



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL “ 20 DE NOVIEMBRE ” ISSSTE**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DEL
POSGRADO EN CARDIOLOGÍA**

**“NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA Y HEMOGLOBINA
GLUCOSILADA COMO INDICADORES DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA
SILENTE DETECTADA MEDIANTE SPECT DE PERFUSION EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS”**

No. De Registro: 265.2007

**PRESENTA
DR. ARTURO ALBERTO PIÑA FLORES**

**ASESORES
DRA. ADRIANA PUENTE BARRAGÁN
DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL**

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Mauricio Di Silvio López.
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Enrique Gómez Álvarez.
Profesor Titular del Postgrado
En Cardiología
Para médicos especialistas
Cursos de Alta Especialidad

Dra. Adriana Puente Barragán.
Asesor de Tesis

Dr. José Luis Aceves Chimal.
Asesor de Tesis.

Dr. Arturo Alberto Piña Flores
Autor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa **Iliana**, amor de mi vida, motor de cada una de las cosas que realizo, sin ti nada de esto sería posible.

A mis **Padres**, por todo su amor, y ser el ejemplo que me obliga a ser mejor cada día. Sin ellos y sus enseñanzas no estaría aquí ni sería quien soy ahora, a ellos les dedico esta tesis.

A mi hermana, **Laura**, por aconsejarme, compartir risas y llantos en todo este tiempo.

A todos mis adscritos, que me han ayudado en mi formación profesional especialmente al **Dr. Enrique Gómez Álvarez** por asesorarme a lo largo de la especialidad, por compartir su conocimiento conmigo e inspirar en mí mucha admiración.

A la **Dra. Adriana Puente Barragán** y al **Dr. José Luís Aceves Chimal** por su apoyo incondicional y acompañarme en este camino que hoy culmina en el presente proyecto.

A **Zaria, Jair, Bernardo, Roberto, Alfredo, Sandra, Fernando R, Ricardo F y Ricardo G** por su amistad, compartiendo penas y glorias a lo largo de la especialidad.

Índice

Resumen	5
Abstract	6
Antecedentes	7
Hipótesis	17
Diseño	18
Objetivo	19
Método	19
Análisis Estadístico	20
Resultados	21
Discusión	27
Conclusiones	30
Referencias	31

RESUMEN:

La isquemia miocárdica silente es una entidad frecuente poco entendida y diagnosticada desde el punto de vista clínico. Se ha referido la utilidad del SPECT, en la determinación de isquemia silente en pacientes con DM. En este estudio determinamos la asociación de los niveles de PCRhs, HbA1c y factores de riesgo cardiovascular con la presencia de isquemia silente.

METODO: Incluimos pacientes diabéticos asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular. Determinamos niveles de PCRhs y HbA1c y realizamos SPECT de perfusión miocárdica al inicio y a 6 meses del estudio. También registramos la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Utilizamos SPSS 15.0 para Windows.

RESULTADOS: Analizamos 39 pacientes con edad de 60 ± 14 años. El análisis de correlación (Rho de Spearman) no fue significativo entre las variables de estudio con la presencia de anomalías en la Medicina Nuclear. El Riesgo de cursar con anomalías de perfusión en la Medicina Nuclear se observó elevado con LDL, HDL y HbA1c ($p < 0.16$ a 0.51). El análisis multivariado mostró a la obesidad, tabaquismo. Niveles elevados de LDL, glucosa, Hemoglobina glucosilada y PCRhs con relevancia estadística para la presencia de isquemia silente ($p < 0.001$)

CONCLUSIÓN:

Los niveles de PCR-hs y hemoglobina glucosilada aunada a la suma de factores de riesgo cardiovascular se asocian con la presencia de isquemia silente en pacientes diabéticos tipo II.

Pacientes con diabetes mellitus descontrolada tienen mayor riesgo de cursar con anomalías en el SPECT de perfusión miocárdica.

Palabras Clave: Isquemia silente, PCRhs, HbA1c, SPECT de perfusión miocárdica.

ABSTRACT:

Silent myocardial ischemic is uncommon studied and diagnosed. The myocardial perfusion SPECT early use for determines silent ischemia in diabetic patients. In this paper we determine the association between CRPhs, HbA1c and cardiovascular risk factors with silent ischemia.

METHOD: We included diabetic patients cardiovascular asymptomatic. Determine CRPhs and HbA1c levels and made myocardial perfusion SPECT begging and 6 months of study. We registered also cardiovascular risk factors. We used SPSS 15.0 for Windows.

RESULTS: We analyzed 39 patients with 60 ± 14 years. Rho Spearman showed not significant association between study variables with Nuclear Medicine abnormalities. The perfusion abnormalities risk was elevated but not significant with LDL, HDL y HbA1c ($p < 0.16$ a 0.51). Multivariate analysis showed statistic relevance of obesity, tabaquism, high levels LDL, glucose, Glycosylated hemoglobin, and CRPhs with silent ischemia. ($p < 0.001$)

CONCLUSION: The CRPhs and Glycosylated hemoglobin levels in addition with cardiovascular risk factors have association with silent ischemia in diabetic patients type II.

The diabetic patients uncontrolled have a bigger risk for development myocardial perfusion SPECT abnormalities.

Key words: Silent ischemia, CRPhs, HbA1c, myocardial perfusion SPECT.

Antecedentes:

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con Diabetes Mellitus (DM). Existen evidencias de que los pacientes diabéticos que no han sufrido un síndrome coronario agudo tienen el mismo riesgo de padecerlo que aquellos no diabéticos que lo han sufrido previamente. (1) Esto sugiere que, subyacente a la DM, puede existir una extensa aterosclerosis coronaria sin una obvia manifestación clínica. Además, el riesgo de muerte por un acontecimiento cardiovascular en los pacientes diabéticos es dos-cuatro veces mayor que en la población no diabética. Este exceso de mortalidad es más elevado en mujeres (cuatro-cinco veces) que en varones (dos-tres veces). (1) En los últimos años se ha constatado una disminución en la mortalidad de causa coronaria debido probablemente a los avances en el tratamiento médico, como el uso de agentes fibrinolíticos, antiagregantes, estatinas, bloqueadores beta, insulinoterapia postinfarto de miocardio y al mejor control de la hiperglucemia. Sin embargo, esta disminución ha tenido menos impacto en pacientes diabéticos. Por estos motivos, la American Heart Association considera la DM no como un simple factor independiente de riesgo, sino como una «verdadera enfermedad cardiovascular». (2)

Hace algunos años se consideraba a la aterosclerosis como una enfermedad degenerativa, la cual afectaba predominantemente a las personas de edad avanzada. En la actualidad se identifica como un proceso dinámico a nivel del endotelio vascular, el cual involucra tanto descontrol metabólico in-situ como una respuesta inflamatoria crónica. (3)

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las causas más frecuentes de mortalidad en nuestro país con una tasa del 49%, cuya prevalencia oscila en el 11%. (4)

La aterosclerosis coronaria es un padecimiento frecuente en pacientes diabéticos. El control glucémico juega un papel fundamental en la progresión de la enfermedad, y está íntimamente relacionada a la elevación de glucosa sanguínea y niveles de Hemoglobina Glucosilada (HbA1). El desarrollo de la enfermedad aterosclerótica inicia 15 a 25 años antes de inicio clínico de la DM, por lo que también puede estar presente en pacientes con resistencia a la insulina y síndrome metabólico (2)

Usualmente los pacientes con DM tienen asociada Hipertensión Arterial y Dislipidemia, lo cual incrementa su riesgo cardiovascular. El desarrollo de la enfermedad arterial coronaria en pacientes con DM tipo I es más temprana (3^a-4^a. Década de la vida) y sugiere peor pronóstico (3) Las complicaciones de la DM, tienen especial impacto en la sobrevida y calidad de vida, especialmente en lo que respecta a la enfermedad cardiovascular. Aproximadamente 20-25% de los pacientes que se presentan con un Síndrome Coronario Agudo (SCA) y/o son sometidos a procesos de revascularización coronaria son diabéticos y tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares o muerte secundaria. Este riesgo se incrementa significativamente (7:1) en mujeres diabéticas. La mortalidad intra-hospitalaria posterior a un IAM y a un año de seguimiento se incrementa el doble, la terapia con trombolisis tiene menor eficacia y el riesgo de complicaciones, reestenosis y mortalidad posterior a un procedimiento de revascularización se incrementan notablemente. Por lo tanto, el diagnóstico temprano de EAC es esencial para mejorar el pronóstico, la sobrevida y calidad de vida en esta población de alto riesgo. (5)

¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico de la aterosclerosis y el rol de la Diabetes Mellitus en la Misma?

Actualmente existe una gran evidencia de que en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis subyacen mecanismos inmunológicos e inflamatorios.

El inicio de una respuesta adaptativa (antígeno específica) se considera cuando un macrófago expone un complejo antigénico, unido a una proteína del complejo mayor de histocompatibilidad, al linfocito T, activándose la respuesta inmunológica de tipo celular. Los linfocitos T citotóxicos y ayudadores estimulan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos, presentándose la respuesta inmunológica humoral. Lo anterior ocurre en la fisiopatología de la placa aterosclerosa. La activación de células T y macrófagos desencadenan una cascada de citocinas que inducen un estado pro-inflamatorio dirigido directamente contra las células endoteliales y células de músculo liso vascular, las cuales, al ser afectadas producen más citocinas pro-inflamatorias, convirtiendo éste proceso en un círculo de retroalimentación positiva del estado inflamatorio. Existen otras células involucradas en éste proceso que son las células cebadas como órgano efector del sistema inmune, las cuales tienen la capacidad de modificar a las lipoproteínas y digerirlas a los componentes de la matriz, lo cual puede jugar un papel primordial en la fractura de las placas aterosclerosas. (6)

La activación de la cascada inflamatoria incluye la activación de TNF α y la expresión de Interleucina 1 (IL1) hasta la interleucina 6 (IL6) así como la secreción de pentraxinas como la proteína C reactiva (PCR), la cual puede ser un marcador de inflamación endotelial y tener un efecto en reclutamiento leucocitario en la pared endotelial.(7)

La disfunción endotelial está considerada como el estadio más precoz en el proceso aterogénico y se ha asociado a factores de riesgo cardiovascular clásicos y otros más recientes, como la hiperhomocisteinemia, el estrés oxidativo y las infecciones crónicas. La consecuencia fisiológica de la disfunción endotelial es la disminución en la producción de óxido nítrico (ON), con la consiguiente pérdida de su función vasomotora y antiaterogénica (antiagregante, antiadhesiva, antiproliferativa y antioxidante). (8) Además, la disfunción endotelial se asoció a un aumento de sustancias vasoconstrictoras, como las endotelinas. (9)

Los pacientes con síndromes coronarios agudos tienen niveles elevados de IL6, PCR y pentraxina-3 lo que puede ser debido a la inflamación desencadenada en la lesión coronaria responsable de la sintomatología. Elevaciones moderadas de PCR se consideran como un factor de riesgo para padecer coronariopatías en hombres jóvenes aparentemente sanos. Lo anterior sugiere que actividad inflamatoria moderada de placas silentes resulta en una cascada que lleva a la producción de PCR y acelera el progreso de la enfermedad. (10)

Toda reacción inmunológica debe de tener un antígeno desencadenante. Ésta no es la excepción, pues en ratones “knok out” se ha identificado células T específicamente dirigidas a lipoproteínas de baja densidad oxidadas (Ox-LDL), las cuales son el sustento de la placa aterosclerosa, representando la elevación de estas lipoproteínas en un factor de riesgo plenamente identificado para la aterosclerosis (11), de tal manera que representa el objetivo primario de tratamiento del Adult Treatment Panel (ATP III).

Significancia Biopatológica de la oxidación de LDL.

El incremento de LDL circulantes lleva a un aumento de la adherencia de monocitos circulantes al endotelio arterial y al mismo tiempo a una tasa incrementada de penetración de LDL a la pared vascular. Al encontrarse en la pared se expone a estímulos oxidantes de las principales células que se encuentran en las lesiones arteriales (macrófagos, etc) lo que perpetúa la inflamación local y produce una retroalimentación positiva del fenómeno inflamatorio *per se*, promoviendo la migración de células de músculo liso vascular, las cuales contribuyen al reclutamiento y activación de crecimiento de células espumosas, perpetuando así la formación de lesiones ateromatosas. (11)

Adicionalmente a estas propiedades, las LDL oxidadas son quimiotácticas para macrófagos, además de inhibir la motilidad de los macrófagos tisulares, siendo citotóxicas para las células endoteliales e inhibiendo la vasodilatación mediada por ON. (12)

Se ha demostrado relación entre altas concentraciones de glucosa y disfunción endotelial *in vivo*. Los mecanismos responsables de dicha disfunción pudiesen ser una actividad limitada de la sintetasa de ON o por el aumento en la degradación de ON por la producción de radicales superóxido(12). Lo anterior se ha demostrado al observarse mejoría en la relajación arterial en pacientes diabéticos tipo 2 (con resistencia a la insulina) después de la administración de vitamina C. (13)

Existe un incremento importante en la concentración de NADH durante la hiperglucemia crónica, derivado principalmente de la producción de sorbitol. El aumento del gradiente NADH/NAD⁺ puede afectar el flujo hacia la síntesis de diacilglicerol (DAG), la reparación del ADN y la oxidación de los ácidos grasos. Se ha observado que la administración de piruvato a células vasculares previamente

expuestas a hiperglucemia, mejora el potencial de óxido-reducción, pues la hiperglucemia sostenida incrementa la producción de radicales libres de oxígeno, así como la peroxidación de lípidos, especialmente LDL, estableciendo las condiciones antigénicas previamente descritas para el desarrollo de la cascada de la aterosclerosis. (12)

Estado Protrombótico y Diabetes.

La progresión hacia la enfermedad cardiovascular implica también alteraciones de la coagulación regional a nivel de la pared vascular, haciendo referencia a la capacidad de especialización regional, la cual se torna deletérea en éstos pacientes. Los niveles elevados de PAI-1 inhiben la disolución de los depósitos de fibrina en la pared vascular. Estos hallazgos sugieren una disminución de la actividad fibrinolítica lo que confiere un estado protrombótico y proceso de aterosclerosis acelerada.^(14,15)

El paciente diabético, basados en la evidencia referida, es considerado de alto riesgo por las alteraciones que le confiere la hiperglucemia persistente y la resistencia a la insulina, generando procesos de aterosclerosis mucho mas agresivos que en la población general. Por ser considerada como un padecimiento inmunológico y con sustrato inflamatorio, consideramos que la detección temprana e incluso subclínica de disfunción endotelial y progresión a aterosclerosis, es importante en pacientes con riesgo elevado, estableciendo tratamientos farmacológicos y/o intervencionistas oportunos sin llegar a consecuencias y estadios finales e irreversibles de éste padecimiento, como son la cardiopatía isquémica, EVC, e insuficiencia cardiaca.(16)

La confirmación de este proceso inflamatorio, se basa en la correlación existente entre los niveles elevados de marcadores inflamatorios, principalmente Proteína C Reactiva y los eventos coronarios agudos secundarios a ruptura de la placa ateroesclerosa. Además de la elevación de PCR, existe elevación de algunas

citoquinas (interleucina 1,6), factor de necrosis tumoral alfa (FNTa) y moléculas de adhesión celular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1), los cuales participan activamente en la formación de la placa como respuesta al daño vascular endotelial, condicionado a su vez por estímulos locales como la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), los productos finales de la glucosilación avanzada en pacientes con DM y procesos inflamatorios e infecciosos, dicho proceso es conocido como “Cascada inflamatoria”. La PCR como reactante de fase aguda es conocida desde hace más de 70 años como una proteína plasmática unida al polisacárido-C del pneumococo. Clásicamente es producida a nivel hepático; sin embargo en la actualidad se sabe que también puede ser producida a nivel vascular, detectándose a nivel celular en la placa aterosclerótica. En estudios experimentales con ratones inoculados con PCR de origen humano, se ha demostrado su efecto protrombótico y pro-aterogénico. Los niveles son usualmente bajos en individuos normales, pero pueden elevarse 100-200 veces más en procesos agudos inflamatorios. En estudios clínicos realizados en poblaciones aparentemente sanas (“Physicians Health Study) el aumento de niveles plasmáticos de PCR, se relacionan con un incremento del riesgo relativo de padecer un IAM, independientemente de los niveles de colesterol total y colesterol de alta densidad (c-HDL).¹⁰ Ridker y cols. En una población de mujeres aparentemente sanas y en comparación del colesterol de baja densidad (c-LDL), demostró que los niveles de PCR fueron altamente predictivos para la evaluación del riesgo cardiovascular. En pacientes con síndrome coronario agudo y elevación de PCR, predice un riesgo mayor (9:1) de desarrollar muerte de origen cardiovascular. Por lo tanto su medición en poblaciones de alto riesgo, agrega un factor pronóstico significativo en la valoración del riesgo cardiovascular, principalmente en pacientes con múltiples factores de riesgo, diabéticos y con Síndrome Metabólico (10). Los niveles de corte aceptados en la actualidad para la estratificación del riesgo son: <

1.0 mg/L bajo riesgo, 1.0-3.0 mg/L riesgo intermedio y >3.0mg/L alto riesgo.

En presencia de niveles >10.0 mg/L, es necesario considerar repetir la prueba o descartar la presencia de proceso inflamatorio agregado. (7)

Isquemia Silente y Diabetes Mellitus.

Es bien conocido que muchos individuos con enfermedad de arterias coronarias severa no experimentan angina de pecho. En estos pacientes, los episodios de isquemia pueden ser silentes. (17)

La isquemia miocárdica silente (IMS) es una entidad frecuente poco entendida y diagnosticada desde el punto de vista clínico. Se presenta en pacientes con múltiples factores de riesgo, sobre todo en diabéticos e hipertensos. Se la define por la evidencia objetiva de isquemia miocárdica sin dolor torácico o equivalentes anginosos. (18)

CLASIFICACIÓN. (19)

La Isquemia miocárdica silente se ha clasificado siguiendo la propuesta de Conh, esta ayuda a clasificar la prevalencia, detección, pronóstico y tratamiento.

- Tipo I Individuos totalmente asintomáticos
- Tipo II Pacientes asintomáticos con infarto miocárdico agudo previo
- Tipo III Pacientes con angina de pecho y episodios de Isquemia miocárdica silente.

Se ha demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tipo II, sin antecedentes clínicos de angina de pecho tienen episodios de isquemia miocárdica silente entre el 26 y el 60 % de los casos, además de esto, las personas que fallecieron en Estados Unidos por muerte súbita de origen cardíaco y que tenían lesiones arterioscleróticas severas en el estudio postmortem, el 25 % nunca habían presentado ningún síntoma clínico de enfermedad coronaria lo que puede tener gran relación con la isquemia silente. (1)

La detección temprana de la enfermedad arterial coronaria es poco frecuente, y habitualmente la primera manifestación clínica de la enfermedad lo constituye un IAM. La presencia de IMS es frecuente, por lo que aproximadamente 70% de los diabéticos mueren de complicaciones cardiovasculares en forma inesperada. Así mismo las complicaciones posteriores a un evento cardiovascular es mayor, y la mortalidad intra-hospitalaria y posterior al alta después de un IAM se incrementa el doble; la terapia con trombolisis tiene menor eficacia y el riesgo reestenosis y mortalidad posterior a un procedimiento de revascularización se incrementan notablemente. (20)

Las anomalías electrocardiográficas en pacientes asintomáticos están asociadas a enfermedad arterial coronaria subclínica; Sin embargo no son específicas y la presencia de ondas Q patológicas sugieren historia de un IM silente. (21)

En la mayoría de los casos a la IMS. Se le identifica por cambios eléctricos transitorios del segmento ST, alteraciones de la perfusión miocárdica y anomalías reversibles de la movilidad parietal. Con monitoreo electrocardiográfico ambulatorio en pacientes con enfermedad coronaria se demostró que el 75% de los episodios de isquemia miocárdica son clínicamente silentes. Las alteraciones del segmento ST, en especial la depresión transitoria durante al menos 1 minuto, se señaló como un marcador de isquemia miocárdica. (21) Sin embargo, en comparación con otros métodos diagnósticos no invasivos como el SPECT (tomografía computarizada por fotón único) de perfusión miocárdica, no demostró ser sensible en la localización, extensión y gravedad de la enfermedad aterosclerosa coronaria (EAC).

Perfusión Miocárdica e Isquemia Silente.

El flujo coronario en reposo es resultado de el buen funcionamiento vascular a nivel coronario para mantener un adecuado aporte de nutrientes y oxígeno al miocardio viable y contráctil. Los radiotrazadores utilizados para evaluar esta perfusión dependen de integridad celular (específicamente sarcolema) para que se puedan retener dentro de las células y éstos a su vez ser visualizados a la hora de la adquisición de las imágenes. (22)

Sabemos que el miocardio en reposo tiene una tasa de extracción de oxígeno cercana a la máxima alcanzable, por lo que el aumentar la demanda metabólica miocárdica, el único mecanismo de adaptación es el aumento de flujo regional, que en presencia de aterosclerosis se encuentra comprometido. (23) Lo anterior define el porqué el estudio de perfusión es una herramienta invaluable en la protocolización de síndromes coronarios crónicos.

El estudio de perfusión miocárdica con SPECT, como prueba inductora de isquemia, constituye un método diagnóstico no invasivo y útil en la detección y evaluación de la EAC. Su utilidad específicamente para la detección de isquemia silente ha sido bien establecida se ha observado que el SPECT tiene una sensibilidad del 97% para el diagnóstico de IMS, con un Valor predictivo positivo (VPP) del 90% y un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 2% (24).

Paillole y cols reportaron una sensibilidad del 80% y especificidad del 87% para la detección de EAC; cifras similares fueron obtenidas por Bordreu y cols, quienes reportaron sensibilidad y especificidad del 86% y 79% respectivamente. En una revisión retrospectiva de una población diabética, estudiada con SPECT seguido de angiografía coronaria; se reportó sensibilidad del 97% y valor predictivo positivo (VPP) del 88%. (25)

Recientemente se ha referido la utilidad del SPECT, en la estratificación de riesgo

cardiovascular en pacientes con DM. La presencia de un estrés anormal (isquemia), está claramente asociada con una mayor frecuencia de eventos cardiacos a un año de seguimiento (> 5%), en comparación con un estudio normal (<1%). (25)

PROBLEMA:

Cuál es la asociación que existe entre los niveles de PCR-hs y hemoglobina glucosilada con isquemia silente evaluada por SPECT de perfusion miocárdica en pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria conocida.

HIPÓTESIS:

H1: Existe una relación importante entre los niveles de PCR y Hemoglobina Glucosilada con la presencia de isquemia silente detectada mediante SPECT de perfusión miocárdica en pacientes diabéticos

JUSTIFICACIÓN:

La prevalencia de EAC en los pacientes diabéticos es mucho mayor (55%) que en la población general (2-4%). El riesgo de desarrollar un evento coronario se duplica, e incluso puede ser 4 veces más frecuente que en un paciente no diabético de la misma edad y de características similares. La detección temprana de la EAC es poco frecuente, y habitualmente la primera manifestación clínica de la enfermedad lo constituye un IAM.

La presencia de Isquemia Miocárdica Silente es frecuente, por lo que aproximadamente 70% de los diabéticos mueren de complicaciones cardiovasculares en forma inesperada. Así mismo las complicaciones posteriores a un evento cardiovascular es mayor, y la mortalidad intra-hospitalaria y posterior al alta después de un IAM se incrementa el doble; la terapia con trombolisis tiene menor eficacia y el riesgo reestenosis y mortalidad posterior a un procedimiento de revascularización se incrementan notablemente.

La DM acelera el proceso de aterogénesis a través de varios mecanismos, como anomalías en la concentración y la composición de las lipoproteínas, su asociación con la hipertensión, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, glucosilación de las proteínas del plasma y la pared arterial, oxidación lipídica, estado procoagulante y proinflamatorio asociado a alteraciones de la función endotelial.

En poblaciones asintomáticas de alto riesgo como diabéticos y con Síndrome Metabólico y sin antecedente de eventos cardiovasculares previos, se ha evidenciado elevación plasmática de PCR de la hemoglobina glucosilada, relacionándose directamente con incremento del riesgo cardiovascular.

Por estudios ya realizados sabemos la buena sensibilidad y especificidad del SPECT de perfusión miocárdica en búsqueda de isquemia silente. El costo de este estudio es muy alto, y posiblemente fuera de la posibilidad adquisitiva de muchas familias en México.

Por lo tanto, la detección en forma temprana en pacientes diabéticos asintomáticos, de los niveles plasmáticos elevados de PCR así como de hemoglobina glucosilada serían de gran utilidad en el diagnóstico de EAC al determinar su relación con la presencia de isquemia silente, teniendo una herramienta de diagnóstico muchos más económica que la perfusión miocárdica.

La determinación oportuna de PCRhs y HbA1c permitirá establecer una mejor vigilancia de pacientes diabéticos por su posible relación con la isquemia miocárdica silente.

DISEÑO:

Transversal, observacional, descriptivo, analítico.

OBJETIVOS:

General:

1.-Determinar la relación de los niveles plasmáticos de PCRhs con la isquemia miocárdica silente detectada mediante SPECT de perfusión miocárdica en pacientes diabéticos

2.- Determinar la relación de los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada con la isquemia miocárdica silente detectada mediante SPECT de perfusión miocárdica en paciente diabéticos

Específicos:

1.- Determinar la relación entre los factores de riesgo para enfermedad coronaria con la isquemia silente determinada mediante SPECT de perfusión en pacientes diabéticos

2.-Determinar los riesgos de cursar con isquemia coronaria en pacientes diabéticos con descontrol metabólico.

Métodos:

Seleccionamos pacientes diabéticos que cumplieran con los criterios de inclusión, atendidos en la consulta externa de endocrinología y medicina interna del CMN 20 de noviembre del ISSSTE, entre enero y febrero del 2007.

Registramos la edad, género y presencia de enfermedades consideradas como factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Hipertrigliceridemia (HTG), Hiperlipidemia (HLP) , Hipercolesterolemia (HCL), Tabaquismo (Tab), así como la presencia de obesidad y sobrepeso.

Se tomaron muestras sanguíneas en ayuno de 8 horas en forma convencional y se mantuvieron refrigeradas a 4° C en tubos de ensayo de vidrio hasta el momento de ser procesadas. Se determinaron niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), Triglicéridos, Glucosa, Hemoglobina glucosilada A1c (HBA1c) de acuerdo a los estándares establecidos en las Instituciones de Salud en materia de pruebas de laboratorio. A los pacientes con descontrol metabólico se les ajustó tratamiento médico y se realizó una segunda toma a los 6 meses.

Se realizó estudio de perfusión miocárdica basal y a los 6 meses en el departamento de Medicina Nuclear del CMN 20 del Noviembre del ISSSTE con Tecnecio 99 en reposo y esfuerzo, realizando la parte de esfuerzo con cicloergómetro de 9 minutos, administrando dipiridamol según dosis ponderal al minuto 4, radiotrazador al minuto 7 y revirtiendo efecto con aminofilina en el minuto 9.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Utilizamos el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows. El análisis univariado se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis de asociación utilizamos Rho de Spearman. Para el análisis inferencial utilizamos la prueba t de student para variables continuas y la regresión logística múltiple para variables categóricas. Consideramos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS:

Incluimos 39 pacientes con edad de 60 ± 14 años. La distribución porcentual del género de los pacientes y factores de riesgo asociados con enfermedad coronaria se observan en la Tabla 1. Figura 1 y 2.

TABLA 1 FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA.

	%	N
Género Masculino	59	23
Femenino	41	16
Hipertensión Arterial	41	16
Dislipidemia	39	15
Tabaquismo	20	8
Obesidad	82	32

Figura 1. Distribución por Género.

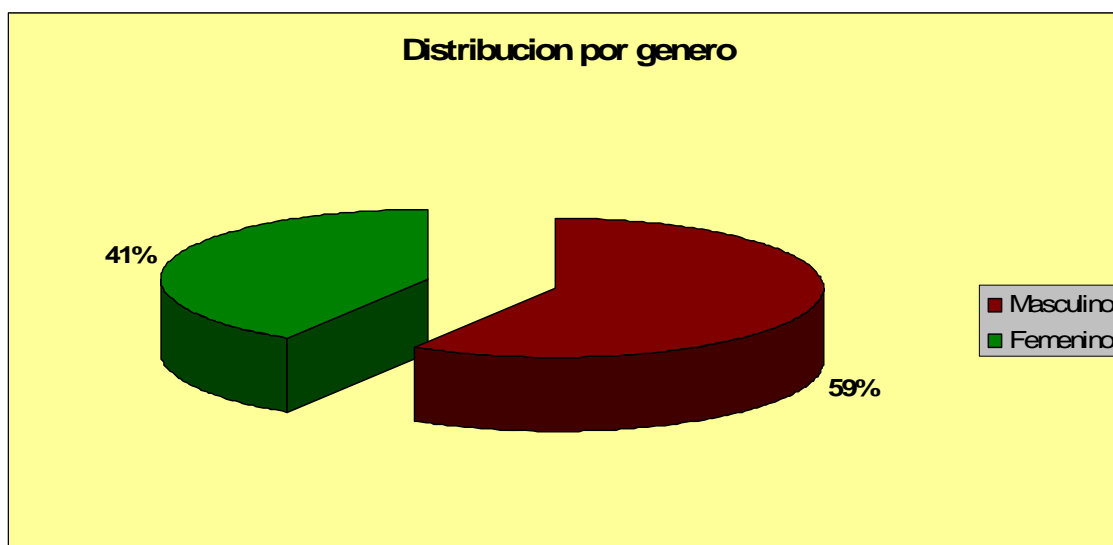


Figura 2. Porcentaje de factores de riesgo Cardiovascular.

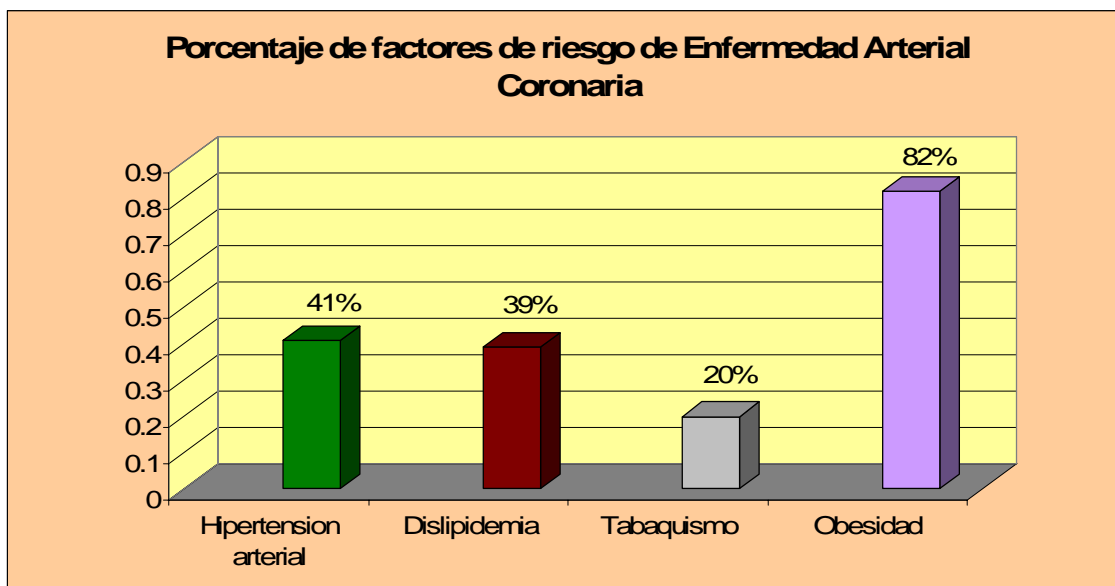


TABLA 2. Distribución de pacientes de acuerdo a elevación de los niveles séricos

	BASAL		6 MESES		p
	%	N	%	n	
Colesterol	39	15	39	15	1.0
Triglicéridos	41	16	41	16	0.26
LDL	59	23	79	31	1.0
HDL	20	8	30	12	1.0
Glucosa	56	22	56	22	0.37
HbA1c	41	16	53	21	0.16
PCRhs	5	2	7	3	0.57
MN anormal	18	7	43	17	0.003

LDL = Proteínas de Baja Densidad; HDL = Proteínas de Alta Densidad; HbA1c = Hemoglobina glucosilada; PCRhs = Proteína C Reactiva de alta densidad; MN = Medicina Nuclear

Figura 3. Porcentajes de pacientes fuera de metas del ATP III, al inicio y seguimiento a los 6 meses a pesar de haber recibido tratamiento médico.

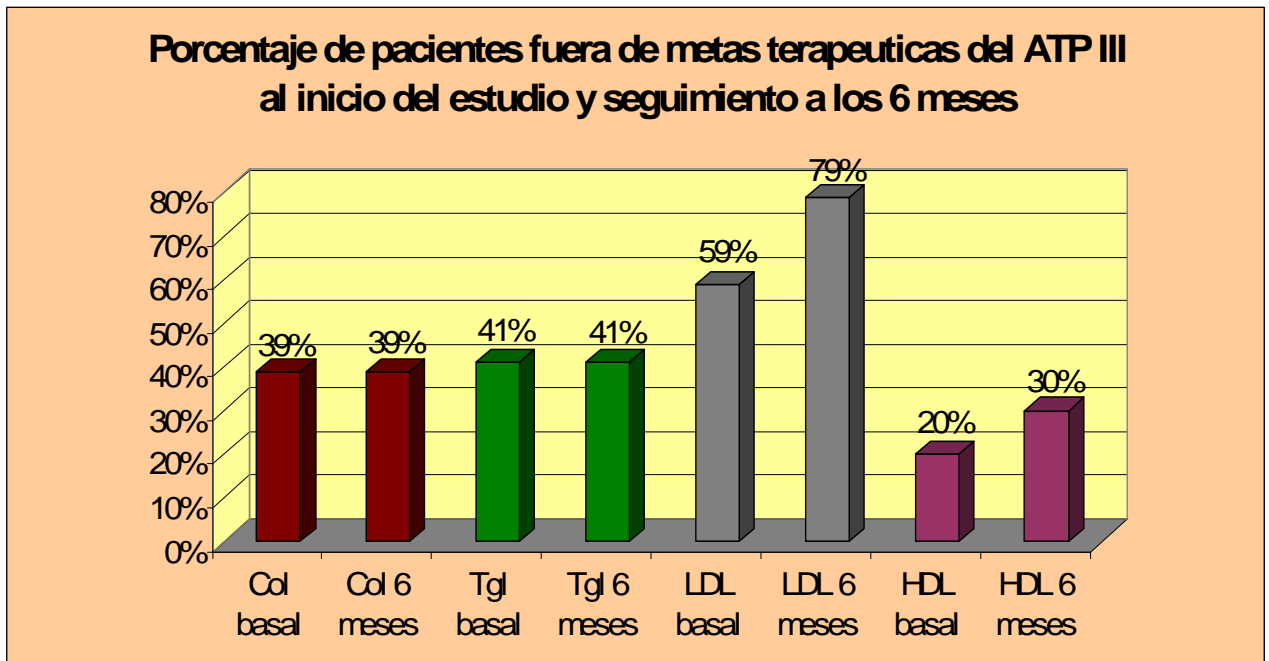


Figura 4. Porcentajes de pacientes con descontrol glucémico al inicio y seguimiento a los 6 meses a pesar de haber recibido tratamiento médico.

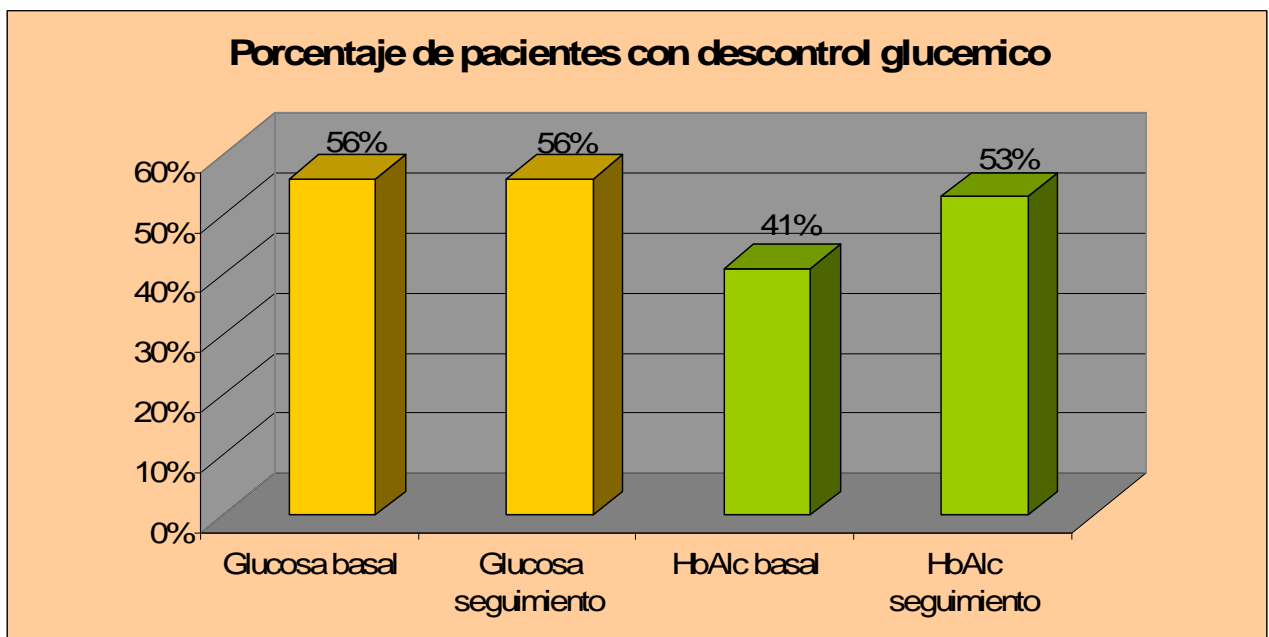


Figura 5. Porcentaje de pacientes con elevación de PCRHS al inicio y al seguimiento a los 6 meses.

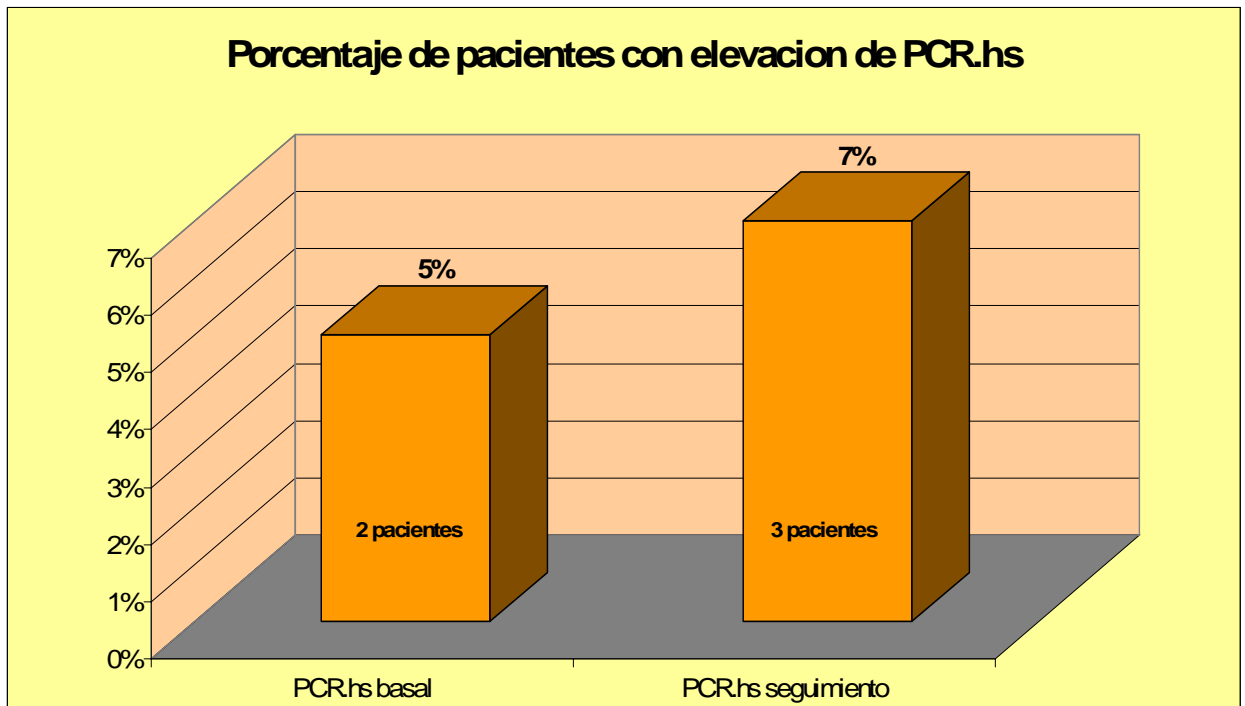


Figura 6. Porcentaje de pacientes con alteraciones en la perfusión miocárdica al inicio y al seguimiento a los 6 meses

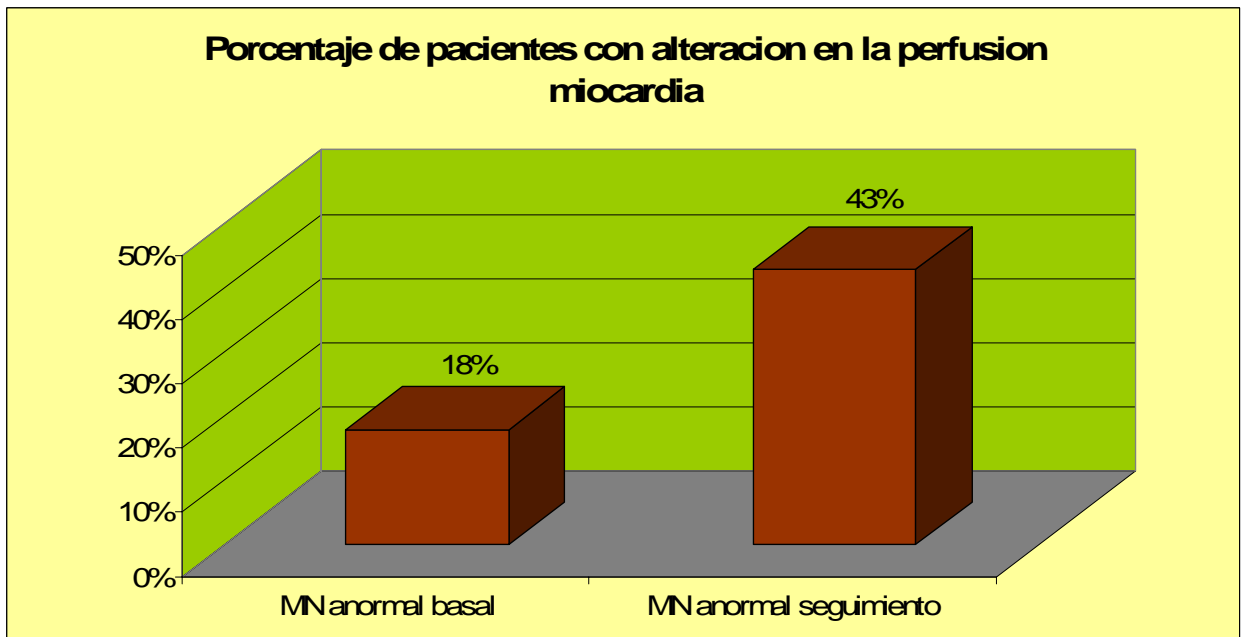


TABLA 3 Diferencias entre los niveles séricos de las variables al inicio del estudio y 6 meses después del ajuste al tratamiento médico.

	BASAL	6 MESES	P
Colesterol	192±48 mg/dl	190±46 mg/dl	0.98
Triglicéridos	148±50 mg/dl	162±92 mg/dl	0.33
LDL	132±41 mg/dl	109±39 mg/dl	0.007
HDL	51±14 mg/dl	47±10 mg/dl	0.37
Glucosa	171±76 mg/dl	164±77 mg/dl	0.99
HbAlc	7.9±2 %	7.5±2.1 %	0.73
PCRhs	4.4±0.3 mg/dl	4.9±0.3 mg/dl	0.95

LDL = Proteínas de Baja Densidad; HDL = Proteínas de Alta Densidad; HbAlc = Hemoglobina glucosilada; PCRhs = Proteína C Reactiva de alta densidad.

Ninguno de los niveles séricos de las variables de estudio asociadas a enfermedad coronaria mostró diferencias entre la medición basal y 6 meses después del ajuste del tratamiento médico, excepto las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

TABLA 4. Análisis bivariado de las variables del estudio con anomalías de la Medicina Nuclear.

	MNA BASAL		MNA 6 MESES	
	r	P	r	P
Colesterol	0.27	0.19	0.26	0.17
Triglicéridos	0.18	0.33	0.28	0.18
LDL	0.16	0.39	0.17	0.33
HDL	0.17	0.36	0.11	0.51
Glucosa	0.30	0.11	0.17	0.29
HbAlc	0.02	0.94	0.14	0.41
PCRhs	0.32	0.15	0.25	0.12

LDL = Proteínas de Baja Densidad; HDL = Proteínas de Alta Densidad; HbAlc = Hemoglobina glucosilada; PCRhs = Proteína C Reactiva de alta densidad; MN = Medicina Nuclear Anormal

El análisis de correlación (Rho de Spearman) no fue significativo entre las variables de estudio con la presencia de anomalías en la Medicina Nuclear.
Tabla 4.

TABLA 5. Riesgo Relativo de cursar con anomalías en la Medicina Nuclear con la elevación de los niveles séricos de las variables del estudio.

	MNA BASAL		MNA 6 MESES	
	RR	p	RR	P
Colesterol	1.1	0.56	1.4	0.38
Triglicéridos	1.1	0.62	2.6	0.18
LDL	3.0	0.14	1.9	0.26
HDL	3.1	0.45	1.8	0.51
Glucosa	1.06	0.54	1.3	0.29
HbA1c	2.5	0.29	1.08	0.90
PCRhs	1.7	0.10	1.3	0.38

LDL = Proteínas de Baja Densidad; HDL = Proteínas de Alta Densidad; HbA1c = Hemoglobina Glucosilada; PCRhs = Proteína C Reactiva de alta densidad; MN = Medicina Nuclear Anormal.

El Riesgo Relativo (RR) de cursar con anomalías de perfusión en la Medicina Nuclear se observó elevado con la proteína de baja densidad (LDL), alta densidad (HDL) y hemoglobina glucosilada (HbA1c) al inicio del estudio, agregándose los niveles de triglicéridos a los 6 meses, aunque ninguno fue estadísticamente significativo.

TABLA 6. Análisis multivariado de las variables incluidas en el estudio con respecto a su impacto sobre la presencia de anomalías en la Medicina Nuclear (En la tabla se muestran solo las estadísticamente significativas)

	BASAL	6 MESES
Obesidad	0.001	0.002
Tabaquismo	0.02	0.04
LDL	0.001	0.001
Glucosa	0.001	0.013
HbA1c	0.001	0.05
PCRhs	0.05	0.003

LDL = Proteínas de Baja Densidad; HbA1c = Hemoglobina glucosilada; PCRhs = Proteína C Reactiva de alta densidad.

El análisis multivariado mostró a la obesidad, tabaquismo. Niveles elevados de LDL, glucosa, Hemoglobina glucosilada y PCRhs con relevancia estadística.
Tabla 6.

DISCUSIÓN:

La isquemia silente es una entidad relativamente frecuente en el paciente diabético tipo 2, estudios anteriores que emplearon SPECT de perfusión miocárdica para el diagnóstico muestran una prevalencia entre 9 y 57, en este estudio el 43,3 % de los pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos tuvieron un SPECT positivo, por lo que nuestros resultados no distan de los hallados por otros autores.

La asociación entre múltiples factores de riesgo, como descontrol glucémico, lipídico - esencialmente elevación de LDL- se ha discutido ampliamente en la literatura médica. Se reporta que los niveles elevados de LDL propician estrés oxidativo acelerado, lesionando a las células endoteliales mediante la producción de radicales libres de oxígeno, perpetuando procesos inflamatorios locales y actuando como estimuladores quimiotácticos de reclutamiento de macrófagos y monocitos.

Este fenómeno se intensifica en pacientes diabéticos, especialmente en aquellos que se mantienen con descontrol metabólico. Nosotros encontramos pacientes diabéticos con múltiples factores de riesgo cardiovascular agregados: Hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, tabaquismo y obesidad. Al inicio del estudio gran parte de los pacientes presentaron descontrol metabólico (59%), con niveles de lípidos fuera de las metas recomendadas por The Adult Treatment Panel III (ATP III), y el 41% de ellos presentaron descontrol glucémico de acuerdo a las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA), considerando los niveles de hemoglobina glucosilada y glucosa en ayuno.

A 6 meses de seguimiento, después de ajustar el tratamiento médico, no se observó mejoría en los pacientes con descontrol inicial, continuando con descontrol glucémico incrementándose además pacientes con descontrol lipídico (79%).

Las modificaciones al tratamiento médico en los pacientes con descontrol metabólico impactaron significativamente solo en los niveles de LDL, aunque esta mejoría no redujo los niveles a metas terapéuticas, posiblemente como consecuencia de poco apego del paciente al tratamiento médico, aunque esta evaluación no fue considerada en este estudio.

Considerando que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son el sustento de la placa de ateroma y aunado a un mayor descontrol glucémico, podría explicar el incremento significativo de pacientes con perfusión miocárdica alterada (de 18% a 43%) a 6 meses del seguimiento ($p < 0.003$).

Lo anterior indica la importancia de mantener control metabólico y de los factores de riesgo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cardiológicamente asintomáticos, pues tienen mayor probabilidad de cursar con alteraciones en la perfusión miocárdica.

En el análisis de correlación de (Rho de Spearman) no encontramos asociación entre los niveles de PCR-hs con la presencia de anomalías de perfusión miocárdica al inicio y a 6 meses del estudio ($r = 0.04$, $p < 0.15$; $r = 0.25$, $p < 0.12$ respectivamente), posiblemente debido a que el proceso inflamatorio en endotelios vasculares lesionados en forma crónica, no representa un estímulo inmunológico suficiente para ser detectado mediante pruebas bioquímicas, aunque en la literatura médica se postula a la PCRhs como un buen marcador inflamatorio asociado a eventos isquémicos agudos.

De igual manera, la Hemoglobina glucosilada no mostró asociación con la presencia de anormalidades en la perfusión miocárdica al inicio del estudio y 6 meses después ($r = 0.02$, $p < 0.94$; $r = 0.14$, $p < 0.41$ respectivamente).

En el análisis multivariado de las variables incluidas en el estudio mostró impacto significativo de la obesidad, tabaquismo. Niveles elevados de LDL, glucosa, Hemoglobina glucosilada y PCRhs ($p < 0.001$ a 0.05). Esto significa que todas las variables influyen simultáneamente en el desarrollo de isquemia silente en pacientes diabéticos descompensados, indicando la importancia de mantener control estricto de todos los factores de riesgo involucrados en la fisiopatología de la cardiopatía isquémica, especialmente en pacientes diabéticos.

El Riesgo (RR) de cursar con anormalidades de perfusión en la Medicina Nuclear se observó elevado con la proteínas de baja densidad (LDL), de alta densidad (HDL) y Hemoglobina glucosilada (HbA1c) al inicio del estudio, agregándose los niveles de triglicéridos a los 6 meses, aunque ninguno fue estadísticamente significativo, posiblemente como consecuencia del número de pacientes incluidos en el estudio (Tabla 5). Esto sugiere que estos factores intervienen simultáneamente en el proceso de la aterosclerosis y por ende en las anormalidades en la medicina nuclear son resultado de eventos multifactoriales, coincidiendo con lo reportado en la literatura médica en donde se indica que a mayor número de factores de riesgo, mayor probabilidad de tener alteraciones en la perfusión miocárdica.

Nuestros resultados indican la gran importancia del control de los factores de riesgo cardiovascular ya que si bien en este estudio ninguno de los marcadores independientes fue de peso para tener alteraciones en la perfusión. En cambio

la suma de factores de riesgo cardiovascular se asoció fuertemente a las alteraciones en la perfusión miocárdica y probablemente con enfermedad arterial coronaria.

En suma, tratar de buscar un factor independiente como predictor de isquemia silente en pacientes diabéticos puede ser infructuoso, considerando que esta entidad patológica está influenciada por diversos factores, que en conjunto desencadenan una serie de eventos fisiopatológicos que condicionan anomalías en el endotelio vascular y consecuentemente en el desarrollo de placas ateromatosas y cardiopatía isquémica.

Conclusiones:

Los niveles de PCR-hs y hemoglobina glucosilada aunada a la suma de factores de riesgo cardiovascular se asocian con la presencia de isquemia silente en pacientes diabéticos tipo II.

Pacientes con diabetes mellitus descontrolada tienen mayor riesgo de cursar con anomalías en el SPECT de perfusión miocárdica.

Referencias bibliográficas

1. - Chiariello. Silent myocardial ischemia in diabetic patients; Chief of Division of Cardiology, Federico II University, Naples Italy. *Medicographia*, Vol 23, No 2, 2002.
2. -Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
3. - Stamler J, Vaccano O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes mellitus and other risk factors and 12 year mortality for men screened in the Multi Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 2003; 10: 434-444.
4. - S. Salud Gob Mex 2004.
5. -Rubio R; Pinar E; et al: Infarto de miocardio sin onda Q.Isquemia Silente. Angina variante. Síndrome X. *Medline: Volumen 8 – No 45 p. 2385 – 2390.*
6. -Kaartinen M, Penttilä A. Accumulation of Activated Mast Cells in the Shoulder Region of human Coronary Atheroma, the Predilection Site of Atheromatous Ruptura. *Circulation*. 1994; 90:1669-1678.
7. -Pasceri V, Willerson JT. Direct Proinflammatory Effect of C - reactive protein role in Human Endothelial Cells. *Circulation*. 2000;102:2165-2168.
8. -Bonetti P, Lerman L, Lerman A. Endothelial Dysfunction. A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-175.
9. -Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction: A Clinical Perspective, *Endocrine Reviews* 2001;22:36-52.
10. -Kaartinen M, Penttilä A. Accumulation of Activated Mast Cells in the Shoulder Region of human Coronary Atheroma, the Predilection Site of Atheromatous Ruptura. *Circulation*. 1994; 90:1669-1678.
11. -Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and its Pathobiological Significance. *The Journal of Biological chemistry*. 1997;272:20963-20966
12. -Simón A, Castro A, Kaski JC, Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 211-217.
13. -Ting HH, Timimi FK, et al. Vitamin C Improves Endothelium-dependent Vasodilation in Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J Clin Invest*. 1996;97:22-28.
14. -Simón A, Castro A, Kaski JC, Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 211-217.

15. -Subodh V, Todd J. A, Fundamentals of Endotelial Function for the Clinical Cardiologist. Circulation 2002; 105: 546-549.
16. -Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endotelial Dysfunction: A Clinical Perspectiva, Endocrine Reviews 2001;22:36-52.
17. -Stern S: Silent Myocardical ischemia: NEJM. 2002 Volume 339: 1950. NO 26
- 18.- Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD Study. Diabetes Care 2004;27:1954-1961
19. -Bazart P; Correa M. et al: la isquemia miocárdica silente. Criterios actuales; Revista de Ciencias Médicas Pinar del Río. 2002; .6 (2)
20. -Zellweger MJ, Hachamomovitch R, Kang X et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. Eur Heart 2004;25:543-550.
21. -Adams MG, Pelter M: Frequency of silent myocardial ischemia with 12-lead ST segment monitoring in the coronary care unit: are there sex-related differences: Heart Lung 1999; 28
22. -Pennell DJ, Firmin DN. Assessment of Magnetic Resonance Velocity Mapping of Global Ventricular Function During Dobutamine Infusión in Coronary Artery Disease. Br Herat J 1995;74:163
23. -Zipes D, Libby P, et al. Braunwald´s Herat Disease, Nuclear Cardiology. 7th ed, 300
24. -Puente B, Roffe G, Aceves Chimal, Valoración no invasiva de la enfermedad aterosclerosa coronaria en pacientes con isquemia silente: Utilidad del SPECT de perfusión miocárdica. Correlación eléctrica, angiográfica y de imagen. Archivos de Cardiología de México Vol. 75 Número 1/Enero-Marzo 2005:29-34
25. - Miranda C, Lechman K, Lachterman B, Jackson W, Danie M, Richardson I: *Comparison of silent and symptomatic ischemia during exercise testing in men.* Ann Intern Med 1991; 114: 649-656.