



Factores asociados con cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos con diagnóstico de aterosclerosis subclínica. Seguimiento a cuatro años

Domínguez-Sandoval Z,¹ Millán-Catalán MA,² González-Galván LM,³ Mejía-Galeana B,⁴ Ruiz y Guzmán AC,⁵ Villagómez-García I,⁵ León-Hernández S⁶

¹ Residente de cuarto año.

² Cardiólogo intervencionista.

³ Residente de segundo año de Medicina Interna.

⁴ Médico internista.

⁵ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

Miembros de la Escuela de Posgraduados en Sanidad Naval. Hospital General Naval de Alta Especialidad.

⁶ Maestro en Ciencias. Instituto Nacional de Rehabilitación.

Resumen

OBJETIVO: describir y analizar los factores asociados con cardiopatía isquémica de pacientes con diagnóstico de aterosclerosis subclínica en seguimiento a cuatro años.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, efectuado en pacientes diabéticos con diagnóstico de aterosclerosis subclínica seguidos a cuatro años. Se describieron los factores asociados con cardiopatía isquémica. Criterios de exclusión: pacientes que abandonaron el seguimiento, perdieron la derechohabencia o fallecieron. Se determinaron medidas de tendencia central, desviación estándar, frecuencias y porcentajes con IC 95%. Se aplicó el análisis lambda de Wilks, χ^2 y ecuación de Fisher, con valores significativos de $p < 0.05$.

RESULTADOS: se registraron 52 de pacientes con diabetes tipo 2: 36.5% hombres y 65.5% mujeres, con edad promedio de 58.0 ± 7.8 años. Se encontró aterosclerosis subclínica en 63.6% ($p=0.57$) de los casos, de los que 7 (20.5%) evolucionaron a cardiopatía isquémica ($p=0.57$). De manera global se observaron cambios en el IMC, HbA1c y creatinina sérica ($p < 0.05$) en el seguimiento a 4 años. Como variables de desenlace se identificaron: evolución a cardiopatía isquémica, angina de pecho y eventos cardiovasculares adversos en 13.7, 21.6 y 17.6%, respectivamente, del total de la población. Se identificaron como factores de riesgo para cardiopatía isquémica el género masculino, coexistencia y tiempo de aparición de hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia y complicaciones propias de diabetes tipo 2 ($p < 0.05$).

CONCLUSIÓN: se requieren estudios a largo plazo y con mayor número de pacientes, de casos y controles, para determinar qué tipo de variables se asocian con el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus tipo 2, aterosclerosis subclínica, cardiopatía isquémica, riesgo cardiovascular.

Recibido: 28 de enero 2017.

Aceptado: 1 de febrero 2017.

Correspondencia

Dra. Zyanya Domínguez Sandoval
zya.sandoval@gmail.com

Factors associated with the development of ischemic cardiopathy in diabetic patients, diagnosed with subclinical atherosclerosis. Follow up to four years.

Abstract

OBJECTIVE: To describe and analyze the factors associated with the development of ischemic heart disease in patients previously diagnosed with subclinical atherosclerosis in follow-up to four years.

AMTERIAL AND METHODS: An observational, descriptive and retrospective study including 52 diabetic patients diagnosed with subclinical atherosclerosis followed to four years, describing the factors associated with the development of ischemic heart disease was designed. Patients who left the track were excluded, lost or died. mean, standard deviation, frequencies and percentages with a CI 95% were determined. discriminant analysis model for men and women separately applied Wilks' lambda, Chi-square and Fisher equation with values of $p < 0.05$.

RESULTS: Of the total sample of patients with DM2, 36.5% were men and 65.5% women with an average age of 58.0 ± 7.8 years. the subclinical atherosclerosis was found in 63.6% ($p=0.57$), of which 7 developed ischemic heart disease, 20.5% ($p=0.57$). Globally they change in BMI, HbA1c and serum creatinine with $p < 0.05$ in monitoring patients to 4 years were observed. As outcome variables were identified: development of ischemic heart disease, angina pectoris, and events cardiovascular adverse mayors in 13.7, 21.6 and 17.6% respectively of the total population. Finally, they were identified as risk factors for developing ischemic heart male gender, presence and years of hypertension and smoking, dyslipidemia and present complications of DM2 all with $p < 0.05$.

CONCLUSION: Long-term studies are required, with a larger number of patients. A case-control study is suggested to determine which type of variables are associated with increased risk of cardiovascular events in diabetic patients.

KEY WORDS: Diabetes mellitus type 2; Subclinical atherosclerosis; Ischemic heart disease; Cardiovascular risk

ANTECEDENTES

Aunque la mortalidad por enfermedad arterial coronaria ha disminuido considerablemente alrededor del mundo, las enfermedades cardiacas

siguen siendo la principal causa de muerte en pacientes adultos de países industrializados, lo que sugiere una causa cada vez mayor de mortalidad entre los adultos de países no industrializados.



Existe un considerable interés de los especialistas por establecer el diagnóstico temprano y oportuno de enfermedades cardiovasculares en pacientes asintomáticos y, aún más, antes de sufrir infarto agudo de miocardio y muerte súbita. No obstante, sigue discutiéndose la efectividad, conveniencia y costo de la detección de enfermedades cardiovasculares, junto con el enfoque óptimo para el cribado. Esto se debe, en gran parte, a la falta de evidencia relacionada con la detección temprana de dichas enfermedades para disminuir la morbilidad y mortalidad, más que la evaluación del riesgo de cardiopatía coronaria y aplicación de medidas preventivas primarias dirigidas a factores de riesgo de enfermedades coronarias conocidas.

La enfermedad arterial coronaria puede aparecer con síntomas mínimos o nulos, incluso con manifestaciones que evolucionan súbita o rápidamente. Las primeras manifestaciones clínicas de las enfermedades coronarias pueden ser: infarto agudo de miocardio, angina inestable o muerte cardíaca súbita, mismas que suelen asociarse con morbilidad y mortalidad significativa.¹ La principal razón para la detección temprana de enfermedades cardíacas sugiere que durante las etapas subclínicas puede permitir la identificación confiable de pacientes con mayor riesgo de sufrir algún evento cardíaco adverso y que la terapia apropiada disminuya ese pronóstico.² Aunque el cribado puede identificar a los pacientes con mayor riesgo de enfermedad coronaria, existe escasa evidencia de que tal detección, en realidad, repercuta en los resultados.

El propósito principal de la detección oportuna de enfermedades cardíacas consiste en identificar a los pacientes cuyo pronóstico puede mejorar con alguna intervención médica (en este caso, tratamiento para disminuir los factores de riesgo o realizar revascularización coronaria).

La detección de enfermedades cardíacas debe distinguirse de la estimación del riesgo de cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular en general. Por definición, se realizan en pacientes asintomáticos y ambos tienen como objetivo mejorar los resultados de las intervenciones, según se requieran. Sin embargo, la detección de enfermedades cardíacas solo identifica las alteraciones preexistentes, mientras que la estimación del riesgo de cardiopatía isquémica no las identifica directamente, sino más bien estima la posibilidad de sufrir algún evento cardíaco futuro.

Los pacientes de alto riesgo representan los casos con algún evento de enfermedad cardiovascular previo y los sujetos cuyo riesgo a 10 años es mayor de 10%. Estos últimos suelen incluirse dentro del grupo de pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. En todos los sujetos sin un evento de enfermedad cardiovascular previa, las intervenciones preventivas se clasifican como prevención primaria.

Los pacientes con diabetes mellitus tienen alto riesgo de sufrir algún evento coronario, pues ese tipo de alteraciones se relacionan con riesgo dos veces mayor de padecer: enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y mortalidad por enfermedad cardiovascular. La diabetes suele coexistir con factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión y dislipidemia, lo que integra el llamado síndrome metabólico o cardiometabólico. De manera tajante, la diabetes mellitus confiere mayor riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de otros factores comunes.³

Los datos epidemiológicos basados en la población, como los descritos a partir del estudio Framingham,⁴ proporcionan la mejor evaluación de los factores de riesgo que predisponen a enfermedad arterial coronaria,

además de proporcionar información importante relacionada con la prevención primaria y secundaria.

La enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos es común en pacientes asintomáticos con diabetes mellitus tipo 2, especialmente en quienes tienen dos o más factores de riesgo coronario adicionales. También se describe la relación entre enfermedad coronaria y control glucémico.⁵ Ambas pueden variar según el género; por ejemplo: un estudio realizado en Finlandia sugiere que el antecedente de infarto agudo de miocardio en varones representa un factor de riesgo asociado con mortalidad por enfermedad coronaria (HR 1.78). Sin embargo, ese mismo estudio reportó que en las mujeres con diabetes mellitus sin antecedente de infarto agudo de miocardio representa un factor de riesgo mayor (HR 1.75).⁶

Una serie de estudios realizados en pacientes asintomáticos evaluó la concentración de calcio arterial coronario para estimar el pronóstico como una medida adicional a la puntuación del riesgo de Framingham relacionada con otros factores de riesgo, como la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad.⁷ Aunque estas observaciones demuestran que la puntuación de los factores de riesgo mundial no se relacionan en gran medida con los pacientes con altas concentraciones de calcio arterial coronario, no existe evidencia clara de que las medidas de prevención basadas en la estimación de calcio arterial coronario mejoren los resultados.

El objetivo de este estudio fue describir y analizar los factores asociados con cardiopatía isquémica en pacientes con diagnóstico de aterosclerosis subclínica mediante la determinación de calcio arterial coronario y prueba de esfuerzo cardiovascular de manera inicial, con seguimiento a cuatro años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y longitudinal, efectuado en el servicio de Cardiología del Hospital Naval de Alta Especialidad (unidad de tercer nivel de atención). Se seleccionaron pacientes militares activos, retirados o derechohabientes con diabetes mellitus tipo 2, con diagnóstico de aterosclerosis subclínica en 2012 mediante angiogramografía de arterias coronarias y prueba de esfuerzo, para realizarles dos mediciones durante el curso del estudio, una de forma inicial en 2012 y otra después de cuatro años, es decir, entre enero y julio de año 2016, con la finalidad de comprobar la evolución de la cardiopatía isquémica o algún evento cardiovascular adverso mayor. Criterios de exclusión: pacientes que abandonaron el seguimiento, perdieron la derechohabiencia o fallecieron durante el estudio. Se analizaron factores asociados como: edad, género, peso, índice de masa corporal, comorbilidades, riesgo cardiovascular, control adecuado de la diabetes tipo 2 y dislipidemia, y prueba de esfuerzo cardiovascular.

Para fines de este estudio de investigación, se definió a la aterosclerosis subclínica como las lesiones coronarias significativas y la prueba de esfuerzo positiva para isquemia durante la primera medición. La cardiopatía isquémica se consideró en pacientes cuyos expedientes tuvieran documentado infarto agudo de miocardio. De forma global se determinaron factores asociados con o sin cardiopatía isquémica y de forma específica se determinaron y analizaron los mismos factores asociados en pacientes que cumplieron con la definición de aterosclerosis subclínica al inicio del estudio.

Para el análisis estadístico se determinaron medias, desviación estándar, frecuencias y porcentajes, con IC 95%. Se utilizaron las pruebas de χ^2 para variables cualitativas, Smirnov-Kolmogorov para variables cuantitativas y t de Student



para distribuciones normales. Se aplicó el modelo de análisis bivariado y regresión logística no condicional, lambda de Wilks y ecuación de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$. Los datos se procesaron con el programa SPSS versión 19.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 52 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: 36.5% de género masculino y 65.5% femenino, con edad promedio de 58 ± 7.8 años (límites 36-73). Al inicio del estudio, 23.1% de la población no se encontraba en tratamiento para diabetes; 25% tenía complicaciones relacionadas y 48.1% no acudía a control médico. El 61.5% padecía concomitantemente hipertensión arterial sistémica y 78.8% dislipidemia (9.6% sin tratamiento y 19.2% sin control médico); se identificaron 44.4% obesos y 40.4% con sobrepeso. Sólo 23.1% tenía antecedente de tabaquismo.

Al inicio del estudio la mayoría de los pacientes se clasificó con riesgo cardiovascular intermedio (42.3%); posteriormente alto (36.5%) y por último bajo (21.2%). En 10 casos (19.2%) la prueba de esfuerzo resultó positiva para isquemia; por grados funcionales la mayoría se clasificó en nivel 1 (84.6%) y 2 (11.5%), y sólo se registraron dos casos en nivel 3 (3.8%). Más de la mitad de los casos recibía estatinas (65.4%). A 34 pacientes (65.4%) se les diagnosticó aterosclerosis subclínica mediante tomografía de arterias coronarias, con concentración de calcio entre 0-379 unidades (media de 36.1 ± 77.7). El resto de los valores basales de las variables cuantitativas se muestran en los Cuadros 1 y 2.

Tasas de desenlaces a 4 años

Al final del seguimiento se registraron 50 casos: uno de los pacientes abandonó el estudio por perder la derechohabencia y el otro falleció de-

bido a un evento cardiovascular adverso mayor. La tasa de incidencia de cardiopatía isquémica, angina de pecho y eventos cardiovasculares adversos mayores fue de 13.7, 21.6 y 17.6%, respectivamente.

Cambios basales y seguimiento a 4 años

Después de cuatro años de seguimiento, 44.2% de los pacientes continuaron sin control de la diabetes y 73.1% padecía dislipidemia; de estos últimos, 36.5% no recibía tratamiento ni control. El porcentaje de pacientes obesos se incrementó a 50% y con sobrepeso a 61.5%, sin observar diferencias significativas (Cuadro 1).

Se observan cambios importantes en el IMC y concentración de glucosa, de manera significativa en la HbA1c ($p = 0.03$) y la creatinina.

Factores basales pronósticos de cardiopatía isquémica en la muestra general

Los valores basales pronósticos asociados con cardiopatía isquémica fueron: género masculino con 6.4 (IC 95% 1.1-37.9) veces mayor de riesgo que el femenino; dislipidemia (una variable determinante, pues 100% de los casos con cardiopatía actual la padecían hace cuatro años *versus* 74.4% sin ésta); hipertensión arterial sis-

Cuadro 1. Cambios en las variables medidas de pacientes diabéticos (basales y a cuatro años de seguimiento)

Variables	Mediciones		P*
	Basal (%)	4 años (%)	
Sin control de la diabetes tipo 2	48.1	44.2	0.72
Dislipidemia	78.8	73.1	1.0
Dislipidemia sin tratamiento	9.6	36.5	0.56
Dislipidemia sin control	19.2	36.5	0.58
Sobrepeso	40.4	50.0	0.34
Obesidad	44.4	61.5	0.21

témica al inicio del estudio, que aparentó ser un factor pronóstico de protección de cardiopatía isquémica a cuatro años, pues paradójicamente, sólo 28.6% de los pacientes con esta alteración eran hipertensos *versus* 61.5% de los que aún no la padecen, lo que sugiere un riesgo de 0.21 (IC 95% 0.03-1.2), con $p=0.06$.

Al final del estudio (cuatro años después) y haciendo referencia al desenlace de mayor importancia para nuestra investigación, se obtuvo mediante tablas de contingencia para muestras relacionadas el porcentaje de pacientes con diagnóstico previo de aterosclerosis subclínica ($n=21$, 63.3%), que evolucionaron a cardiopatía isquémica ($n=6$, 28.5%). Cuadro 3. El peso fue significativamente mayor en los pacientes con cardiopatía isquémica 82.6 vs 70.4 kg sin ésta ($p=0.01$), nótese que 2.8 kg en promedio. La concentración media de Hb1Ac fue significativamente menor en los casos de cardiopatía isquémica: 7.0 vs 8.4% ($p=0.04$). Las variables asociadas con evolución a cardiopatía isquémica más importantes fueron el IMC y la concen-

Cuadro 2. Factores pronósticos basales de cardiopatía isquémica a cuatro años de seguimiento en pacientes con diabetes mellitus

Factores basales	Cardiopatía isquémica		p
	Sí (n=7)	No (n=43)	
Edad	57.2 ± 4.6	57.6 ± 8.1	0.90
Género masculino	5 (71.4%)	12 (27.9%)	0.02
Hipertensión arterial	2 (28.6%)	28 (65.1%)	0.06
Tiempo de hipertensión arterial (años)	1.5 ± 3.3	6.8 ± 7.1	0.006
Complicaciones asociadas con diabetes	0 (0.0%)	13 (30.2%)	0.03
Dislipidemia	7 (100%)	32 (74.4%)	0.05
Peso	79.7 ± 7.3	72.2 ± 12.5	0.13
Talla	163.8 ± 8.3	155.8 ± 8.4	0.02
Tabaquismo (años)	1.0 ± 2.6	5.0 ± 11.4	0.04
Hb1c	8.4 ± 2.4	7.3 ± 2.6	0.27
Calcio	19.6 ± 31.6	39.6 ± 84.4	0.57

Cuadro 3. Identificación de cardiopatía isquémica en pacientes con y sin aterosclerosis subclínica

		Cardiopatía isquémica		Total
		No	Sí	
Aterosclerosis	No	16	1	17
	Sí	28	6	34
Total		44	7	51

tración de Hb1Ac: el promedio de IMC de los pacientes que no evolucionaron a cardiopatía isquémica fue -0.94 ± 2.7 vs $+0.97 \pm 2.6$ ($p = 0.07$) de quienes la padecieron; en tanto, la Hb1c aumentó 1.13 ± 2.3 vs -1.48 ± 2.1 unidades en sujetos sin y con cardiopatía ($p=0.009$), que expresados en porcentajes fue de +24.4 y -13.8%, respectivamente. Los triglicéridos disminuyeron a -136.6 mg/dL en los casos de cardiopatía isquémica y aumentaron a 25.9 mg/dL en pacientes sin ésta ($p=0.012$). De igual forma las VLDL bajaron a -26.7 mg/dL y se incrementaron 2.9 mg/dL en los casos con y sin cardiopatía ($p = 0.02$), respectivamente (Cuadro 4).

El tabaquismo representó un factor confuso con el género, pues en los hombres la proporción de fumadores fue de 38.7 vs 15.2% de las mujeres ($p=0.05$); el riesgo cardiovascular también se confundió con el género: 61.1 vs 21.2% en hombres y mujeres, respectivamente y por el contrario, la tasa de riesgo intermedio prevaleció en 51.5 vs 27.8% de las mujeres y hombres y las de bajo de 27.3 vs 11.1%, respectivamente ($p=0.01$). El resto de las medidas antropométricas y metabólicas del estado basal tuvieron diferencias significativas en cuanto al género.

Factores basales pronósticos de cardiopatía isquémica por género

Para dividir el pronóstico de cardiopatía isquémica por género (en vista de que en el género masculino ninguna variable categórica basal

**Cuadro 4.** Factores finales y los que cambiaron de basal a 4 años de seguimiento asociados con cardiopatía isquémica

Factores finales	Cardiopatía isquémica		p
	Sí (n= 7)	No (n = 43)	
Peso final	82.6 ± 10.8	70.4 ± 12.2	0.01
Cambio de peso	2.8 ± 6.8	-1.6 ± 6.1	0.08
HbA1c final	7.0 ± 1.4	8.4 ± 2.5	0.04
Cambio de HbA1c	-1.48 ± 2.1	+1.13 ± 2.3	0.009
Cambio de IMC	+0.97 ± 2.6	-0.94 ± 2.7	0.07
Cambio de triglicéridos	-136.6 ± 277.6	25.9 ± 125.3	0.012
Cambio de VLDL	-26.7 ± 56.0	2.9 ± 24.3	0.02

pronostica la cardiopatía isquémica a cuatro años) se aplicó el modelo de análisis discriminante para hombres y mujeres por separado; por tanto, para el género masculino (n=17 de los que solo 5 evolucionaron a cardiopatía) el modelo discriminante óptimo seleccionó los valores basales de talla, tiempo (años) de hipertensión arterial, concentración de triglicéridos, puntaje de Framingham y concentración de HbA1c. Con estas variables, 88.2% de los casos se clasificaron correctamente con pronóstico de cardiopatía isquémica a cuatro años, cuya sensibilidad sería de 100% (es decir, que todos los casos que sufrieron cardiopatía podrían ser pronosticados con los valores basales), mientras que la especificidad sería de 83.3% con 16.7% de falsos negativos. El modelo indica, incluso, que 2/12 hombres sin cardiopatía isquémica tendrían características similares a los casos con cardiopatía.

El modelo reportó una lambda de Wilks de 0.46, con χ^2 de 9.4 y coeficiente de correlación canónica de 0.728 (p=0.09). Es posible que el elevado coeficiente de correlación resultó porque la p alcanzó significación estadística por el pequeño tamaño de la muestra.

Cambio basal de factores asociados con cardiopatía isquémica por género

El cambio de peso del nivel basal a 4 años de seguimiento mostró una interacción significa-

tiva entre el género y la cardiopatía isquémica. Entre los hombres con y sin cardiopatía isquémica el cambio de peso prácticamente fue el mismo, ya que quienes padecieron esta alteración aumentaron 0.420 vs 0.510 kg (p=0.97); sin embargo, en las mujeres el panorama fue diferente, porque quienes sufrieron cardiopatía incrementaron su peso en 9.0 kg promedio, mientras que las quienes no evolucionaron a cardiopatía disminuyeron 2.5 kg (p=0.012). Globalmente, los pacientes con cardiopatía incrementaron 2.8 vs 1.6 kg en promedio (p = 0.04).

Congruente con el cambio de peso, el IMC no fue significativamente diferente en los hombres con y sin cardiopatía isquémica (p = 0,49), pero sí en las mujeres (p=0.03) y la población general. (Cuadro 5, Figura 1).

Cuadro 5. Interacción del género con cardiopatía isquémica en el cambio de IMC de pacientes diabéticos a 4 años de seguimiento

Género	Cardiopatía isquémica		p
	Sí	No	
Masculino	-0.02 (1.2)	-1.01 (0.7)	0.49
Femenino	3.45 (1.9)	-0.91 (0.4)	0.03
p	0.13	0.91	
Media total	1.71 (1.1)	-0.96 (0.4)	0.03

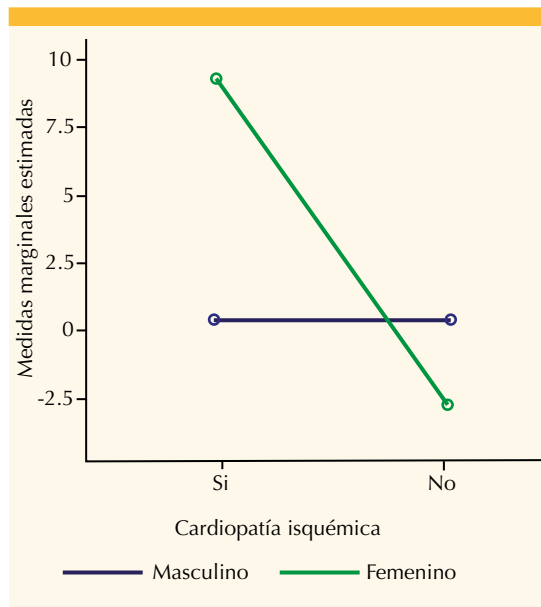


Figura 1. Interacción del género con la cardiopatía isquémica en el cambio de peso de pacientes diabéticos a 4 años de seguimiento.

Paradójicamente, la concentración de HbA1c disminuyó en los pacientes de ambos géneros con cardiopatía isquémica. Sin embargo, entre los hombres con y sin cardiopatía isquémica la diferencia en el cambio de HbA1c fue significativa ($p=0.03$), no así en las mujeres ($p=0.19$). Cuadro 6.

La concentración de glucosa disminuyó en los hombres que sufrieron o no cardiopatía ($p = 0.90$); por el contrario, en las mujeres con cardiopatía aumentó dicha concentración y disminuyó en quienes no la padecieron ($p=0.40$). Cuadro 7.

DISCUSIÓN

Entre las alteraciones cardíacas, la enfermedad coronaria es causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus.⁸ Comparados con individuos sanos, los pacientes con diabetes tienen mayor prevalencia de enfer-

Cuadro 6. Interacción del género con la cardiopatía isquémica en el cambio de Hb1c de pacientes diabéticos a 4 años de seguimiento

Género	Cardiopatía isquémica		p
	Sí	No	
Masculino	-1.58 (1.0)	1.28 (0.6)	0.03
Femenino	-1.25 (1.7)	1.08 (0.4)	0.19
p	0.87	0.80	
Media total	-1.41 (1.0)	1.18 (0.4)	0.02

Cuadro 7. Interacción del género con la cardiopatía isquémica en el cambio de glucosa de pacientes diabéticos a 4 años de seguimiento

Género	Cardiopatía Isquémica		P
	Sí	No	
Masculino	-47.9 (39.1)	-53.8 (25.2)	0.90
Femenino	46.1 (61.9)	-8.2 (15.7)	0.40
p	0.20	0.13	
Media total	-101.0 (63.9)	19.4 (25.9)	0.45

medad coronaria, isquemia inadvertida, mayor extensión de isquemia miocárdica y susceptibilidad de infarto agudo de miocardio.

En el estudio Framingham (realizado en 1979), la coexistencia de diabetes duplica el riesgo ajustado por edad para padecer enfermedades cardiovasculares en hombres y se triplica en las mujeres.⁴ En contraste con nuestro estudio, en pacientes con diabetes tipo 2, durante la medición basal, el género masculino obtuvo un RR de 6.4 (IC 95% 1.1-37.9), respecto del femenino para evolucionar a cardiopatía isquémica, con una prevalencia de 71.4% al finalizar el estudio ($p=0.02$).

Un metanálisis que incluyó 102 estudios, con 530,083 pacientes sin antecedentes cardiovasculares, se observó que quienes padecen diabetes tipo 2 tienen dos veces más riesgo de padecer alteraciones cardiovasculares, como



aterosclerosis coronaria, especialmente quienes tienen dos o más factores de riesgo coronario.⁵ Un reporte que incluyó 1,195 pacientes libres de enfermedad coronaria conocida, sometidos a estudio de perfusión miocárdica y medición de calcio coronario por angiotomografía,⁹ reportó una relación importante en quienes padecieron isquemia inducida durante el estudio de medicina nuclear, con una determinación de calcio arterial coronario mayor de 400 unidades Agatston de 68%; porcentaje similar al obtenido en la presente investigación, con 63.6% de aterosclerosis subclínica diagnosticada por tomografía de arterias coronarias, sin resultar determinante para la evolución a cardiopatía isquémica en el seguimiento a 4 años ($p=0.57$).

La prevalencia de isquemia que pasa inadvertida se evaluó en un estudio observacional que incluyó 1,899 pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2 menores de 60 años de edad (media de 53 años). Los pacientes fueron sometidos a prueba de esfuerzo, que resultó anormal en 60% de los casos, de los cuales 65% mostraron enfermedad coronaria significativa en la angiografía.⁹ En nuestro estudio la prueba de esfuerzo inicial resultó positiva en 19.2%, sin considerarse un factor pronóstico asociado con evolución a cardiopatía isquémica en el seguimiento a 4 años ($p=0.57$).

Siete de 52 pacientes diabéticos evolucionaron a cardiopatía isquémica, sin considerarse un factor pronóstico significativo el diagnóstico previo de aterosclerosis subclínica, probablemente asociado con el tamaño de la muestra ($p=0.57$).

En un metanálisis de 20 estudios que incluyeron a casi 100,000 personas, se observó un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares asociados con intolerancia a la glucosa (RR 1.33).¹⁰ Entre los sobrevivientes del *Framingham Heart Study*, la concentración de HbA1c se relacionó con enfermedad cardiovascular en mujeres,

pero no en los varones. Por cada aumento de 1% en la concentración de HbA1c, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular fue de 1.39 (IC 95%, 1.06 a 1.83).¹¹ En nuestro estudio, la concentración media de HbA1c basal fue de 8.4 ± 2.4 , con una media de HbA1c al final del estudio de $7.0 \pm 1.4\%$ ($p=0.04$) en los pacientes que evolucionaron a cardiopatía isquémica, con una diferencia de 24.4 vs 13.8% en quienes no ($p=0.009$), lo que paradójicamente puede representar un mejor control glucémico en quienes padecieron eventos cardiovasculares; sin embargo, esto se reflejó en la medición final de HbA1c, posterior a la evolución de cardiopatía isquémica y que puede relacionarse con mejor apego al tratamiento óptimo.

También puede haber relación entre las concentraciones de HbA1c y tiempo de manifestación de la enfermedad coronaria. Esto fue sugerido en una revisión de 315 pacientes con diabetes sometidos a angiografía coronaria por cardiopatía isquémica sintomática.¹² En el estudio aquí realizado, las concentraciones basales de HbA1c en los pacientes que padecieron cardiopatía isquémica se encontraron fuera de los valores considerados dentro del control glucémico (media de 7.4%), que durante el seguimiento se observó un incremento significativo de 8.2%, lo que se relaciona con cardiopatía isquémica ($p=0.03$). Los pacientes con diabetes casi siempre tienen comorbilidades que incrementan el riesgo aterogénico como: hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia.¹³ Según diversos estudios epidemiológicos, la relación entre cifras elevadas de colesterol LDL y riesgo cardiovascular sugiere que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos, incluidos los que no tienen evidencia clínica de enfermedad coronaria.¹⁴ En nuestro estudio es probable que la baja tasa de eventos cardiovasculares se relacione con la indicación de estatinas, pues durante la medición basal, 90.4% de los pacientes se encontraba en trata-

miento con hipolipemiantes a base de estatinas, sin llegar a considerarse un valor pronóstico en el seguimiento del estudio, probablemente asociado con el tamaño de la muestra, lo que nos lleva a la necesidad de realizar estudios de extensión y seguimiento.

El riesgo de cardiopatía coronaria en pacientes con diabetes es mayor en las mujeres que en los hombres. La magnitud de este efecto se comprobó en un metanálisis de 37 estudios, con 450,000 pacientes con diabetes tipo 2, donde se obtuvo que el riesgo relativo de cardiopatía coronaria fatal fue de 3.5 en las mujeres y de 2.1 en los hombres.¹⁵

De acuerdo con lo encontrado en nuestra investigación, 71.4% del total de pacientes que evolucionaron a cardiopatía isquémica fueron hombres ($p=0.02$) y 28.6% mujeres ($p=0.02$).

En lo que respecta al cambio de peso en nuestra población, el cambio de IMC no mostró diferencias significativas en los hombres que padecieron cardiopatía isquémica ($p = 0.49$), pero sí en las mujeres ($p=0.03$). Los pacientes con cardiopatía isquémica aumentaron en promedio 1.71 unidades de IMC, comparados con quienes no evolucionaron a cardiopatía isquémica, con disminución en -0.96 unidades ($p=0.03$). Por tanto, el aumento de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 representa un factor de riesgo adicional para sufrir eventos cardiovasculares.

Es conveniente mencionar que los desenlaces de nuestro estudio no fueron en su totalidad equiparables con la bibliografía; no obstante, se requieren estudios a largo plazo y con mayor número de pacientes. Se sugiere un estudio de casos y controles para determinar qué tipo de variables se asocian con aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos.

Agradecimientos

A la doctora Brissa Mejía Galeana, por realizar la medición inicial de este estudio, durante su último año de residencia en la especialidad de Medicina interna y permitirme continuar con el seguimiento del mismo cuatro años después.

REFERENCIAS

1. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986;111(2): 383-390.
2. Greenland P, Gaziano JM. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Eng J Med* 2003;349(5):465-473.
3. Carso AP, Tanner RM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Thacker EL, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol* 2014;24(8):581-587.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59(1):8-13.
5. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):65-71.
6. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1413-1418.
7. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25): e50-e103.
8. Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100(10):1134-1146.
9. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda PT, Dahlbeck J, Hayes SW, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):923-930.



10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;27(1):193-203.
11. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial UKPDS 41. *BMJ* 2000;320(7246):1373-1378.
12. Ravapati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB, et al. Association of hemoglobin A 1c level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006;97(7):968-969.
13. Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I General concepts. *Circulation* 2002;105(14):1727-1733.
14. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors *Circulation* 2002; 105(12):1424-1428.
15. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies *BMJ* 2006; 332(7533): 73-78.