolución a complicaciones tales como muerte cardíaca e

Infarto agudo del miocardio. El estudio concluye que en la población estudiada existió bajo porcentaje de eventos cardíacos (0,6 por años) y que la realización de *SPECT* no redujo la posibilidad de eventos futuros en los diabéticos. Los resultados han originado opiniones diversas acerca de la utilidad de la *SPECT* en los diabéticos tipo 2 y contrastan con incontables estudios anteriores que demuestran la utilidad de la *SPECT* para detectar isquemia miocárdica en los diabéticos tipo 2 asintomáticos [7, 8, 34, 35, 44, 46, 64, 97]. Los propios autores del *DIAD* reconocen en su trabajo que la isquemia miocárdica silente es frecuente en el paciente diabético tipo 2 [7, 83], aconsejan un seguimiento cuidadoso de estos pacientes en la búsqueda de signos cardiovasculares y reconocen que las anomalías en la perfusión miocárdica se asociaron a un peor pronóstico en los diabéticos que ellos estudiaron [83, 84]. Entre las limitaciones más importantes que los autores se señalan están: Bajo porcentaje de eventos cardíacos evaluados en todo el estudio, lo que hace que la diferencias entre los grupos con o sin *SPECT* pudiera ser cuestionable desde el punto de vista estadístico. Los pacientes no fueron elegidos considerando el riesgo cardiovascular, por lo que se incluyeron pacientes con bajo riesgo y se fueron excluyendo los diabéticos que en el transcurso de la investigación sufrían eventos cardiovasculares o eran revascularizados, por lo que los diabéticos analizados al final, no fueron todos los que se incluyeron inicialmente [83, 84].

En la interpretación de los resultados del *DIAD* [86], se deben considerar varios aspectos: Se incluyeron pacientes que no tenían ninguna manifestación clínica cardiovascular con electrocardiograma basal normal, y se excluyeron todos los pacientes que por cualquier motivo se realizaran prueba de esfuerzo. Estos

criterios de entrada excluían precisamente a muchos de los pacientes quienes por razones clínicas podrían beneficiarse con una comprobación cardiaca (pacientes con riesgo intermedio, pacientes con resultados no concluyentes en electrocardiograma y la ergometría). “Podría decirse que, en el estudio DIAD se realizó un screening sobre otro previo, seleccionando pacientes de bajo riesgo” [86]. Por otra parte, los pacientes que suelen participar en ensayos clínicos por lo general son más cuidadosos para con su salud que las personas en general, en el DIAD los diabéticos incluidos tenían una hemoglobina glucosilada promedio de 7.1%, un tiempo de Diabetes medio 8,5 años, valores medios de LDLc, HDLc, tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica normales. Por último, se ha analizado que el estudio no se diseñó como un ensayo de tratamiento y no se asignó angiografía coronaria o cualquier plan del tratamiento específico para los pacientes con la SPECT anormales [86], lo cual contribuyó con los resultados obtenidos.

En la actualidad existen autores que consideran necesario una intervención más intensa y una terapia optima agresiva en los diabéticos tipo 2 asintomáticos con SPECT positiva [98]. Los resultados en el futuro de estudios de intervención en diabéticos tipo 2 con isquemia silente podrían esclarecer e igualar las opiniones diversas actuales.

En el presente trabajo, el porcentaje de casos detectados con isquemia miocárdica silente por electrocardiograma basal y prueba de esfuerzo fue inferior en relación con los diagnosticados mediante la SPECT sincronizada. Más del 80% de los casos con alteraciones inespecíficas en el electrocardiograma basal y/o resultados no concluyentes en la prueba electrocardiográfica de esfuerzo, tuvieron una SPECT sincronizada positiva. La

amplia experiencia acumulada sobre los estudios de perfusión miocárdica demuestra que su sensibilidad y especificidad para detectar la enfermedad cardíaca isquémica es claramente superior a la electrocardiografía convencional [44, 46, 52, 97, 98-105].

La *SPECT* sincronizada constituye una herramienta eficaz para predecir la enfermedad estenótica arterial coronaria y la severidad de las estenosis [42-48, 51, 52, 97, 100, 102]. Desde hace aproximadamente diez años esta técnica de imagen se ha implantado. Este método diagnóstico logra la valoración de la perfusión junto con la determinación de la función ventricular izquierda regional y global en un mismo examen. Permite una mejor identificación de los artefactos y del tejido blando. Posee mayor sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad multivaso en las arterias coronarias. Proporciona información para la valoración del riesgo de los pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida o sospechosa y ayuda en la valoración de la viabilidad del miocardio [44, 97, 100].

En el vigente estudio se confirmó la capacidad diagnóstica de la *SPECT* sincronizada para detectar isquemia miocárdica silente en el paciente diabético tipo 2. Se obtuvo un valor predictivo positivo satisfactorio, para una técnica diagnóstica (93,7%), sobre todo si consideramos que estamos evaluando pacientes totalmente asintomáticos. Más de la mitad de las coronariografías realizadas reportaron enfermedad multivasos, lo que confirma la severidad de las lesiones detectadas. Se evidenció asociación entre los resultados de la *SPECT* sincronizada y los estudios angiográficos, estos últimos constituyen la regla de oro en la actualidad para el diagnóstico de la enfermedad coronaria.

Existieron cuatro pacientes con resultados falsos positivos, cuyo denominador común fue la hipertensión arterial de más de diez años de evolución y un índice de masa corporal superior a 25 kg/m².

Es conocido que existen situaciones fisiológicas que son causas de hipoactividad regional y que deben tenerse en cuenta en la interpretación de las imágenes porque pueden ser causa de falsos positivos, las más frecuentes son la hipertrofia ventricular causada por hipertensión arterial, la atenuación mamaria, la atenuación diafragmática en individuos obesos y los bloqueos de rama izquierda. La evaluación mediante la *SPECT* sincronizada de la motilidad y el engrosamiento parietal sistólico permite diferenciar en la mayoría de los casos entre defecto de perfusión real y artefacto, lo cual ha permitido disminuir el número de resultados falsos positivos en relación con los estudios *SPECT* no sincronizados. En la actual investigación, los defectos ligeros que no se modificaban con el reposo en región inferior y anterior fueron interpretados como atenuaciones, siempre que el engrosamiento parietal y el movimiento fueran normales. Sin embargo es posible que algunas de estas causas fisiológicas de hipoactividad regional pudieran haber influido en los resultados.

Por otra parte, es ineludible recordar que la perfusión miocárdica es una evaluación funcional que permite valorar el lecho vascular en su totalidad, incluyendo el estado de la microcirculación, mientras que la angiografía es un estudio anatómico cuya única información es sobre las arterias epicárdicas. Existen causas de isquemia sin lesión epicárdica, entre ellas: consumo de cocaína, lesiones de la microcirculación en pacientes diabéticos o con enfermedades del colágeno y puentes musculares. Estas situaciones clínicas

ocasionan perfusiones positivas sin lesiones epicárdicas que obligan a contar el resultado de la perfusión miocárdica para el cálculo de las características operativas como «*falso positivo*» en sujetos que en realidad sí tienen riesgo coronario secundario a la enfermedad de base [100]. Los pacientes del actual estudio fueron diabéticos tipo 2 en los cuales es frecuente el daño en la microcirculación. Esto podría explicar los resultados e incluso permite cuestionar si estos, fueron realmente falsos positivos.

El estudio de perfusión miocárdica es una valoración de carácter funcional, ya que la fijación del radiotrazador al miocardio depende del flujo sanguíneo regional y de la integridad celular. Ello permite detectar defectos de perfusión provocados por la disminución del aporte sanguíneo en un determinado territorio correspondiente a un vaso estenótico inducido por el esfuerzo o la sobrecarga farmacológica. Permite además, observar en determinados casos, la perfusión en áreas de miocardio viable que, aunque correspondan a un vaso que puede estar totalmente ocluido, pueden haber estado recibiendo su perfusión y manteniendo su integridad celular a través de circulación colateral desarrollada en el transcurso del tiempo, lo que constituye parte del fundamento de los estudios de viabilidad. Todo lo anterior confirma el carácter funcional y complementario de esta exploración en relación con la información anatómica proporcionada por la coronariografía de contraste o por la angiotomografía computarizada (angio-TAC), por lo que deben ser considerados con cautela los datos de sensibilidad y especificidad obtenidos al comparar los resultados con estas dos técnicas [100].

Además de la variación en la función ventricular global entre esfuerzo y reposo, la valoración de la movilidad regional y sobre todo de la capacidad de

engrosamiento sistólico, han demostrado ser de gran interés. Gracias a la valoración de la movilidad regional mediante *SPECT* sincronizada se consigue una mejoría en la identificación de lesiones coronarias severas y extensas. La detección de alteraciones reversibles en la movilidad parietal presenta un alto valor predictivo positivo para estenosis severas, superiores al 80% [18]; siendo esta valoración de un extraordinario interés para la evaluación de la coronariopatía multivaso [106]. Toda esta información nos permite identificar a los pacientes con alto riesgo de accidentes cardiacos graves y tiene, por tanto, un gran valor pronóstico, proporcionando datos fundamentales para la toma de decisiones terapéuticas.

También hay otros posibles hallazgos en el estudio de perfusión miocárdica de gran interés, como la dilatación transitoria del ventrículo izquierdo, el aumento de la captación pulmonar, las alteraciones en la captación del ventrículo derecho, aspectos todos ellos que nunca hay que dejar de valorar, pues son indicadores de enfermedad cardiaca severa y extensa, así como de mal pronóstico [107, 108].

Exploraciones anteriores han demostrado que cuando hay angina estable, el uso de los resultados de los estudios de perfusión miocárdica para seleccionar a los pacientes que han de someterse a un cateterismo cardiaco conlleva a una considerable reducción de los costos, comparado con la realización de cateterismo directo, mientras que los resultados en cuanto a índice de accidentes cardiacos en el seguimiento (reinfarto y muerte cardiaca) son idénticos [109, 110].

Se ha demostrado una importante disminución de cateterismos innecesarios con resultados normales, con una reducción del costo de un 31% a un 50%,

para todos los niveles de riesgo previo [109, 110]. El estudio con isótopos radioactivos identifica, previamente a la revascularización, a los pacientes con miocardio viable que van a poder beneficiarse de esta, con una mejoría posterior clínica, funcional y pronóstica. Además revela a los enfermos sin miocardio viable que no deben someterse al riesgo y costo de una revascularización que será ineficaz y no cambiará su pronóstico, y que deben someterse a un tratamiento médico o a un transplante [100], según las circunstancias de cada caso.

Resumiendo, la *SPECT* sincronizada aporta simultáneamente la información sobre la extensión de la isquemia reversible, que es el mejor predictor del beneficio potencial de revascularizar a un paciente, así como el estado de la función ventricular, que va a condicionar su supervivencia. Es un método de alta sensibilidad, pero que debido a su precio no debe ser utilizado como método de pesquisa en la población en general, ni si quiera en todos los pacientes diabéticos tipo 2. La identificación de los factores mayores de riesgo aterogénico, el análisis de su capacidad predictiva y las consecuencias que estas observaciones tienen en lo relativo a la prevención, establece subpoblaciones de alto riesgo en las cuales existe un adecuado costo/beneficio que justifica el empleo de esta técnica diagnóstica.

FACTORES MAYORES DE RIESGO ATEROGÉNICOS

Los factores de riesgo cardiovascular son las características que posee el individuo, en general variables continuas, que se asocian de forma estadística con la prevalencia de la enfermedad coronaria o con la tasa de acontecimientos de la misma. Esta relación no excluye la existencia de la enfermedad en ausencia de esos factores, ni tampoco la falta de la misma en presencia de

ellos [22]. Algunos factores de riesgo (colesterolemia elevada) son también factores etiológicos, pero otros son situaciones que asocian distintas anomalías fisiopatológicas que conducirán a la enfermedad coronaria (obesidad).

EDAD Y SEXO

En la diabetes y en el envejecimiento coinciden una serie de factores que finalmente conducen a la disfunción endotelial. La suma de envejecimiento y diabetes nos plantea también la posibilidad de que el daño endotelial sea heterogéneo en los diferentes territorios vasculares [111].

La Asociación latinoamericana de Diabetes Mellitus establece como riesgo de enfermedades cardiovasculares a los pacientes con más de 45 años en el hombre y 55 años en la mujer, por su parte la Asociación Americana de Diabetes recomienda realizar electrocardiograma basal en los pacientes diabéticos de más de 35 años. Estas recomendaciones concuerdan con el resultado obtenido en la población estudiada. El límite exacto de una edad de riesgo no está establecido, conocemos que además de la edad intervienen otros factores en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, no obstante al parecer en la mayoría de las personas, con los años se incrementa la presencia de factores aterogénicos responsables del deterioro de la micro y la macro circulación cardiaca.

Al comparar la edad asociada al sexo según criterios de la *ALAD*, que determina como riesgo (Hombre >45 años, Mujer >55 años), el valor de odds ratio fue bajo y el intervalo de confianza no demostró asociación significativa entre el factor edad-sexo y los resultados de la *SPECT* sincronizada. Una explicación de estos hallazgos pudiera estar relacionada con el hecho de que la población de estudio estaba conformada por pacientes diabéticos tipo 2, donde

la edad de aparición de la enfermedad es similar en todos los pacientes. Por otra parte la media de la edad en los grupos con *SPECT* sincronizada positiva y negativa fue prácticamente igual. También ocurrió algo parecido con el sexo ya que aunque no fue con conocimiento de causa, la muestra incluía similar número de pacientes femeninos y masculinos. Esto podría interferir en el hecho de que la edad-sexo no fuera un factor distintivo de quienes tenían isquemia o no en el actual trabajo.

OBESIDAD

La asociación de Diabetes Mellitus tipo 2 y obesidad es frecuente. Al comparar los grupos según los resultados de la *SPECT* sincronizada y el IMC, el valor del riesgo estimado encontrado fue bajo (1,5) y el intervalo de confianza demostró un incremento no relevante cuando el IMC estaba igual o por encima de 25 kg/m².

Es imposible desvirtuar la importancia del factor de riesgo que constituye la obesidad en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Más de la mitad de los diabéticos tipo 2 que participaron en el estudio, tenían un índice de masa corporal igual o mayor de 25 kg/m². Se detectó isquemia miocárdica silente en el 33% de los pacientes con sobrepeso, el 43,8% de los obesos tipo I y el 50% de los obesos tipo II. Como puede observarse estos resultados demuestran un aumento en el porcentaje de pacientes con *SPECT* sincronizada positiva a medida que se incrementaba el peso. Los hallazgos del presente estudio sólo permiten afirmar que el IMC es un predictor de isquemia miocárdica silente, que mostró un valor de riesgo estimado (*odds ratio*) menor que otros factores mayores aterogénicos evaluados. La realización de investigaciones con poblaciones mayores será necesaria.

DIABETES MELLITUS

Glucemia en ayunas.

Un 43,1% de los pacientes que tuvieron glucemia mayor de 5,5 mmol/L mostraron una *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente, los diabéticos tipo 2 con cifras de glucemia en ayunas por encima de 5,5 mmol/L tuvieron tres veces más *SPECT* sincronizada positiva de isquemia que los pacientes cuyas cifras estaban por debajo de estos niveles, esto confirma la importancia que tiene el control glucémico en el paciente diabético tipo 2 para evitar complicaciones cardiovasculares.

En los últimos años, algunos estudios longitudinales han mostrado resultados contradictorios en relación con el control estricto de la glucemia en el paciente diabético [112-116]. El hecho de que la reducción de riesgo cardiovascular fuera menor a la prevista en los estudios *ACCORD*, *ADVANC* y *VADT*, así como en el reciente estudio longitudinal *Steno-2* para el manejo de múltiples factores de riesgo [116], sólo reafirmó el concepto de que el cuidado de la diabetes debe incluir el manejo de los riesgos vasculares y no sólo el de la hiperglucemia.

En el estudio *UKPDS* se hizo un seguimiento de diez años a pacientes recién diagnosticados con Diabetes tipo 2, encontrando que aquellos que tuvieron un control estricto de la glucosa redujeron en un 25% las complicaciones microvasculares, comparados con los que tuvieron un tratamiento convencional [117]. En un seguimiento nueve años después, el estudio *DCCT* [118], demostró un 42% de reducción de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes manejados de manera intensiva y un 57% de reducción en el riesgo para infarto agudo de miocardio sin fallecimiento, evento vascular cerebral,

enfermedades cardiovasculares o muerte en comparación con quienes habían estado anteriormente con tratamiento conservador. Los estándares para el cuidado médico en la Diabetes y las normas científicas para la prevención editadas por las organizaciones internacionales, abogan por el control de factores de riesgo independientes a la glucemia (a través del manejo de la presión arterial, uso de hipolipemiantes con estatinas, terapia preventiva con estatina, y las modificaciones en el estilo de vida) como la principal estrategia para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes [1].

Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus.

El tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus constituyó un riesgo que incrementó de forma relevante la presencia de isquemia miocárdica silente según resultados de la *SPECT* sincronizada. Un 42,9% de los pacientes diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular, con más de diez años de evolución de la enfermedad, tuvieron una *SPECT* sincronizada positiva.

Los resultados del estudio VERIFICA estimaron de manera muy precisa la tasa de acontecimientos coronarios a cinco años en los pacientes diabéticos, mediante la función adaptada de REGICOR para el cálculo del riesgo [30].

Otro ejemplo de la influencia del tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus es el estudio VADT [115]. Al analizar el resultado del estudio VADT se valoraron las enfermedades cardiovasculares y los eventos (infartos del miocardio, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca, y la amputación por isquemia) durante una mediana de 5,6 años de seguimiento. La incidencia de eventos y enfermedad cardiovascular entre los grupos con control glucémico común y el grupo con control glucémico intensivo, no fue significativa ($p=0,12$). En un

análisis posterior de ambos subgrupos, se encontró que el tiempo de evolución de la diabetes interactuó con la aleatorización, de tal manera que los pacientes con una diabetes de menos de 12 años de evolución se vieron beneficiados con el control intensivo, disminuyendo el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular; mientras que aquellos con una evolución mayor no mostraron diferencia significativa [115].

Los resultados de la presente investigación concuerdan con los estudios antes mencionados; la isquemia miocárdica silente se incrementó significativamente en el grupo de más de diez años de evolución. Es evidente que existen múltiples mecanismos para el desarrollo de la enfermedad vascular en el paciente diabético. A grandes rasgos, estos factores pueden dividirse en dos grandes grupos: los que se deben al efecto de otros factores de riesgo asociados habitualmente a la enfermedad diabética (hipercolesterolemia, hipertensión, envejecimiento) y los debidos a mecanismos fisiopatológicos de la propia enfermedad. Por ello sería recomendable, que en prevención primaria los pacientes diabéticos, a pesar de su mayor riesgo y del tiempo de evolución de la diabetes, se tratasen de forma individualizada a partir de una estimación precisa de su riesgo.

DISLIPIDEMIA

El lipidograma constituye un examen prácticamente rutinario en el paciente diabético y aunque está bien identificado el patrón aterogénico de la Diabetes Mellitus tipo 2, en la que los niveles de triglicéridos se elevan y los del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad se encuentran por debajo del rango de referencia considerado como normal, el comportamiento de los

lípidos en sangre podría orientar al médico especialista y sugerir la realización de estudios más sensibles en la búsqueda de cardiopatía isquémica silente.

En la población estudiada la mitad de los pacientes con cifras de colesterol ≥ 200 mg/dL mostraron una *SPECT* sincronizada positiva; el porcentaje de diabéticos con isquemia miocárdica silente se incrementó de manera relevante en los pacientes que mostraron estas cifras. De la misma forma, el 42,6% de los diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular con niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL mostraron una *SPECT* sincronizada positiva. El incremento del riesgo fue relevante cuando esta condición estuvo presente y mostró un valor ligeramente superior al valor de riesgo estimado obtenido por el colesterol total. Estudios previos demuestran que en la población general resulta un factor aterogénico mucho más importante el aumento de colesterol que el de triglicéridos, hasta tal punto que no está unánimemente reconocida la hipertrigliceridemia como factor de riesgo coronario [119, 120]. Sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes diabéticos y muy especialmente en mujeres, la hipertrigliceridemia es un factor aterogénico de importancia [119], lo que demuestra que este grupo de pacientes requieren un análisis aparte.

Múltiples estudios han evidenciado que el tratamiento con estatinas y fibrato tiene un efecto beneficioso sobre la enfermedad coronaria isquémica, dichas drogas tienen el efecto de disminuir el colesterol y los niveles de LDLc, sin embargo además tienen un efecto probado de incrementar los niveles de la HDLc lo cual también es muy importante en la regresión de la aterosclerosis [120].

El análisis de las cifras de lípidos en sangre en el actual estudio demostró que los pacientes con *SPECT* sincronizada positiva, tuvieron valores de HDLc

significativamente menores, en tanto que los valores de LDLc y triglicéridos fueron significativamente mayores en estos pacientes. El 100% de los diabéticos tipo 2 con HDLc ≥ 60 mg/dL tuvieron resultados negativos en la *SPECT* sincronizada. Estos resultados concuerdan con los publicados con anterioridad por otros investigadores [46, 52, 121,122].

Varios autores han reportado niveles bajo de HDLc en el paciente diabético [46, 52, 119], incluso se ha propuesto la HDLc como un marcador independiente de aterosclerosis e isquemia miocárdica [52, 119, 122]. Katzel y colaboradores encontraron niveles reducidos de HDLc y niveles elevados de lipasa hepática, en un estudio realizado en hombres de edad avanzada con obesidad abdominal e isquemia miocárdica silente [122]. Otros investigadores han encontrado diferencia significativa de los valores de HDLc entre los pacientes diabéticos con isquemia silente y los que no la tenían [123] y han demostrado que las lipoproteínas de alta densidad pueden ser un predictor independiente de enfermedad cardíaca isquémica [119, 124].

A pesar de reducir el colesterol LDL a niveles muy bajos, diversos estudios demuestran que persiste un riesgo cardiovascular residual si coexisten bajos niveles de colesterol HDLc. Sin embargo, estos estudios al ser descriptivos no pueden asegurar que al elevar las concentraciones plasmáticas de HDLc este riesgo disminuiría. Por este motivo se realizó el estudio *BIP (Bezafibrate Infarction Prevention Trial)*; en este, el análisis multivariable demostró que el beneficio de incrementar el HDLc fue mayor en pacientes con un LDLc basal < 129 mg/dL (29% reducción del riesgo por cada 5 mg/dL de incremento del HDLc, $p < 0.02$) seguido por aquellos con LDLc entre 130-159 mg/dL (13% reducción del riesgo por cada 5 mg/dL de incremento del HDLc, $p < 0.03$),

siendo no significativa ($p > 0.05$) si el LDLc basal partía de valores superiores a 160 mg/dL. Los autores concluyen que el beneficio clínico de la modificación del HDLc está inversamente asociado con los niveles de LDLc [125].

Dos procesos son imprescindibles en el inicio y complicación de la placa: la disfunción endotelial y la acumulación de lípidos modificados por la oxidación. Todos los factores de riesgo conocidos alteran de forma precoz la función endotelial y favorecen cambios patológicos de su permeabilidad, vasomoción y quimiotaxis. Sea cual sea el determinante principal de la enfermedad aterosclerótica es siempre imprescindible la presencia de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) para su migración a la íntima arterial y para el crecimiento y complicación de la placa. En sujetos con hipocolesterolemia es muy difícil el desarrollo de la aterosclerosis, aún en presencia de otros factores de riesgo. De ahí el interés creciente en el control de la colesterolemia en cualquier actuación de prevención cardiovascular.

En el actual estudio un 52 % de los pacientes con niveles de LDLc ≥ 100 mg/dL mostraron una *SPECT* sincronizada positiva de isquemia silente, en contraste con sólo un 9,3% en el grupo cuyos niveles de LDLc estaban por debajo de esta cifra. Estos resultados coinciden con la mayoría de los estudios hasta la fecha [120, 125-127].

Desde hace muchos años la LDLc es considerada el marcador principal lipídico para el cálculo de la estimación del riesgo cardiovascular en el paciente diabético tipo 2. Un mismo nivel de LDL colesterol elevado triplica el riesgo cardiovascular del diabético en comparación con el no diabético [125, 126].

Recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis de 14 investigaciones aleatorizadas de terapia con estatinas. Los resultados mostraron que la disminución de 1 mmol/L del LDLc reduce el riesgo de eventos vasculares mayores (definido como el criterio de valoración compuesto de infarto de miocardio o muerte coronaria, ictus o revascularización coronaria), en aproximadamente un quinto en los pacientes de alto riesgo, con independencia del perfil lipídico inicial o de otras características. Entre todos los participantes con Diabetes Mellitus, la reducción proporcional de eventos vasculares mayores por mmol/L de disminución del LDLc fue similar, con independencia de la historia de enfermedad vascular, sexo, edad, hipertensión tratada, índice de masa corporal, presión sistólica o diastólica, tabaquismo y tasa de filtración glomerular [127]. Todo lo anterior asevera la importancia de un tratamiento intensivo de la dislipidemia en el diabético tipo 2 para evitar el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y concuerda con nuestros resultados, los cuales revelaron que la isquemia miocárdica silente es más frecuente en aquellos pacientes diabéticos con cifras de LDLc por encima de las recomendadas por las asociaciones internacionales.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El estudio de Framingham y otros estudios epidemiológicos demostraron que la presión arterial sistólica y la diastólica tienen una asociación continua, independiente, gradual y positiva con los parámetros de evolución cardiovascular [128]. Incluso los valores de presión arterial normales-altos se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular [129].

A la vista de estos estudios, el séptimo informe elaboró una nueva clasificación de la presión arterial para los adultos de edad ≥ 18 años [90], que incluyó una

nueva categoría denominada pre-hipertensión, puesto que estos individuos presentan un aumento del riesgo de progresión a hipertensión y muestran un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

En el actual trabajo encontramos que la media de los valores de la tensión arterial sistólica y diastólica, determinadas previamente a la realización de los estudios de perfusión, fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con *SPECT* sincronizada positiva de isquemia; existió asociación significativa entre las cifras de tensión arterial y los resultados positivos de la *SPECT* sincronizada.

El 76,3% de los diabéticos tipo 2 estudiados eran hipertensos. Estos pacientes y aquellos diabéticos con cifras de tensión arterial $\geq 130/80$ mm Hg tuvieron mayor porcentaje de isquemia miocárdica silente. Ambas condiciones incrementaron de forma relevante el riesgo para *SPECT* sincronizada positiva.

Esto demuestra que la hipertensión arterial concomita con frecuencia con la Diabetes Mellitus, sobre todo, con la diabetes no-insulina-dependiente y que exacerba las complicaciones del paciente diabético. En un estudio reciente los autores reportaron un 35% de isquemia silente en pacientes hipertensos empleando la prueba de ejercicio como método de pesquisa y expresaron el valor pronóstico de la isquemia silente en dichos pacientes [130]. Lubaszewski y colaboradores encontraron que la isquemia silente fue más frecuente en los pacientes diabéticos e hipertensos, que en los pacientes que sólo tenían hipertensión (29.3% contra 12.5%, $P < 0.05$) [131]. Publicaciones anteriores del presente grupo de investigación, reportaron un elevado porcentaje de

hipertensos en los pacientes diabéticos tipo 2 con isquemia miocárdica silente detectada mediante *SPECT* sincronizada [46, 52, 97].

Es un hecho, que la presencia concomitante de Diabetes Mellitus e hipertensión arterial daña significativamente la función miocárdica a través de un efecto negativo directo en las células cardíacas y la microvasculatura coronaria, además de causar una precipitación del desarrollo de la aterosclerosis de las arterias coronarias mayores.

HÁBITO DE FUMAR

El estudio de Framingham y el estudio cardiovascular de Albany demostraron que los fumadores presentaban un aumento del riesgo de infarto de miocardio o muerte súbita [14, 132]. Además, el riesgo estaba relacionado con el número de cigarrillos consumidos al día, y los exfumadores tenían una morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular similar a la de los individuos que nunca habían fumado [132]. Estos resultados fueron confirmados por otros estudios epidemiológicos [22, 29, 133], y ello situó el tabaquismo como una cuestión de alta prioridad en los programas de prevención.

En el trabajo actual también se confirmaron los resultados del estudio de Framingham respecto al hábito de fumar: la mitad de los pacientes fumadores, mostraron isquemia miocárdica silente. Los pacientes fumadores tuvieron algo más del doble de *SPECT* sincronizada positivas que los no fumadores. El intervalo de confianza demostró diferencia significativa entre el grupo con hábito de fumar y los no fumadores.

Incontables reportes muestran que los fumadores tienen más riesgo de ataque cardíaco que los individuos no fumadores [14, 22, 68, 132, 133]. Las personas

fumadoras que sufren un infarto del miocardio tienen mayor probabilidad de morir, y de morir de repente (dentro de una hora) que los no fumadores. La nicotina y el monóxido de carbono presente en el humo del tabaco reducen la cantidad de oxígeno en la sangre. Ellos también producen daño en las paredes de los vasos sanguíneos, favoreciendo los depósitos de plaquetas y formación de placas de ateroma. El tabaco también reduce los niveles de HDLc, favorece el desarrollo de la enfermedad vascular periférica, eleva la tensión arterial, altera el ritmo cardíaco, todo esto refuerza el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La exposición constante al humo del cigarro o tabaco en personas no fumadoras (fumadores pasivos) incrementa igualmente el riesgo de enfermedad del corazón [68].

SEDENTARISMO

Diversos estudios epidemiológicos han confirmado la relación entre el sedentarismo y la enfermedad cardiovascular [22, 134, 135]. La comparación cruzada entre la realización de actividad física y los resultados de la *SPECT* sincronizada demostró mayor porcentaje de *SPECT* sincronizada positiva en los pacientes sedentarios. No obstante, el incremento del riesgo estimado no fue relevante en relación con los pacientes que dijeron realizar algún tipo de actividad física.

Sin embargo, al evaluar la intensidad del ejercicio que se ejecutaba, se observó que los diabéticos tipo 2 que practicaban una actividad física moderada a intensa sólo mostraron un 7% de *SPECT* sincronizada positiva. Estos resultados demuestran la importancia que tiene la realización conciente y sistemática del ejercicio físico como prevención cardiovascular. No es suficiente mantenerse activo en las tareas rutinarias, es necesario planificar

una actividad física de moderada a intensa, según lo permita la salud del paciente y previamente coordinada con el médico de asistencia, en la que se realicen ejercicios físicos sistemáticos como mínimo 3 veces por semana por una duración de más de 30 minutos, si se quiere lograr una disminución del riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

En la población total seleccionada existió un alto porcentaje de sedentarismo y un elevado porcentaje de isquemia miocárdica silente. Otros estudios realizados en Cuba, también han mostrado un alto porcentaje de sedentarismo en los pacientes con enfermedad cardiovascular [136]. Coincidimos con otros autores en que la recomendación de realizar ejercicio físico debe ser un elemento importante de las políticas preventivas en los adultos [137], los ancianos [138] y los niños [139].

La práctica regular de ejercicio físico a una intensidad moderada induce una serie de adaptaciones que producen beneficios para la salud. Diferentes estudios han mostrado una relación inversa entre ejercicio habitual y riesgo de enfermedad coronaria, eventos cardíacos y muerte. El ejercicio mejora el perfil lipídico y el control de la glucemia, reduce o previene la hipertensión arterial, la obesidad y el estrés, mejora la forma física y aumenta la longevidad. Sin embargo, la mayoría de las evidencias de sus beneficios se extraen de estudios observacionales, y aunque el consumo máximo de oxígeno y el tiempo de ejercicio durante la prueba de esfuerzo son potentes predictores de mortalidad, no hay acuerdo en la cantidad y la intensidad de la actividad física necesaria en prevención primaria y secundaria [140].

Actividad física y ejercicio no son términos intercambiables, aunque con cierta frecuencia se usen de manera indistinta e incluso se utilice como sinónimos

ejercicio físico y deporte. Actividad física es cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que tiene como resultado un gasto de energía. Ejercicio físico es un concepto diferente, ya que es un tipo de actividad física planificada, estructurada y repetitiva que tiene como finalidad el mantenimiento o la mejora de uno o más componentes de la forma física [140]. Factores determinantes en la utilización de los sustratos energéticos son la intensidad del ejercicio (a mayor intensidad, mayor contribución de los hidratos de carbono a la producción de energía), la duración (a mayor duración, mayor contribución de las grasas), la cantidad de hidratos de carbono previa al ejercicio y el estado físico.

El balance entre riesgos y beneficios de la práctica de actividad física es claramente favorable a los beneficios, sobre todo cuando la práctica es regular, aunque es evidente que hay un umbral de gasto energético mínimo para disminuir el riesgo cardiovascular. Las actividades físicas de moderada a alta intensidad con un consumo $\geq 1\ 000$ kcal/semana son las que muestran mayor beneficio [140].

HERENCIA

Antecedentes Patológicos Familiares de Cardiopatía Isquémica.

Los individuos cuyos padres, hermanos o abuelos han padecido enfermedad coronaria antes de los 55 años en los varones y de 65 años en las mujeres, tienen aumentado su riesgo personal de enfermedad coronaria, tanto más cuanto más precoz fuera el antecedente familiar y cuanto más número de miembros fueran afectados. Esto hace que sea importante la labor de prevención temprana en los descendientes de pacientes con enfermedad coronaria [68].

En la vigente investigación el 50,6% de los pacientes con antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica (APF) tenían isquemia miocárdica silente. Existió incremento relevante del riesgo para *SPECT* sincronizada positiva en aquellos diabéticos tipo 2 cuyos familiares habían tenido diagnóstico temprano de enfermedad cardíaca isquémica.

Los antecedentes patológicos familiares han sido una condición pobremente estudiada y los resultados de su relación con la isquemia miocárdica silente en ocasiones han sido contradictorios. Algunos estudios recientes no encuentran relación alguna o por lo menos de relevancia entre los antecedentes patológicos y la enfermedad cardíaca isquémica silente, no obstante se tratan de estudios donde el objetivo principal ha sido determinar prevalencia de isquemia silente en una población y se desconoce cómo ha sido tomado el dato de la herencia con exactitud [123].

Múltiples estudios han mostrado una asociación significativa de los antecedentes familiares y la presencia de isquemia silente, desde hace muchos años [22, 46, 64, 68]. Janand-Delenne, encontró una alta prevalencia de isquemia silente en hombres con diabetes tipo 2; en este estudio los antecedentes patológicos familiares de cardiopatía presentaron asociación significativa con la presencia de isquemia miocárdica silente [64]. Estos últimos resultados concuerdan con los nuestros, donde consideramos como antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica, no sólo a los padres del individuo, sino a los abuelos maternos y paternos según está establecido por la Asociación Americana del Corazón, quizás de ahí la diferencia con otras investigaciones [68].

Está claro que algunas familias tienen una condición genética para tener elevados niveles de lípidos en sangre, tensión arterial alta ó diabetes. El estilo de vida de una familia también puede que contribuya al riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, los miembros familiares pueden ser sobrepeso, físicamente, inactivo, fumar o comer las cantidades grandes de comidas con alto contenido de colesterol y grasa saturadas. La mayoría de las personas con una historia familiar de enfermedad cardiovascular tiene por lo menos algún otro factor de riesgo aterogénico [68].

ESTIMACIÓN DEL RIESGO (ODDS RATIO)

Existen diferentes procedimientos para cuantificar la importancia de la asociación. En estadística la odds ratio (OR), término en inglés de traducción discutida como oportunidad relativa o razón de ventaja, es el cociente entre la probabilidad de que un evento suceda y la probabilidad de que no suceda. Es una medida de tamaño de efecto, que constituye una forma de cuantificar la asociación entre dos variables dicotómicas [95].

Así, un odds ratio es igual a 5 indica que 5 personas sufrirán el suceso frente a 1 que no lo hará. De igual manera un $OR=5$ se puede interpretar como que un efecto dado aparece ante la presencia de otra variable 5 veces más que si esta variable no está presente. Un $OR = 1$, significa que la cantidad de veces que el evento ocurre ante la presencia de otra variable, versus las veces que ocurre en ausencia de esa variable, es $1=1$. Lo que es lo mismo que decir que aparecerá tantas veces cuando la variable esté presente como cuando la variable no se presente [95].

El análisis individual de los factores mayores de riesgo aterogénico reportó a la LDLc ≥ 100 mg/dL como la variable de mayor valor de riesgo estimado (odds ratio=5). Los pacientes con esta condición mostraron cinco veces más *SPECT* sincronizadas positivas que los pacientes que no tenían esta categoría. Siguieron por orden la HDLc (hombre ≤ 40 mg/dL, mujer ≤ 50 mg/dL), los antecedentes patológicos familiares prematuros de cardiopatía isquémica y la glucemia en ayunas $\geq 5,5$ mmol/L quienes triplicaron el riesgo. Los pacientes fumadores, con triglicéridos ≥ 150 mg/dL, con cifras de tensión arterial $\geq 130/80$ mm Hg y colesterol total ≥ 200 mg/dL duplicaron el riesgo.

Estos resultados concuerdan con numerosos estudios realizados por otros investigadores. Desde hace varias décadas se comprobó que las lipoproteínas de baja densidad (LDLc), son las principales lipoproteínas de transporte de colesterol en la sangre y presenta una asociación directa con la enfermedad cardiovascular [141]. Además, la concentración de colesterol de las LDL en los adultos jóvenes predice la aparición de enfermedad cardiovascular en una fase posterior de la vida [142], lo cual respalda la idea de que se debe considerar la relación entre el LDLc y la aparición de enfermedad cardiovascular como un proceso continuo que se inicia en una etapa temprana. Las directrices actuales identifican el LDLc como el objetivo principal del tratamiento de la hipercolesterolemia [22, 91, 92]. En diversos ensayos clínicos se ha demostrado la eficacia de los tratamientos destinados a reducir el LDLc para obtener una disminución de la tasa de episodios de enfermedad cardiovascular y la mortalidad [91, 92].

Por otra parte, desde la publicación de los resultados del estudio Framingham, el colesterol de las HDL fue aceptado como un factor importante relacionado

con la aterosclerosis. Se calcula que un aumento de 1 mg/dL en la concentración de HDLc, se asocia a una disminución del riesgo coronario de un 2% en los varones y un 3% en las mujeres [143]. Es por ello, que el aumento de las concentraciones de HDLc ha pasado a ser una posible estrategia terapéutica para reducir la tasa de incidencia de enfermedad cardiovascular [144].

El tercer factor con mayor riesgo estimado (*odds ratio*) para la cohorte *SPECT* sincronizada positiva, fueron los antecedentes patológicos familiares prematuros de cardiopatía isquémica. En la actualidad numerosos estudios han demostrado el papel de la herencia como factor predisponente para padecer enfermedad cardiovascular [22, 46, 52, 64, 68].

La cifra de glucemia en ayunas $\geq 5,5$ mmol/L constituyó otro de los factores que triplicó el riesgo estimado para *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente. Se cree que la reducción de las cifras de glucemias por debajo de los niveles diagnósticos de Diabetes Mellitus, elimina el riesgo de microangiopatía y el riesgo de eventos cardiovasculares [89]. Estudios como el UKPDS y el DCCT mostraron que la relación entre la hemoglobina glucosilada estable (A1c) y el riesgo de complicaciones es lineal [117, 118], sin que se pueda identificar un nivel donde el riesgo desaparezca. Por ahora los valores "normales" siguen siendo la meta óptima a pesar de que no se han podido mantener en ningún estudio hasta el momento. Una limitación del presente trabajo fue que por razones económicas y de disponibilidad fue imposible incluir los valores de hemoglobina glucosilada tan necesarias para valorar el control glucémico en el paciente diabético.

Los pacientes con valores de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, fumadores y con colesterol total mayor de 200 mg/dL duplicaron el riesgo para tener una *SPECT* sincronizada positiva de isquemia, resultados que concuerdan con numerosas investigaciones previas [22, 116, 132, 133].

Las cifras de tensión arterial $\geq 130/80$ mm Hg igualmente mostraron un riesgo estimado alto en la población de estudio. Esto coincide con los parámetros establecidos en la actualidad. En la mayoría de las guías actuales se propone que toda persona con Diabetes Mellitus mantenga su tensión arterial por debajo de 130/80 mm Hg, ya que este factor asociado a la diabetes incrementa el riesgo para enfermedad cardíaca isquémica [1, 89].

Periódicamente, la *ADA* y la *ALAD* actualizan sus recomendaciones para un control óptimo metabólico en el paciente diabético tipo 2. Es necesario considerar que todos los valores de riesgo en el presente estudio fueron estimados atendiendo a dichos parámetros para el 2009, es decir con puntos de corte prefijados. Los valores de riesgo estimados no serían exactamente iguales si variaran los puntos de corte.

ÁRBOLES DE CLASIFICACIÓN

Los árboles de clasificación y regresión son métodos que proporcionan modelos que satisfacen objetivos tanto predictivos como explicativos [96, 145, 146]. Dos de los puntos fuertes de este método son, por un lado, la sencilla representación gráfica mediante árboles y, por otro, el formato compacto de las reglas de lenguaje natural. Se distinguen dos casos en que estas técnicas de modelado deben utilizarse: Para explicar y predecir la pertenencia de los objetos (observaciones, individuos) a una clase, sobre la base de variables explicativas cuantitativas y cualitativas. Para crear un modelo

explicativo y predictivo para una variable cuantitativa dependiente basada en variables explicativas cuantitativa y cualitativa.

Un análisis basado en árboles de clasificación ofrece algunas características atractivas: Permite identificar grupos homogéneos con alto o bajo riesgo, facilita la construcción de reglas para realizar pronósticos sobre casos individuales. Existen varios métodos de crecimiento disponibles para la realización de los árboles de clasificación, entre ellos uno de los más usados es el método *CRT* [96]. El método de crecimiento *CRT* (*Classification and Regression Trees*), es un algoritmo que produce árboles binarios, divide los datos en dos conjuntos, de forma que los datos comprendidos dentro de cada subconjunto sean más homogéneos que en el conjunto anterior. Utiliza como medidas de asociación para variables categóricas el índice de impureza de Gini y el índice binario. Para variables continuas emplea la prueba de homogeneidad de varianzas [96].

Árbol de clasificación. Recomendaciones ADA/ALAD.

En el presente estudio el árbol de clasificación elaborado por el método estadístico de *CRT*, donde se utilizó como variable dependiente los resultados de la *SPECT* sincronizada y como variables independientes los factores aterogénicos en forma de variables categóricas (cifras de la *ADA* y la *ALAD*), evidenció un incremento apreciable y significativo en el porcentaje de pacientes con *SPECT* sincronizada positiva a medida que determinados factores de riesgo aterogénico se asociaron en los diabéticos tipo 2. El hecho de tener una $LDLc \geq 100$ mg/dL incrementó el porcentaje de *SPECT* sincronizada positiva de 29,1% a 52%. La combinación de los factores de riesgo: $LDLc \geq 100$ mg/dL, $HDLc$ (hombre < 40 mg/dL; mujer < 50 mg/dL), triglicéridos ≥ 150 mg/dL y tensión

arterial sistólica/diastólica $\geq 130/80$ mm Hg, fue la que mostró un incremento mayor y relevante en el porcentaje (95%), encontrando a la HDLc como variable independiente de mayor importancia normalizada cuando esta combinación de factores aterogénicos estaba presente.

Los resultados de este árbol de clasificación demostraron que, si consideramos las cifras recomendadas por las asociaciones internacionales, en la evaluación del diabético tipo 2 asintomático, podemos establecer sub-poblaciones que poseen un riesgo incrementado para isquemia miocárdica silente, lo cual justifica el empleo de técnicas más sensibles según la disponibilidad del lugar aún cuando no exista clínica cardiovascular o alteraciones típicas en el electrocardiograma basal. La HDLc baja demostró ser la variable de mayor importancia al estar otros factores de riesgo asociados, esto sería un hecho a considerar para la selección de pacientes con alto riesgo. Una HDLc baja incrementó por sí sola de manera relevante el porcentaje de diabéticos con *SPECT* sincronizada positiva, pero al estar presentes otros factores de riesgo (LDLc, tensión arterial y triglicéridos elevados) el incremento fue apreciablemente mayor. Esto coincide con lo reportado por otros autores quienes señalan la importancia de la HDLc como predictor independiente de cardiopatía isquémica [46, 52, 119, 122].

Árbol de clasificación. Puntos de corte predictores de isquemia silente en la población estudio.

Existe la necesidad de estudiar las particularidades de las poblaciones de cada país, en los que los estilos de vida, hábitos alimentarios, hábitos tóxicos e

incluso la genética, pudieran variar los puntos de corte óptimos que son predictores de una enfermedad.

El árbol de clasificación elaborado por el método estadístico *CRT*, que utilizó como variable dependiente los resultados de la *SPECT* sincronizada y como variables independientes las cifras obtenidas en su forma continúa, reveló puntos de corte específicos en la población estudiada: HDLc en 44 mg/dL, tensión arterial sistólica en 135 mm Hg, LDLc en 119,9 mg/dL, triglicéridos en 113,8 mg/dL y tiempo de evolución de la diabetes en más de 6 años. Estos pueden ser valores a considerar para la población cubana, quien por primera vez fue estudiada desde este punto de vista.

Los puntos de cortes hallados en la población de estudio, aunque no fueron exactamente iguales, no discreparon en gran medida de los rangos establecidos por las asociaciones internacionales. Sin embargo el punto de corte del tiempo de evolución de la diabetes que contribuyó al incremento del riesgo para *SPECT* sincronizada positiva en nuestro medio, mostró valores inferiores. Estos resultados concuerdan con otros estudios como el VERIFICA y el VADT quienes reportan incremento de la enfermedad cardiaca isquémica después de los cinco años de diagnosticada la Diabetes [30, 115]. Serán necesarios otros estudios y poblaciones mayores para establecer conclusiones definitivas al respecto.

La combinación de los factores HDLc ≤ 44 mg/dL y tensión arterial sistólica >135 mm Hg fue la que mostró un incremento mayor y significativo en el porcentaje de *SPECT* sincronizada positiva en este árbol de clasificación, donde se muestra a la HDLc como variable independiente de mayor importancia normalizada.

Árbol de clasificación. Análisis por sexo.

Mediante la *SPECT* sincronizada se detectó un porcentaje ligeramente mayor de isquemia miocárdica silente en hombres que en mujeres. Desde hace años las asociaciones internacionales han señalado que los hombres tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las mujeres, y son afectados en edades más tempranas. También se ha establecido que después de la menopausia el riesgo de las mujeres aumenta, pero aún así el riesgo es menor que en el sexo masculino [68]. Los resultados de este trabajo confirman lo antes reportado.

En el sexo femenino los puntos de corte de la HDLc y la tensión arterial sistólica predictores de *SPECT* sincronizada positiva fueron muy similares a los reportados por el análisis de toda la población. Sin embargo, aunque la primera variable que toma el árbol para hacer su clasificación fue la HDLc, se obtuvo como variable de mayor importancia normalizada a la tensión arterial sistólica. En el sexo masculino, los puntos de corte de la LDLc que constituyeron predictores de isquemia miocárdica silente, coincidieron con los recomendados por las asociaciones internacionales. El tiempo de evolución de la diabetes estableció puntos de corte a partir de los 8 años, mostrando un fuerte incremento del porcentaje de casos con *SPECT* sincronizada positiva. La LDLc fue la variable independiente de mayor importancia normalizada cuando se combinaron estos factores aterogénicos en el sexo masculino.

Estudios previos han evaluado los niveles de lípidos en sangre en relación con el sexo y la edad. Suka M y colaboradores, estudiaron la influencia del sexo, la edad y el IMC en los niveles de colesterol total [147]. Ellos afirmaron que los

niveles promedio de colesterol total varían sustancialmente con la edad en hombres y mujeres. En este estudio, los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se asociaron significativamente con la edad y con el IMC en participantes de ambos sexos. La prevalencia de LDLc ≥ 160 mg/dL fue máxima entre los 50 y los 59 años en hombres y entre los 60 y los 69 años en mujeres.

Los resultados anteriores pudieran explicar el porqué la variable independiente más importante en nuestro estudio, fue diferente entre hombres y mujeres. La media de la edad en el actual trabajo, fue similar para ambos sexos. Los pacientes de 51 a 60 años, fueron quienes mostraron mayor porcentaje de casos con isquemia miocárdica silente. A esta edad los pacientes masculinos muestran mayores niveles de LDLc que las mujeres, siendo esta su variable independiente más importante, en tanto que en las mujeres resultó ser la tensión arterial sistólica. Aunque en este estudio no se incluyó información al respecto, podría atribuirse además el efecto hormonal de las mujeres, que varía con la edad, sobre el metabolismo de los lípidos.

Es ineludible tener en cuenta que la combinación de factores que se ha identificado no es necesariamente la única, ni necesariamente la mejor; sólo es óptima en un sentido dado por los criterios propios del algoritmo que se empleó para construirla. Los puntos de corte y la importancia de las variables independientes incluidas en todos los árboles de clasificación de este estudio son relativos al conjunto de indicadores que se resolvió incluir en el algoritmo, es decir, si se agrega otro indicador o se omite alguno, los puntos de corte y las variables independientes más importantes podrían variar. Es esta una limitación de nuestro trabajo, que estudios futuros podrían mejorar.

No obstante, un aporte sustancial del presente trabajo lo constituye el hecho de que para los indicadores incluidos se observaron algunos puntos de corte óptimos de la población de estudio, este es un resultado nunca antes determinado en una población de diabéticos en nuestro país. Además fue posible obtener combinaciones de factores aterogénicos que claramente demostraron un incremento marcado del riesgo para *SPECT* sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente en estos pacientes.

Árboles de clasificación. Consideraciones generales.

La mayoría de los árboles de clasificación mostraron a la asociación de alteraciones de los lípidos e hipertensión arterial como la combinación de mayor capacidad predictiva para una *SPECT* sincronizada positiva en los diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular estudiados. Múltiples trabajos han confirmado que la combinación de diabetes tipo 2, alteraciones de los lípidos e hipertensión arterial es una triada que constituye una importante expresión de aterosclerosis coronaria severa [46, 52, 97, 131].

Los puntos de corte predictores de isquemia miocárdica silente variaron ligeramente en la población cubana, no obstante los presentes resultados reportan que suelen estar dentro de un rango de valores similares a los recomendados por las asociaciones internacionales. El tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus a partir de los 6 años constituyó un factor predictor importante en nuestro medio.

Según los presentes resultados, los pacientes en los que confluyeron varios factores bien definidos, no tuvieron el mismo riesgo que un diabético cualquiera, sino otro riesgo que se pudo estimar con cierta precisión, esto podría servir de pauta para una conducta diagnóstica y/o asistencial. La espera de

manifestaciones clínicas típicas, en el paciente diabético tipo 2, podría llevarnos a un diagnóstico tardío, mayores complicaciones, peor calidad de vida o muerte prematura, con el consecuente incremento de los costos personales y sociales.

“Los episodios cardiovasculares empiezan a ser considerados un fracaso médico más que la primera indicación para el tratamiento”, afirmó desde hace varias décadas el investigador principal del estudio Framingham [148]. Este estudio facilitó un cambio en el ejercicio de la medicina al establecer el concepto de factor de riesgo. Es necesario comprender que existen subpoblaciones de pacientes que requieren de un cuidado especializado si queremos detectar, tratar y prevenir complicaciones de la enfermedad cardiovascular. De ahí que la identificación de los factores mayores de riesgo aterogénico y el análisis de su capacidad predictiva para enfermedad cardiovascular, deben constituir un pilar de primer orden al evaluar y establecer conducta en un paciente diabético tipo 2 sin clínica cardiovascular.

6. CONCLUSIONES

La presente investigación demostró un porcentaje elevado de isquemia miocárdica silente en la población estudiada.

La estimación de los factores mayores aterogénicos, permitió establecer subpoblaciones de diabéticos tipo 2 con riesgo incrementado. Las alteraciones de los lípidos, glucemia en ayunas, tensión arterial, el hábito de fumar y los antecedentes familiares de cardiopatía, incrementaron de dos a cinco veces el riesgo para *SPECT* sincronizada positiva. La LDLc ≥ 100 mg/dL fue la variable individual con mayor valor de riesgo estimado.

Los puntos de corte, indicadores de isquemia silente, identificados en la población de estudio fueron similares a los reportados por las asociaciones internacionales. Los pacientes en los que confluyeron varios factores bien definidos, no tuvieron el mismo riesgo que un diabético cualquiera, sino otro riesgo que se pudo estimar con cierta precisión. La HDLc baja fue la variable de mayor importancia normalizada cuando coexistieron varios factores.

La combinación de alteraciones de los lípidos, tensión arterial y un tiempo de evolución superior a seis años demostró ser una expresión de aterosclerosis coronaria severa en la población estudiada.

El incremento relevante del riesgo cuando coexistieron dos o más de estos factores, justificó la realización de *SPECT* sincronizada para diagnosticar isquemia miocárdica silente en los diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular.

7. RECOMENDACIONES

Los resultados del presente trabajo recomiendan:

- Realizar estudios que comprendan muestras mayores de pacientes e incluyan otros factores aterogénicos, con el objetivo de ampliar el conocimiento relacionado con el tema en Cuba.
- Divulgar en congresos médicos y mediante publicaciones los resultados del presente trabajo.
- Incorporar en las áreas de salud la estimación de los factores mayores de riesgo aterogénicos, de forma práctica y sistemática, en la evaluación del paciente diabético tipo 2 sin clínica cardiovascular para lograr una conducta diagnóstica y/o asistencial adecuada.
- Indicar *SPECT* sincronizada, u otras técnicas de imágenes no invasivas, en los diabéticos tipo 2 con alteraciones en los lípidos, tensión arterial y más de seis años de evolución de la diabetes, aún cuando no existan manifestaciones clínicas o alteración en el electrocardiograma basal (propuesta de algoritmo, anexo 1).

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 Supl 1: S6-S12.
2. Anuario Estadístico de salud 2009. Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba, Dirección Nacional de Estadísticas; 2009 [citado jul 2011]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
3. Evans JM, Barnett KN, McMurdo ME and Morris AD. Reporting of diabetes on death certificates of 1872 people with type 2 diabetes in Tayside, Scotland. *Eur J Public Health*. 2008; 18: 201-203.
4. Young LH, Chyun DA. Heart disease in patients with diabetes. En: *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. 6th ed. Porte DJ, Baron A, Sherwin RS, Eds. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 823-844.
5. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, et al. Diabetes duration and cause specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1119-1123.
6. Krolewski AS, Warram JH. Epidemiology of late complications of diabetes. En: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13.^a ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1994. p. 605-619.
7. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects. The DIAD study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1954-1961.
8. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial

- ischemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1402-1409.
9. Meyer P. Silent myocardial ischemia in diabetic patients: to screen or not to screen? *Rev Med Suisse*. 2005; 1(22): 1505-1510.
 10. De Luca AJ, Saulle LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MB. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2005; 95(12): 1472-1474.
 11. Kaski JC, Cosin J, Arroyo R. Silent myocardial ischemia: clinical relevance and treatment. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14(4): 423-434.
 12. Tabibiazar R and Edelman SV. Silent ischemia in people with diabetes: A condition that must be heard. *Clinical Diabetes*. 2003; 21(1): 5-9.
 13. Cohn PF, Fox KM and Daly C. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2003; 108: 1263-1277.
 14. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA*. 1979; 41: 2035-2038.
 15. Selwyn AP, Braunwald E. Disorders of the Cardiovascular System. En: *Principle of Internal Medicine [CD-ROM 244] Harrison's. 14 Ed; 1998.*
 16. Nieto R, Martín A, Pereztol O. Estudios gated-SPECT en cardiología nuclear. Aspectos técnicos. En: José M. Castro-Beiras Eds. *Cardiología nuclear y otras técnicas no invasivas de imagen en cardiología*. Madrid, España: Medi Técnica, S.L; 2005. p. 115-121.

17. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, Valenta I, Strobel K, Brunner A, et al. Comparison of 64-Slice CT with gated SPECT for evaluation of left ventricular function. *J Nucl Med*. 2006; 47(8): 1288-1294.
18. Emmett L, Iwanochko RM, Freeman MR, Barolet A, Lee DS and Husain M. Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission computed tomography predict high-grade angiographic stenoses. *J Am College of Cardiology*. 2002; 39: 991-998.
19. Candell-Riera J, De León G, Jurado-López JA, Diego-Domínguez M, Albert-Bertrand FX y Coma-Canellae I. Evidencias clínicas y recomendaciones del gated-SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 8 Supl: 58B-64B.
20. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2002; 106: 1883–1892.
21. De León G, Agudé-Bruix S. Recomendaciones sobre las maniobras de provocación de isquemia, protocolos de adquisición, interpretación de las imágenes y elaboración de los informes. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 8 Supl: 2B-14B.
22. O'Donnell CJ y Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61 (3): 299-310.

23. Manton KG, Woodbury MA, Stallard E. Analysis of the components of CHD risk in the Framingham study: new multivariate procedures for the analysis of chronic disease development. *Comput Biomed Res.* 1979; 12: 109-123.
24. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1987; 59: 91-94.
25. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. *Circulation.* 1991; 83: 357-363.
26. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97: 1837-1847.
27. Eichler K, Puhon MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am Heart J.* 2007; 153: 722-731.
28. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson PW. Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: Results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001; 286: 180-187.
29. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 253-261.
30. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham

- cardiovascular risk function: The VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61: 40-47.
31. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1551–1559.
 32. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care*. 2003; 26 Supl1: S33–S50.
 33. Buse J, Ginsberg H, Bakris G, Clark NG, Costa F, Eckel RH, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. *Circulation*. 2007; 115: 114–126.
 34. Val Gómez M, Gallardo FG, García A, San Martín MA, Terol I. Isquemia silente versus angina en la tomogammagrafía con Tl-201. *Rev Esp Med Nucl*. 2004; 23: 267-272.
 35. De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 827-832.
 36. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*. 2002; 105: 5-7.

37. Shimonagata T, Kamado K. Detection of diabetes cardiomyopathy using myocardial SPECT imaging. *Nippon Rinsho*. 2002; 60 Supl 8: 660-664.
38. Society of nuclear medicine procedure guidelines manual. Myocardial Perfusion Imaging; 2002.
39. American Society of Nuclear Cardiology. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 1. Myocardial perfusion stress protocols. *J Nucl Cardiol*. 1996; 3 (3): 11–15.
40. Shlomo, MD. Angina pectoris without chest pain. Clinical implications of silent ischemia. *Circulation*. 2002; 106: 1906-1908.
41. Bugaenko VV. Some mechanisms and causes of silent myocardial ischemia. *Lik Sprava*. 2005; (3): 3-9.
42. Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli. Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1895–1901.
43. Bacci S, Vilella M, Vilella A, Langialonga T, Grilli M, Rauseo A, et al. Screening for silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: Applicability and accuracy of exercise stress test. *European J Endocrinol*. 2002; 147: 649-654.
44. Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus. Diagnostic and prognostic value. *Circulation*. 2006; 113: 583-592.
45. Barthelemy O, Le Feuvre C, Timsit J. Silent myocardial ischemia screening in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51 (2): 285-293.

46. Peña Y, Fernández-Britto JE, Bacallao J, Batista JF, Coca MA, Toirac N, et al. Diagnóstico de isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2 mediante electrocardiograma, ergometría y Gated-SPECT. *Rev Cubana Invest Bioméd* [revista en Internet]. Dic 2008 [citado 25 Jul 2011]; 27: 3-4. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php/script=sci_arttext&pid=S086403002008000300004&lng=es.
47. Castell J, Santana C, Candell-Riera J, Agudé S, Olona M, Canela T, et al. La tomogammagrafía miocárdica de esfuerzo en el diagnóstico de la enfermedad coronaria multivaso. *Rev Esp Cardiol*. 1997; 50: 635-642.
48. Candell-Riera J, Fernández C, Escudero F, De León G, Agudé-Bruix S and Castell-Conesa J. Prevalencia y significado angiográfico de la SPECT de perfusión miocárdica normal con electrocardiograma de esfuerzo positivo. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57: 894–897.
49. Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, Tuomainen PT, Rauramaa R, Salonen R, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 72–79.
50. Puente A, Roffe F, Chimal JL, Gomez E, Cortes F. Non-invasive evaluation of coronary atherosclerotic disease in patients with silent ischemia: usefulness of myocardial perfusion SPECT, electrical, angiographic, and imaging correlation. *Arch Cardiol Mex*. 2005; 75 (1): 29-34.

51. Go V, Bhatt MR, Hendel RC. The diagnostic and prognostic value of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2004; 45: 912-921.
52. Peña Y, Fernández-Britto JE, Coca MA, Batista JF, Rochela LM. Niveles de lípidos en sangre y SPECT de perfusión miocárdica en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos. *Alasbimn Journal* [revista en Internet]. Jul 2006 [citado 25 Jul 2011]; 8 (33). Disponible en: http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/sec_b/0,1206,SCID%253D17528,00.html.
53. Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, Mihara H, Nakagaki O, Takada K, et al. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2000; 47: 37–44.
54. Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T, Momose A, Yoshizawa K, Shigematsu S, et al. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J.* 1992; 123: 46–53.
55. Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54: 751-763.
56. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54: 218-231.

57. Bosch X, Alfonso F y Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55: 525-527.
58. Pyorala K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53: 1553-1560.
59. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait AC, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999; 100: 1134-1146.
60. Fernández-Fúnez A, Cabrera R, Hernández A, Requejo R, Rueda A, Fernández-Zamora F, et al. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53: 603-610.
61. Garber AJ. Infarto de miocardio. En: Lebovitz HE, ed. *Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones*, 3^{ra} ed. Barcelona: Medical Trends SL; 1998. p. 356-359.
62. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: Prospective cohort study". *BMJ.* 2003; 327 (7426): 1267.
63. Xanthos T, Ekmektzoglou KA, Papadimitriou L. Reviewing myocardial silent ischemia: Specific patient subgroups. *Int J Cardiol.* 2008; 124(2): 139-148.
64. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-vague V. Silent Myocardial ischemia in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1396-1400.

65. Hachamovitch R, Berman D, Shaw L, Kiat H, Cohen I, Cabico J A, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97: 535–543.
66. Bax J, Young L, Frye R, Bonow R, Steinberg, Barrett E. Screening for Coronary Artery Disease in patients with Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2729-2736.
67. Al Moudi M, Sun Z, Lenzo N. Diagnostic value of SPECT, PET and PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Biomed Imaging Interv J*. 2011; 7(2): 9 -19.
68. American Heart Association. Heart and Stroke Facts. New York: AHA; [serie en Internet]. 2003 [citado 25 Jul de 2011]. Disponible en: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1056719919740HSFacts2003text.pdf>.
69. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1-8.
70. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 35-42.
71. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2631-2639.

72. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2615-2617.
73. Álvarez A, López V, Prieto M A, Díaz L, Herrero P, Vázquez J, et al. PROCAM y Framingham por categorías: ¿Miden igual riesgo? *MEDIFAM.* 2002; 12: 260-265.
74. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, Van Dijck W, Van Rooij FJ, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation.* 2005; 112: 572-577.
75. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115: 459-467.
76. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2967-2970.
77. Werko L. Risk factors and coronary heart disease: facts or fancy? *Am Heart J.* 1976; 91: 87-91.
78. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease: the Framingham Study. *JAMA.* 1971; 215: 1617-1625.
79. Ballantyne C, Arroll B, Sherpherd J. Lipids and CVD management: Towards a global consensus. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2224-2231.
80. Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España mediante la utilización de distintas funciones. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 693-702.

81. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1663–1669.
82. Coma-Canella I y Pérez-Castejón MJ. Papel de la gated-SPECT frente a otras técnicas de imagen en cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 8 Supl: 49B-57B.
83. Wackers FT, Chyun D, Young L, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic ischemia in patients with type 2 diabetes in the detection of ischemia in asymptomatic diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2892-2898.
84. Young L, Wackers FT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. The DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301: 1547-1555.
85. Bax JJ, Bonow RO, Tschope M, Inzuchi S, Barrett E, on behalf of the Global Dialogue Group for the Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 754-760.
86. Wackers FT, Young L. Lessons learned from the detection of ischemia in asymptomatic diabetics (DIAD) study. *J Nucl Cardiol.* 2009; 16: 855-859.
87. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest

pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007; 115: 402–426.

88. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RA, Carr JC, et al: ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1475–1497.

89. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2009; XVII (1):5-61.

90. Chobaniam AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-2572.

91. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third Report of the

- National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285 (19): 2486-2497.
92. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin*. 2003; 21 (3): 393-398.
93. Committee on advanced cardiac imaging and technology, Council on clinical cardiology, American Heart Association; Cardiovascular imaging committee, American college of cardiology; and board of directors, Cardiovascular council, Society of nuclear medicine. Standardization of cardiac tomographic imaging. *Circulation*. 1992; 86: 338-339.
94. Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Vansant JP, Nichols KJ, De Puey EG, et al. Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: An integrated method. *J Nucl Med*. 1999; 40: 650-659.
95. Altman DG and Martin J. The odds ratio. *BMJ*. 2000; 320: 1468-1470.
96. Rojo JM. Árboles de clasificación y regresión. [monografía en Internet]. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2006 [citado Julio 2011]. Disponible en:
http://humanidades.cchs.csic.es/cshs/web_UAE/tutoriales/PDF/AnswerTree.pdf.
97. Peña Y, Coca MA, Batista JF, Fernández-Britto JE, Quesada R, Peña A. Utilidad de la tomografía computarizada de emisión de fotón único sincronizada con el electrocardiograma para la detección de isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2. *Rev Méd Chile*. 2009; 137: 1023-1030.

98. Turrini F, Messori R, Giovanardi P, Tondi S, Magnavacchi P, Cavani R, et al. Screening asymptomatic patients with diabetes for unknown coronary artery disease: Does it reduce risk? An open-label randomized trial comparing a strategy based on exercise testing aimed at revascularization with management based on pharmacological/behavioural treatment of traditional risk factors. DADDY-D Trial (Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed and treated early in Diabetics?). *Trials*. 2009, 10:119-126.
99. Koehli M, Monbaron D, Prior JO, Calcagni ML, Fivaz-Arbane M, Stauffer JC, et al. SPECT myocardial perfusion imaging: long-term prognostic value in diabetic patients with and without coronary artery disease. *Nuklearmedizin*. 2006; 45: 74-81.
100. Casáns-Tormo I, Jurado-López J A. Diagnóstico de la enfermedad coronaria mediante gated-*SPECT* de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 8 Supl: 15B-24B.
101. Peix A, Chacón D, Llerena L, Torres M, García E y Cabrera L. Gammagrafía de perfusión miocárdica con tecnecio ^{99m}Tc -MIBI en el diagnóstico de la enfermedad coronaria en mujeres. *Rev Cubana Med*. [revista en Internet]. 2006 [citada Jul de 2011]; 45 (2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revista/med/vol45_2_06/med04202.htm.
102. Peix, A, Hidalgo J, Dorticós E, Llerena L, Paredes A, Torres M et al. La cardiología nuclear en la evaluación de la terapia de resincronización ventricular. *Alasbimn Journal*. [revista en Internet]. Abr 2006 [citada Jul de 2011]; 8 (31). Disponible en:

<http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/imprime/0,1208,PRT%253D16340,00.html>.

103. Henzlova MJ, Croft LB. The electrocardiogram as a predictor of left ventricular systolic function: correlation with gated SPECT imaging. *Mt Sinai J Med*. 2003; 70: 306-309.
104. Candell-Riera J, Oller-Martinez G, Pereztol-Valdes O, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, García-Alonso C, et al. Early myocardial perfusion gated-SPECT in patients with chest pain and non-diagnostic ECG in the emergency department. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57: 225-233.
105. De Santiago A, García-Lledó A, Ramos E y Santiago C. Valor pronóstico de electrocardiograma en pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 1035-1041.
106. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 64-70.
107. Heston TF, Sigg DM. Quantifying transient ischemic dilation using gated SPECT. *J Nucl Med*. 2005; 46: 1990-1996.
108. Higgings JP, Higgings JA, Williams G. Stress-induced abnormalities in myocardial perfusion imaging that are not related to perfusion but are of diagnostic and prognostic importance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 584-595.

109. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 661-669.
110. Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Eil PJ. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe-the EMPIRE study. *Eur Heart J.* 1999; 20: 157-166.
111. Castro-Rodríguez M, Rodríguez-Mañas L. El endotelio: una encrucijada en las complicaciones vasculares de la diabetes en el anciano. *Angiología.* 2006; 58: 1-9.
112. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545–2559.
113. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560–2572.
114. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360: 129-139.
115. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Beedwania P, Gale E. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events:

- Implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009; 32: 187-192.
116. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580–591.
117. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837–853.
118. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977–986.
119. Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, Thomas HF, Bainton D, Elwood PC, et al. Do total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides act independently in the prediction of ischemic heart disease? Ten-year follow-up of Caerphilly and Speedwell Cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1340-1345.
120. Zeman M, Zak A. Pathogenesis and significance of diabetic dyslipidemia. *Cas Lek Cesk*. 2004; 143 (5): 302-306.
121. Salama I, Sánchez GA. Factores de riesgo y complicaciones crónicas en el diagnóstico reciente de la Diabetes tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol*. 2001; 12 (2): 76-81.

122. Katzel LI, Coon PJ, Busby MJ, Gottlieb SO, Krauss RM, Goldberg AP. Reduced HDL2 cholesterol subspecies and elevated post heparin hepatic lipase activity in older men with abdominal obesity and asymptomatic myocardial ischemia. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12: 814-823.
123. Gazzaruso C, Garzaniti A, Giordanetti S, Falcone C and Fratino P. Silent coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: The role of Lipoprotein (a), homocysteine and apo(a) polymorphism. *Cardiovasc Diabetol.* 2002; 1: 5.
124. El Harchaoui K, Arsenault BJ, Franssen R, Después JP, Hovingh K, Stroes ES, et al. High-Density Lipoprotein Particle Size and Concentration and Coronary Risk. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 84-93.
125. Goldenberg I, Benderly M, Sidi R, Boyko V, Tenenbaum A, Tanne D, et al. Relation of clinical benefit of raising high-density lipoprotein cholesterol to serum levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Trial). *Am J Cardiol.* 2009; 103: 41-45.
126. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23 Supl 1: S57–S60.
127. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *The Lancet.* 2008; 371: 117-125.
128. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA.* 1996; 275: 1571-1576.

129. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1291-1297.
130. Un S, Mengden T, Glanzer K, Vetter H. .Silent myocardial ischemia in hypertensive patients. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2000; 89: 757-764.
131. Lubaszewski W, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Raizer M, Stochma L. Silent myocardial ischemia in patients with essential arterial hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens.* 1999; 3: 309-313.
132. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease: combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med.* 1962; 266: 796-801.
133. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14: 653-659.
134. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612-628.
135. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation.* 2007; 116: 2110-2118.
136. Ferrer I, Rivero JL, Sardiñas O, Hernández F, Ferrer I y Oliva N. Calidad de la atención dispensarial a la cardiopatía isquémica. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2001; 17 (5): 461-467.

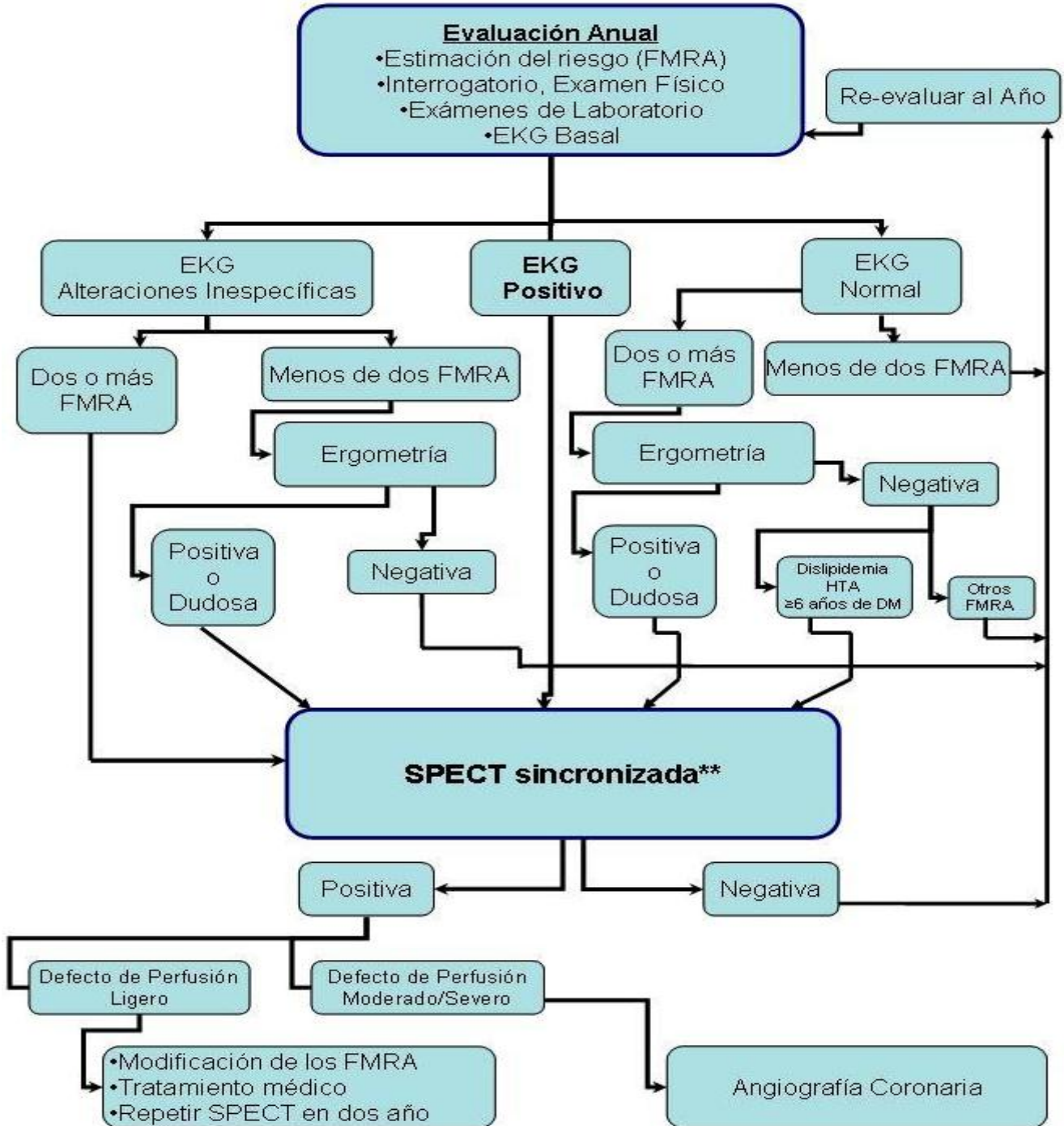
137. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 116: 1081-1093.
138. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 116: 1094-1095.
139. Pate RR, Davis MG, Robinson TN, Stone EJ, McKenzie TL, Young JC. Promoting physical activity in children and youth. A leadership role for schools. A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Physical Activity Committee) in collaboration with the Councils on Cardiovascular Disease in the Young and Cardiovascular Nursing Promoting Physical Activity in Children and Youth. *Circulation*. 2006; 114: 1214-1224.
140. Boraita Pérez A. Ejercicio, piedra angular de la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61 (5): 514-528.
141. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85-91.
142. Stamler J, Davignus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000; 284: 311-318.

143. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med.* 1977; 2: 707-714.
144. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 185-197.
145. Bacallao J, Parapar de la Riestra JM, Roque M y Bacallao Guerra J. Árboles de regresión y otras opciones metodológicas aplicadas a la predicción del rendimiento académico. *Educ Med Sup.* 2004; 18: 3-5.
146. Cha SH; Tappert, CC. A Genetic Algorithm for Constructing Compact Binary Decision Trees. *Journal of Pattern Recognition Research.* 2009; 1-13.
147. Suka M, Yoshida K, Yamauchi K, Yoshida K, Yamauchi K. Influencia del Índice de Masa Corporal sobre los niveles de colesterol en adultos jóvenes. *International Journal of Clinical Practice.* 2006; 60: 770-782.
148. Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation.* 1995; 92: 3350-3360.

9. ANEXOS

ANEXO 1

PROPUESTA DE ALGORITMO PARA LA REALIZACIÓN DE SPECT SINCRONIZADA EN DIABÉTICOS TIPO 2 ASINTOMÁTICOS



**Es posible realizar otras técnicas de imágenes no invasivas, según la disponibilidad.

FMRA: Factores mayores de riesgo aterogénico, DM: Diabetes Mellitus, EKG: electrocardiograma basal.

ANEXO 2

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TEMA DE DOCTORADO

1. **Peña Y**, Fernández-Britto J, Coca MA, Batista JF, Rochela LM. Niveles de lípidos en sangre y *SPECT* de perfusión miocárdica en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos. *Alasbimn Journal*. 2006; 8(33).
2. **Peña Y**, Fernández Britto, JE. Bacallao J, Batista JF, Romero S. *SPECT* sincronizada y factores de riesgo ateroscleróticos en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos. *Rev Esp Med Nucl*. 2007; 26 (1): 45-51.
3. **Peña Y**, Fernández-Britto J, Bacallao J, Batista JF, Coca MA, Toirac N y col. Diagnóstico de isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2 mediante electrocardiograma, ergometría y *SPECT* sincronizada. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2008; 27 (3-4): 20-25.
4. **Peña Y**, Coca MA, Batista JF, Fernández-Britto JE, Quesada R, Peña A. Utilidad de la tomografía computarizada de emisión de fotón único sincronizada con el electrocardiograma para la detección de isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2. *Rev Méd Chile*. 2009; 137: 1023-1030.
5. Rochela LM, Batista JF, **Peña Y**, Peix A, Fernández-Britto JE, Romero S, Oviedo L, Hernández A. Asociación de los resultados positivos del *SPECT* de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-MIBI, con la presencia de hipertensión arterial en pacientes de 40 o más años de edad. *Alasbimn Journal*. 2010; 12 (49): 12-14.
6. Rochela LM; Peix A, Fernández-Britto JE, Romero S, Oviedo L, Batista JF, **Peña Y**, Hernández Cairo A. Asociación del hábito de fumar con los resultados positivos del *SPECT* de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-MIBI, en pacientes ≥ 40 años de edad. *Alasbimn Journal*. 2010; 12 (47): 9-12.

ANEXO 3

EVENTOS:

1. Congreso Aterosclerosis FRATERO 2003. Cuba. Prevalencia de isquemia miocárdica silente en pacientes diabéticos entre 20 y 65 años de edad de un área de salud. Póster.
2. Taller Internacional de Cardiología Nuclear, Centro de Investigaciones Clínicas, Ciudad Habana. 2003. Pruebas de Esfuerzo para SPECT. Oral.
3. VII Jornada de Prevención y Rehabilitación de la Cardiopatía-Isquémica. CIMEQ. Cuba. 2003. Valor del SPECT de Perfusión Miocárdica para el diagnóstico de Isquemia silente en pacientes Diabéticos tipo 2. Resultados Preliminares. Póster.
4. FRATERO 2004. Cuba. Isquemia miocárdica silente en pacientes diabéticos: Aplicación del EKG, Ergometría y SPECT de perfusión miocárdica. Póster.
5. Jornada científica Anual Clínica 43. 2005. Diagnóstico de Isquemia Miocárdica Silente en diabéticos tipo 2 mediante EKG, ergometría y SPECT. Oral.
6. III Seminario Internacional. III Taller Nacional. Uso y desarrollo de productos de la industria Isotópica para la salud 2006. Aplicación del gated-SPECT con ^{99m}Tc -MIBI para la detección de isquemia silente en pacientes diabéticos tipo 2. Póster.
7. XIV International Symposium on Atherosclerosis Rome, Italy, 2006. Gated-SPECT in the detection of silent myocardial ischemia. Algorithm for the realization in type 2 diabetic patients. Póster.
8. FRATERO 2006. Cuba. Factor de riesgo aterosclerótico y SPECT de perfusión miocárdica en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos. Póster.
9. XXVIII Congreso de la SEMN. León. España. 2007. Gated SPECT y factores de riesgo ateroscleróticos en diabéticos tipo 2 asintomáticos. Póster.
10. ATEROBAF 2007. Factores de riesgo ateroscleróticos e isquemia miocárdica silente en pacientes diabéticos tipo 2. Oral.
11. X Jornada de Prevención y Rehabilitación de la Cardiopatía Isquémica "Dra. Gladis Castaño in Memoriam", CIMEQ. 2008. Diagnóstico de isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2 con factores de riesgo ateroscleróticos asociados. Póster.
12. FRATERO 2008. Detección precoz de isquemia miocárdica silente en pacientes diabéticos tipo 2. Utilidad del gated-SPECT. Oral.
13. Congreso internacional CIRAH. Cuba. 2009. Isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2 mediante EKG, ergometría y gated-SPECT. Oral.
14. XV Congreso Científico Internacional. CNIC. 2010. Cardiovascular Risk factor that justify the gated-SPECT in asymptomatic type 2 diabetic patients. Póster.
15. 5^{to} Taller Nacional de cáncer-1er taller regional de Cáncer. 4to seminario internacional: Uso y desarrollo de productos de la industria isotópica para la salud. Instituto Nacional de Cardiología. 2010. Gated-SPECT y Factores de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2. Póster.

ANEXO 4

ACTIVIDADES DE DIRECCIÓN, ASISTENCIA DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO DEL TRABAJO

La presente investigación ha formado parte de:

1. Proyecto Ramal CITMA (Agencia Nacional de Energía Atómica):
Aplicación del SPECT de perfusión miocárdica gatillado con ^{99m}Tc -MIBI para la detección de isquemia silente en pacientes diabéticos.
2005-2007.
2. Tesis presentada en opción al título académico de Master en
Investigación en Aterosclerosis: Diagnóstico de isquemia miocárdica
silente en diabéticos tipo 2 mediante electrocardiograma, ergometría y
SPECT gatillado. Mayo 2007.