



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO



FACULTAD DE MEDICINA

MAGNITUD DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE  
MICROALBUMINURIA CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. CASANDRA ANAID SOTO SÁNCHEZ

TUTOR

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

FEBRERO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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. Carlos Ernesto Castillo Herrera**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética  
Director Médico del Hospital General Regional No. 1  
“Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

---

**Dr. Felipe Ortiz Contreras**  
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud  
Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

---

**Dr. Jorge Escobedo de la Peña**  
Asesor de tesis

---

**Dra. María Gabriela Liceaga Craviotto**  
Profesor titular del curso de Medicina Interna y Jefa del servicio de Medicina Interna  
Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

---

**Dra. Casandra Anaid Soto Sánchez**  
Autora

---



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3609  
H GRAL REGIONAL NUM 1, D.F. SUR

FECHA 11/02/2015

**DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA**

**P R E S E N T E**

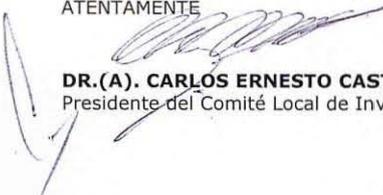
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**MAGNITUD DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE MICROALBUMINURIA CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3609-5

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). CARLOS ERNESTO CASTILLO HERRERA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3609

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

MAGNITUD DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE  
MICROALBUMINURIA CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Identificación de los investigadores

\* *Dr. Jorge Escobedo de la Peña.* Médico Especialista en Medicina Interna, Maestría en Salud Pública, Maestría en Ciencias en Epidemiología. Profesor del Curso de Especialización en Medicina Interna del Hospital General Regional 1, IMSS “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, donde es jefe de la Unidad de investigación en Epidemiología Clínica. Teléfono 55 30 94 73 53.

Correo electrónico [jorgeep@unam.mx](mailto:jorgeep@unam.mx)

\* *Dra. María Gabriela Liceaga Craviotto.* Médico Especialista en Medicina Interna, Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna y Jefa del servicio de Medicina Interna del Hospital General Regional 1 IMSS “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”. Teléfono 55 34 10 09 68.

Correo electrónico [mgliceaga@yahoo.com.mx](mailto:mgliceaga@yahoo.com.mx)

## Agradecimientos

A mis padres, Guadalupe y Gerardo, quiero dedicarles este trabajo y agradecerles infinitamente por esforzarse cada día para darme lo mejor, cuidarme siempre, otorgarme su amor, confianza y apoyo estos años, gracias a ustedes logré desarrollarme profesionalmente y hacer realidad todos mis sueños. Desde pequeña me educaron con valores y principios, gracias a ustedes he podido desempeñarme adecuadamente en la vida, me enorgullecen por esas buenas acciones que realizan diario, los admiro y amo mucho. Gracias papás.

A Carlos y Sofía, quiero agradecerles por existir y hacer que mis días tengan sentido, son mi motor más importante en la vida y me impulsan cada día a realizar lo que deseo, son mi nueva familia. Los amo más de lo que pude imaginar alguna vez, ustedes me enseñan cada día que el amor existe, se encuentra en cada mirada, sonrisa, abrazo o beso, se encuentra en cada acción por pequeña que sea. Gracias Carlos por la paciencia y tolerancia durante estos cuatro años, tampoco lo hubiera logrado sin ti, estuviste en cada paso, apoyándome, cuidándome y dándome fuerza para seguir adelante. Eres el mejor hombre que pude encontrar en el camino para compartir mi vida y mis logros, simplemente eres el amor de mi vida. Te amo.

A mis hermanos, Alfi y Gerar, quiero decirles que los amo inmensamente y son mi ejemplo a seguir. Mi vida no sería la misma sin ustedes, son excelentes personas y los mejores amigos que tengo, los que me dicen las cosas sinceramente y me ayudan a ver mis aciertos, mis errores y mis miedos. Gracias hermana por confiar siempre en mí, por esa fortaleza con la que cuentas, te admiro como persona y mujer, gracias por darme un sobrino hermoso. Gracias Piuk por toda la madurez con la que me enseñas nuevas cosas aunque eres el más pequeño, en verdad he aprendido mucho de ti y me gusta esa determinación con la que vives. Son increíbles hermanos.

Agradezco a Dios todas las bendiciones que ha dado a mi vida, mi hija principalmente es la mayor de las alegrías que he tenido y gracias a ella soy mejor persona, siempre te cuidaré y defenderé Sofi, eres la expresión de Dios en una persona, te adoro bebita.

Agradezco a Elsa y Roberto, gracias por todo lo que nos apoyan y nos dan siempre, los quiero mucho. Gracias a todos los que colaboraron en este trabajo, a mis amigos y a los que estuvieron conmigo en este camino tan difícil. A todas esas personas que se interesaron por mi enseñanza durante este tiempo. Gracias.

MAGNITUD DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE  
MICROALBUMINURIA CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Índice

Resumen.....	6
Marco teórico.....	7
Justificación.....	15
Planteamiento del problema.....	15
Objetivos.....	15
Hipótesis.....	16
Material y métodos.....	16
Descripción de las variables.....	18
Metodología y análisis estadístico .....	19
Aspectos éticos.....	20
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	21
Cronograma.....	21
Resultados.....	22
Discusión.....	30
Conclusiones.....	32
Bibliografía.....	33
Anexos.....	34

## Resumen

### MAGNITUD DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE MICROALBUMINURIA CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

**Antecedentes:** Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en todo el mundo, principalmente en pacientes con Diabetes Mellitus en los cuales la isquemia miocárdica silente se manifiesta más frecuentemente. La isquemia miocárdica silente puede ser diagnosticada por una prueba de esfuerzo y recientemente se ha determinado la microalbuminuria como un marcador temprano de enfermedad cardiovascular, pudiendo ser este un factor de riesgo modificable para prevenir el desarrollo de complicaciones a largo plazo, por lo que el diagnóstico temprano es de gran importancia.

**Objetivo:** Determinar la magnitud de la asociación entre la presencia de microalbuminuria con isquemia miocárdica silente en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.

**Material y métodos:** Estudio transversal, donde se incluyeron durante el período de 1º julio de 2014 al 14 de febrero de 2015, pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 provenientes de Unidades de Medicina Familiar y Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, asintomáticos, con rango de edad entre 35 y 85 años de edad. Se recolectaron por medio de una muestra de orina los valores de albuminuria, posteriormente se realizará monitoreo cardíaco durante 24 horas (Holter) o prueba de esfuerzo (Bruce) dependiendo de las capacidades físicas del paciente para realizar ejercicio. Con estas pruebas se identificarán los cambios electrocardiográficos principalmente en el segmento ST compatibles con isquemia miocárdica silente. Se realizará previamente un cuestionario para determinar la edad y tiempo del diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2, comorbilidades y otros factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia, tabaquismo y sedentarismo, independientemente del antecedente de enfermedad cardiovascular. Se analizarán los resultados determinando si existe asociación entre albuminuria y daño miocárdico, así como la prevalencia y riesgo de isquemia miocárdica silente relacionada con otros factores de riesgo cardiovascular utilizando la razón de momios para valorar la significancia.

## Marco Teórico

La Diabetes Mellitus es un problema de salud mundial, su incidencia, prevalencia y mortalidad están incrementándose a un ritmo acelerado. Se observa en etapas de la vida cada vez más tempranas con el consecuente incremento de las complicaciones asociadas. En México, desde hace 50 años la Diabetes Mellitus se ubica dentro de las primeras veinte causas de mortalidad general y desde hace dos décadas dentro de las primeras diez. En el año 2000 ocupó el tercer lugar como causa de mortalidad, manteniéndose así hasta el 2003 con 59.912 defunciones; sin embargo para el 2004 ocupa el segundo lugar con 62.243 defunciones.

La morbilidad se incrementó de manera constante hasta 1998, ubicándose en el año 2005 en el décimo lugar. La prevalencia también se ha incrementado, en los resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1993 registro una cifra de 8.2% en individuos de 20 a 60 años y en el 2000 la ENSA dio una cifra de 10.9% en individuos mayores de 20 años, lo cual permite estimar la existencia de más de 6 millones de enfermos con Diabetes Mellitus.

La Diabetes Mellitus representa altos costos para el individuo y la sociedad, la mayoría de estos costos se derivan de varias complicaciones que se pueden reducir, aplazar e incluso prevenir si se controla la enfermedad, de lo contrario acorta la vida productiva del enfermo, reduce la calidad de su vida y la de su familia, situación que puede evitarse con los avances de la medicina y reduce los costos de la enfermedad.<sup>1</sup>

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que presenta complicaciones macrovasculares y microvasculares irreversibles. Las complicaciones microvasculares incluyen retinopatía, neuropatía y nefropatía, dentro de las complicaciones macrovasculares se encuentran enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y la enfermedad vascular periférica. La enfermedad arterial coronaria es una de las complicaciones macrovasculares causante aproximadamente del 80% de las muertes en pacientes diabéticos y la presencia de isquemia miocárdica silente en Diabetes Mellitus es elevada en un rango entre 20 a 50% por lo que su diagnóstico temprano es de gran importancia.

Estas complicaciones generalmente se atribuyen al proceso de aterosclerosis, que en la Diabetes Mellitus ocurre en forma más intensa, difusa y con progresión rápida, comparado con los no diabéticos, debido a un trastorno metabólico generalizado que crea una condición proaterogénica que las caracteriza como uno de los grupos con alta probabilidad de eventos coronarios, como resultado de la confluencia de múltiples mecanismos patogénicos, entre los que destacan: la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la inflamación y el remodelamiento vascular. Por otra parte, la naturaleza del daño microvascular y macrovascular en este grupo está matizada por una mayor

prevalencia de afección neuropática que entre otras razones, determina mayor frecuencia de isquemia miocárdica asintomática.<sup>2</sup>

Existen varias guías para la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos ya que estos tienen el doble de riesgo de padecer infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral, con la consecuente disminución en la calidad de vida. Algunas de las recomendaciones son principalmente en el estilo de vida, iniciar dieta y suplementarla con antioxidantes, practicar ejercicio aeróbico 150 minutos a la semana con intensidad moderada, ya que esto ha demostrado disminución de las cifras de tensión arterial (<130/80) y modificación de los lípidos (LDL-C <100 mg/dL, HDL-C >50 mg/dL, and triglicéridos <150 mg/dL). Suspender el hábito tabáquico y la reducción de peso en personas obesas reduce el riesgo cardiovascular.<sup>3</sup>

La isquemia miocárdica silente es definida como la evidencia objetiva de isquemia miocárdica en ausencia de angina o síntomas equivalentes, es 2 a 7 veces más frecuente en pacientes diabéticos. En la actualidad no hay un consenso respecto al método diagnóstico que debe recomendarse. Anteriormente se debatía si el riesgo de los pacientes diabéticos era mayor o menor que el ligado a otros procesos como: la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo o la existencia de antecedentes de cardiopatía coronaria, sin embargo no existe duda acerca del riesgo cardiovascular inherente a la Diabetes Mellitus.

Las explicaciones posibles de la ausencia del dolor en la isquemia miocárdica silente se explican como la variación de la sensibilidad entre los pacientes, la presencia de neuropatía autonómica, los niveles incrementados de endorfinas y los procesos anormales neuronales a nivel central y periférico. La magnitud del miocardio en riesgo es el indicador pronóstico primario en este grupo de pacientes y la presencia e intensidad de los síntomas clínicos no mostró correlación con la supervivencia. La frecuencia de episodios de isquemia miocárdica silente en pacientes con enfermedad arterial coronaria es del 90%.

Aunque los pacientes con Diabetes Mellitus tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales, la presencia de estos explica menos de la mitad del exceso de mortalidad cardiovascular. Diversos estudios han demostrado que el aumento de los niveles de glucemia se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos, por lo tanto, la presencia de Diabetes Mellitus es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y para la evolución desfavorable luego de un evento coronario.

En los individuos asintomáticos, existe una manera sencilla de determinar si un paciente tiene isquemia miocárdica silente, esto a través de la realización de una prueba de esfuerzo que es la principal herramienta para la detección. Esta prueba consiste en valorar la tolerancia al ejercicio y la función cardíaca durante el mismo. Con el ejercicio la demanda de oxígeno por el miocardio se incrementa y se pueden observar cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia. La prueba de esfuerzo comúnmente se

realiza bajo el protocolo de Bruce, el cual es ampliamente adoptado y validado, existen siete etapas de ejercicio cada una con una duración de 3 minutos. En la etapa 1 se inicia la marcha a 2.7 km de velocidad con una inclinación de 10% y un equivalente metabólico de 4.8, se tienen que suspender un día previo al estudio betabloqueadores y una semana antes digoxina en caso de que el paciente este consumiendo alguno de estos fármacos. Existen contraindicaciones para la realización de la prueba de esfuerzo las cuales se consideran: infarto agudo al miocardio reciente (4 a 6 días), angina inestable en caso de haber presentado dolor 48 horas previas al estudio, insuficiencia cardíaca crónica descompensada, miocarditis o pericarditis aguda, trombosis venosa profunda, hipertensión arterial sistémica descontrolada, estenosis aórtica severa, aneurisma disecante de la aorta o infección sistémica aguda. Se ha determinado una incidencia de muerte e infarto al miocardio en 1 de cada 10,000 pruebas realizadas y taquicardia ventricular o fibrilación auricular en 1 de cada 5,000 pruebas.<sup>4</sup>

La prevalencia de estenosis mayor del 50% en las arterias coronarias aumenta a más del 10% en los mayores de 70 años. Ciertos pacientes, como los que presentan enfermedad renal o hipertensión arterial sistémica, pueden desencadenar episodios de depresión del segmento ST que no representen isquemia, sino un artefacto del monitoreo electrocardiográfico. Los estudios sobre el valor predictivo de la isquemia miocárdica silente en estos casos son contradictorios. Los pacientes con enfermedad vascular periférica poseen una alta prevalencia de enfermedad coronaria latente, estos pacientes han demostrado tener una prevalencia de isquemia silente en el monitoreo ambulatorio casi igual a la de los sujetos con enfermedad coronaria y su presencia se manifiesta como un predictor independiente de morbimortalidad cardíaca.

Una estimación revela que aproximadamente 50.000 pacientes por año, asintomáticos luego de un infarto de miocardio presentan isquemia silente en los primeros 30 días posteriores al evento. La frecuencia varía del 30% al 43% según se evalúe con prueba de esfuerzo o monitoreo Holter.

En un estudio de monitoreo Holter en pacientes con angina de pecho se documentaron 411 episodios de anomalías transitorias del ST, de las cuales 75% fueron asintomáticas. Estos episodios se podrían reducir con la utilización profiláctica de nitratos. En general, casi la mitad de los pacientes con angina, estable o inestable, tienen isquemia silente en el monitoreo Holter.

Existen pocos estudios pronósticos en la población asintomática sobre isquemia silente. En uno de ellos, la presencia de cambios en el segmento ST en el monitoreo ambulatorio se asoció con una mayor tasa de eventos cardíacos. Sin embargo, la mitad representaban la aparición de angina y la isquemia no se relacionó con eventos como muerte o infarto al miocardio. En otro estudio, la presencia de isquemia silente fue predictor de mortalidad cardíaca y eventos coronarios agudos, aumentando 4 veces el riesgo relativo de eventos combinados en pacientes sin historia de coronariopatía y 16 veces en el grupo con antecedentes. No obstante, la mayoría de los eventos sucedió en los pacientes

que no presentaban isquemia silente. Este bajo valor predictivo negativo disminuye la utilidad del monitoreo ambulatorio como una herramienta diagnóstica para la población general.<sup>5</sup>

La aparición de isquemia silente en pacientes con infarto al miocardio durante su hospitalización se asocia con peor pronóstico en cuanto a muerte y reinfarto. En cuanto a la fase de convalecencia del infarto, la isquemia silente es más frecuente que en la fase aguda, pero no tiene resultados tan adversos con relación a muerte e infarto.

La persistencia del dolor a pesar del tratamiento se reconoce como predictor de resultados adversos en pacientes con angina inestable. Estudios demostraron la presencia de isquemia, en particular de larga duración, como predictor significativo de consecuencias intrahospitalarias, incluidas muerte, infarto y necesidad de revascularización, independientemente de otras variables.

El estudio electrocardiográfico de personas asintomáticas con isquemia silente inducida por el ejercicio refleja su importancia pronóstica. En 10.000 individuos asintomáticos, 5% tuvieron una prueba de ejercicio anormal; de éstos, el 50% tenía enfermedad coronaria confirmada por angiografía. Este estudio demostró una tasa anual de eventos de 0.7% en contraste con la mortalidad anual de 0.06% de las personas que responden normalmente al ejercicio. Otros estudios señalan la presencia de isquemia silente como predictor de la ocurrencia de angina de pecho en lugar de muerte o infarto y que la coexistencia de cómo mínimo un factor de riesgo convencional junto a la depresión del ST aumenta sustancialmente el riesgo relativo de eventos coronarios.

La presencia de cambios electrocardiográficos provocados por el ejercicio en pacientes con angina de pecho o historia de infarto se ha asociado con resultados adversos. El valor predictivo es mayor cuando estos cambios ocurren con poco esfuerzo, mientras que la aparición de dolor no tiene gran notoriedad.<sup>6</sup>

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. 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.

La importancia de la detección oportuna de esta entidad radica en el pronóstico y manejo terapéutico subsiguiente de los pacientes, ya que el desarrollo de episodios frecuentes se asoció con una mayor morbimortalidad y con un pronóstico pobre en el seguimiento a largo plazo. Algunos estudios previos con SPECT demostraron que la

extensión y gravedad de la isquemia representa la magnitud del miocardio en riesgo y constituye el único marcador pronóstico en pacientes con isquemia miocárdica silente.<sup>7</sup>

La mayoría de las guías recomiendan un estudio sistemático de los pacientes de alto riesgo asintomáticos con Diabetes Mellitus e isquemia miocárdica silente, pero el beneficio clínico de esta estrategia no se ha demostrado en comparación con el simple control de los factores de riesgo cardiovascular. Se ha tratado de determinar si la derivación de pacientes diabéticos asintomáticos para la detección de isquemia silente disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con la atención habitual.

DYNAMIT fue un estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico dirigido entre 2000 y 2005, con 3.5 años promedio de seguimiento en la atención ambulatoria en 45 hospitales franceses. Se determinaron varios factores de riesgo, el estudio incluyó a 631 hombres y mujeres con Diabetes Mellitus de edad  $63.9 \pm 5.1$  años, sin evidencia de enfermedad de las arterias coronarias y al menos 2 factores de riesgo cardiovascular, que recibían el tratamiento médico adecuado. Los pacientes fueron asignados al azar de forma centralizada a cualquiera en la detección de isquemia miocárdica silente utilizando una prueba de ejercicio en bicicleta o PET CT dipiridamol (N = 316), o el seguimiento sin cribado (N = 315). El criterio de valoración principal del estudio era la muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, o la insuficiencia cardíaca que requirieran hospitalización o intervención del servicio de emergencia.<sup>8</sup>

En la actualidad se consideran varios factores de riesgo cardiovascular entre los cuales se encuentra la microalbuminuria, ya que es un indicador temprano de la progresión de la enfermedad renal y la mortalidad cardiovascular en Diabetes Mellitus. La presencia de microalbuminuria también incrementa 15 veces más el riesgo de mortalidad cardiovascular. La macroalbuminuria se ha asociado con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular, 37 veces más que la población general y 4.7 veces más que en diabéticos con normoalbuminuria.

En Diabetes Mellitus tipo 2, la microalbuminuria predice la alta tasa de mortalidad por enfermedad arterial coronaria. Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y nefropatía desarrollan extensa enfermedad aterosclerótica. Todo paciente con Diabetes Mellitus tipo 1 ó 2 mayor de 35 años de edad con la presencia de microalbuminuria persistente o nefropatía, amerita un adecuado examen cardiológico. Sin embargo, la microalbuminuria no es un factor de riesgo único para todas las causas de morbimortalidad por enfermedad coronaria. En Diabetes Mellitus tipo 2 esta es atribuible a los efectos de otros factores de riesgo cardiovascular como: sexo, enfermedad coronaria previa, Hb A<sub>1c</sub> mayor de 8%, sedentarismo, hipercolesterolemia y tabaquismo.

La microalbuminuria precede a la enfermedad coronaria, aunque no se puede excluir la posibilidad que esta pudiera ya estar presente en forma subclínica en dichos pacientes.

En Diabetes Mellitus tipo 2, la microalbuminuria se ha asociado con cardiopatía isquémica silente. La hipótesis que relaciona la enfermedad coronaria y microalbuminuria, incluye: "insulinorresistencia", aumento de la permeabilidad vascular, disfunción endotelial y alteraciones en la aterogenicidad de las partículas lipoproteicas ante la presencia de hiperglucemia.<sup>9</sup>

La microalbuminuria es un marcador de disfunción vascular generalizada y predictor independiente de riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes e hipertensión, así como en la población general. Estudios observacionales y ensayos de intervención, han establecido que incluso niveles bajos de albuminuria se asocian con riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular y de mortalidad en general, especialmente en poblaciones de alto riesgo como los diabéticos. Parece haber una relación lineal entre el grado de excreción urinaria y el riesgo cardiovascular. Hasta ahora no está aclarada la relación entre microalbuminuria y morbimortalidad cardiovascular aumentada, precisándose más estudios que expliquen esa asociación.

La primera manifestación de disfunción renal es la anómala filtración glomerular. El rango normal de la excreción urinaria de albúmina (EUA), en una población sana, es de 1.5-20  $\mu\text{g}/\text{min}$ , con una media de 6.5  $\mu\text{g}/\text{min}$ . La proteinuria clínica se diagnostica cuando la EUA excede los 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  o 300 mg/24h. La microalbuminuria (MA) se define como una EUA entre 20 y 200  $\mu\text{g}/\text{min}$ , que es lo mismo, entre 30 y 300 mg/24 h. Puede resultar afectada por numerosos factores: ejercicio extenuante, obesidad, posición ortostática, consumo excesivo de alcohol, tabaco, sobrecarga hidrosalina o proteínica, infección urinaria y embarazo. Es más elevada durante el día que por la noche y puede tener una variabilidad intraindividual de un día a otro de hasta casi un 40%, por lo que el diagnóstico debe confirmarse en 2 de 3 determinaciones consecutivas a lo largo de 3 meses. El método con mayor sensibilidad y especificidad es el cociente albúmina/creatinina (ACR) de la primera orina de la mañana. Una relación albúmina/creatinina superior a 4.4 mg/mmol en mujeres y 2.5 mg/mmol en varones indica presencia de microalbuminuria, representa un daño renal incipiente y conlleva mayor morbimortalidad cardiovascular, por lo que debe ser considerada como un factor de riesgo cardiovascular, tanto en diabéticos como no diabéticos, así como un marcador del riesgo de mortalidad cardiovascular y total.<sup>10</sup>

En el estudio Hoorn, el riesgo relativo de mortalidad por todas las causas asociado con microalbuminuria y enfermedad arterial periférica en hipertensos fue 5 veces superior que en normotensos. En un estudio poblacional de cohortes, la presencia de microalbuminuria tuvo el doble poder predictivo de desarrollo de cardiopatía isquémica que los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales sobre todo en hipertensos no tratados o con cifras tensionales en el límite, con un riesgo relativo no ajustado de 4.2 y de 3.5 cuando se ajusta al conjunto de factores de riesgo cardiovascular incluidos la edad y el sexo. Un análisis retrospectivo en 141 hipertensos demostró que la EUA fue el precursor más importante de episodios cardiovasculares, superior a las cifras tensionales y a las concentraciones de colesterol, y en el estudio PREVEND (Prevention

of Renal and Vascular End-stage Disease), la microalbuminuria se asoció de forma independiente con criterios electrocardiográficos de isquemia miocárdica.<sup>11</sup>

La microalbuminuria es un indicador fuerte e independiente de riesgo cardiovascular entre las personas con y sin diabetes. Por lo tanto, la microalbuminuria se pueden utilizar para la estratificación de riesgo de enfermedad cardiovascular. Una vez que la microalbuminuria está presente, la reducción de los factores de riesgo cardiovascular debe ser más agresivo. La naturaleza de la relación entre la microalbuminuria y el riesgo cardiovascular, sin embargo, sigue siendo poco conocida. No hay evidencia fuerte que la microalbuminuria causa aterotrombosis o viceversa. Muchos estudios han puesto a prueba la hipótesis de que un factor de riesgo común subyace en la asociación entre la microalbuminuria y la enfermedad cardiovascular, pero tampoco se determinado una fuerte asociación ni evidencia a favor de esta afirmación. En la actualidad, la posibilidad más probable es que un proceso fisiopatológico común, como la disfunción endotelial, la inflamación crónica de bajo grado, o el aumento de la fuga transvascular de macromoléculas, subyace en la asociación entre la microalbuminuria y la enfermedad cardiovascular, pero más y futuros estudios de estas hipótesis son necesarios.

La microalbuminuria está fuertemente asociada con el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero la naturaleza de esta relación sigue siendo polémica y poco conocida. Esto se refleja en expresiones como "la microalbuminuria es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular", "la microalbuminuria es un indicador de riesgo para la enfermedad cardiovascular", y "la microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial. Dinneen y Gerstein, en una revisión sistemática, mostraron microalbuminuria entre los individuos con diabetes tipo 2 que se asocian con un 2.4 veces (95% intervalo de confianza [IC] 01.08 a 03.01) aumento del riesgo de muerte cardiovascular en comparación con normoalbuminuria. Además, existen asociaciones similares en individuos hipertensos (sin diabetes) y en la población general. Es importante destacar que estudios recientes han añadido tres nuevos hallazgos de la asociación bien establecida entre la microalbuminuria y la enfermedad cardiovascular. En primer lugar, la asociación entre la excreción urinaria de albúmina y el riesgo de enfermedad cardiovascular no comienza en los límites tradicionales para definir la microalbuminuria (es decir, una relación urinaria albúmina-creatinina de 2,5 mg/mmol en hombres y de 3,5 mg/mmol en mujeres o tasas equivalentes urinaria de albúmina excreción), sino que tiene un umbral mucho más bajo, a partir de 1 mg de creatinina/mmol o incluso por debajo. En segundo lugar, en los individuos con diabetes, la progresión de la microalbuminuria se ha demostrado que se asocia con un mayor incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en una forma que es independiente de la excreción urinaria de albúmina inicial. En tercer lugar, durante 4.8 años de tratamiento antihipertensivo en 8.206 pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda en la Intervención Losartan Para la reducción de punto final en la hipertensión estudio (LIFE), cualquier disminución de la excreción urinaria de albúmina durante el tratamiento se asoció con una reducción proporcional en el riesgo

para la punto final primario compuesto (mortalidad cardiovascular, ictus e infarto de miocardio), que no se explica por el nivel en el tratamiento de la presión arterial.<sup>12</sup>

Existen estudios donde definen los factores de riesgo como variables que están relacionadas con las enfermedades cardiovasculares, mientras que los indicadores de riesgo (o marcadores de riesgo) están indirectamente asociados con la enfermedad cardiovascular, por ejemplo, ya que reflejan un mecanismo fisiopatológico que causa la aterosclerosis o porque son fuertemente asociado con un factor de riesgo desconocido.

Los pacientes con enfermedad vascular clínicamente manifiesta (enfermedad vascular coronaria, cerebral y periférica) de la segunda manifestación del estudio de la enfermedad arterial fueron seguidos durante 4 años. En el estudio SMART se analizaron los datos obtenidos desde 1996 hasta 2006. Al inicio del estudio, hubo 804 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (edad media 60 años) y 2.983 pacientes sin incidente de enfermedad cardiovascular ( $n = 458$ ) se definió como el infarto de miocardio en el hospital verificada, derrame cerebral, muerte vascular y el material compuesto de estos eventos vasculares. Resultados de Diabetes Mellitus tipo 2 [(RR) 1,42, intervalo de confianza del 95% (IC) 1.16 – 1.75] y microalbuminuria (RR 1.86, IC del 95%: 1.49 – 2.33) aumentaron el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en el análisis univariado.

De los modelos multivariantes, la presencia de Diabetes Mellitus se mantuvo significativamente relacionada con el incidente enfermedades cardiovasculares (RR 1.42, IC del 95%: 1.11 – 1.80). La presencia de microalbuminuria también permaneció relacionada con las enfermedades cardiovasculares (HR 1.38, IC del 95%: 1.07 - 1.77). En el análisis estratificado para Diabetes Mellitus, se observó la microalbuminuria como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares sólo en los pacientes con Diabetes Mellitus.<sup>13</sup>

## Justificación

En los pacientes diabéticos se alteran varios mecanismos por los cuales la isquemia miocárdica silente suele ser asintomática y pueden presentarse eventos cardíacos en etapas avanzadas con desenlaces fatales. Existen varios factores de riesgo asociados al desarrollo de estas patologías y uno de ellos es la presencia de albuminuria que se relaciona estrechamente con el daño vascular, esta condición es en muchas ocasiones ignorada por el médico cuando podría modificar de manera significativa la morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos.

Dado el elevado número de personas con Diabetes Mellitus en México, el pobre nivel de control metabólico alcanzado y la prevalencia de complicaciones asociadas, principalmente a nivel cardiovascular; es necesario encontrar métodos sencillos y prácticos para detectar de manera temprana la aparición de complicaciones crónicas, por lo que determinar los niveles de albuminuria podría evitar o detener la progresión en la evolución natural de una enfermedad muy limitante y disminuir la morbimortalidad en estos pacientes. El fin de esta investigación es proponer, en caso de encontrarse asociación, la determinación de microalbuminuria como factor pronóstico de isquemia miocárdica silente.

## Planteamiento del problema

¿Cuál es la magnitud de la asociación entre la presencia de microalbuminuria con la isquemia miocárdica silente en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2?

## Objetivo General

Determinar la magnitud de la asociación entre la presencia de microalbuminuria con isquemia miocárdica silente en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2.

## Objetivos Específicos

- Determinar la asociación entre las cifras de tensión arterial y la presencia de isquemia miocárdica silente en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2.

- Determinar la prevalencia de isquemia miocárdica silente en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 y otros factores de riesgo cardiovascular.

### **Hipótesis de Trabajo**

La presencia de albuminuria de 30 mg/día a 300 mg/día se asocia con una RM 1.4 con la presencia de isquemia miocárdica silente en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2.

### **Hipótesis nula**

La presencia de albuminuria de 30 mg/día a 300 mg/día no se asocia con la presencia de isquemia miocárdica silente en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2.

### **Material y Métodos**

- **Diseño epidemiológico**

Se trata de un estudio transversal analítico.

- **Bases epidemiológicas**

Realizado durante el período de 1º de julio de 2014 al 14 de febrero de 2015 en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 provenientes de las Unidades de Medicina Familiar y el Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” entre 35 y 85 años de edad.

- **Tamaño de la muestra**

Se estima que la prevalencia global de isquemia miocárdica silente es de 25%\* con un rango muy amplio que varía de 10 a 50% por lo que es necesaria una muestra de al menos 200 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2. Con dicha información se calculó tamaño de la muestra aproximado de 334 pacientes con EpiInfo Version 6 y un intervalo de confianza de 95%.

\*Basado en el artículo: Lomelí C, Rosas-Peralta M, Lorenzo A, Saucedo N, et al. Microalbuminuria y factores de riesgo cardiovascular asociados en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Subanálisis del estudio I-Search. Arch Cardiol Mex 2012;82:93-104

- **Tipo de Muestreo**

No probabilístico a conveniencia.

- **Criterios de Inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2
  - Glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl
  - Hb Alc mayor de 6.5%
  - Glucosa posprandial a las 2 horas mayor de 200 mg/dL durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa
  - Glucosa mayor de 200 mg/dL en una muestra al azar con síntomas clásicos
- Hombres y mujeres de 35 a 85 años de edad
- Ser derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social

- **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con infección por VIH/SIDA
- Pacientes embarazadas
- Pacientes mujeres durante su período menstrual
- Pacientes con hemoglobina menor de 8 g/dL
- Pacientes que al momento de la evaluación presenten fiebre
- Pacientes con infecciones agudas al momento de realizar la evaluación (infección de vías urinarias, enfermedad diarreica aguda, infección de vías respiratorias)
- Pacientes que hayan realizado actividad física extenuante 24 horas previas al estudio
- Pacientes con Infarto Agudo al Miocardio reciente
- Pacientes con estenosis aórtica severa

- **Criterios de Eliminación**

- Pacientes que retiren su consentimiento informado
- Pacientes que no tengan completa exploración física o cuestionarios completos
- Pacientes de quienes no sea posible obtener las muestras de sangre

## Definición de Variables

- Variable Dependiente: Isquemia miocárdica silente
- Variable Independiente: Microalbuminuria
- Variables de confusión
  - Sexo
  - Índice de Masa Corporal
  - Tabaquismo
  - Dislipidemia
  - Hipertensión Arterial Sistémica
  - Ejercicio

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Isquemia miocárdica silente	Cualitativa	Evidencia objetiva de isquemia miocárdica en ausencia de angina o síntomas equivalentes con desnivel del segmento ST descendente, horizontal o ascendente lento 0.1 mV o mayor medido a los 0.08 s después del punto J. Infradesnivel de 2 mm o más a partir del desplazamiento inicial	Positiva Negativa	Dicotómica
Microalbuminuria	Cuantitativa	Presencia de albúmina en orina expresado como mg/día	Mayor de 30 mg/día	Continúa
Sexo	Cualitativa	Definido como variable biológica y genética que divide a los seres humanos en hombre o mujer	Hombre Mujer	Nominal dicotómica
Índice de masa corporal	Cualitativa	Definido por la relación entre el peso y la talla de un individuo,	Normal Sobrepeso Obesidad	Cuantitativa continúa
Tabaquismo	Cualitativa	Definido como el consumo de cigarros de tabaco, medido con el índice tabáquico que es la cantidad de paquetes consumidos por año	IT mayor de 7 IT menor de 7	Ordinal dicotómica
Dislipidemia	Cualitativa	Definida como la alteración en el metabolismo de los lípidos, ya sea hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia	Colesterol mayor de 200 mg/dL Colesterol menor de 200 mg/dL  Triglicéridos mayor de 150 mg/dL Triglicéridos mayor de 150 mg/dL	Ordinal dicotómica
Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa	Definida como cifras tensionales mayores de 130/80, diagnóstico previamente consignado por un médico o el uso de antihipertensivos (principalmente IECA y ARA), escala de medición.	Sin HAS HAS desconocido HAS controlado HAS descontrolado	Nominal

## Metodología

Se captarán 150 pacientes en la consulta externa de las Unidades de Medicina Familiar y del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 consignado previamente en el expediente según los criterios diagnósticos de la ADA con glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dl, Hb Alc mayor de 6.5%, glucosa posprandial a las 2 horas mayor de 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa o mayor de 200 mg/dl en una muestra al azar con síntomas clásicos. Se otorgará un consentimiento informado que explique el desarrollo del estudio y en caso de aceptar, se solicitará al paciente llenar un cuestionario para evaluar comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular. Se pesaran y medirán los pacientes para calcular IMC, se tomarán muestras de sangre venosa y muestra de orina para evaluación bioquímica. Se determinarán los niveles de proteinuria con la relación albúmina/creatinina en dicha muestra de orina, posteriormente se realizará una prueba de esfuerzo o un monitoreo cardíaco de 24 horas a dichos pacientes con el análisis posterior para determinar cambios electrocardiográficos sugerentes de daño miocárdico principalmente en el segmento ST. Se correlacionaran los niveles de proteinuria en cada paciente con los cambios electrocardiográfico y se analizaran factores de riesgo asociados.

- **Análisis estadístico:** Se relizarán pruebas de normalidad, por el tamaño de muestra se utilizará la prueba de Kolmogorv Smirnov, de acuerdo a esto en el análisis univariado para variables cuantitativas se calcularán medias y desviación estándar (medianas y rangos intercuartílicos), para variables cualitativas proporciones; para el análisis bivariado para pruebas de hipótesis entre variables cualitativas chi cuadara (chi cuadrada de Pearson), para variables cuantitativas t de Student (U Mann Whitney); se calculará la prevalencia así como Razones de Momio para la Prevalencia con Intervalos de Confianza al 95%, para el análisis multivariado se realizará regresión logística no condicionada y entrarán al modelaje las variables que tengan Plausibilidad Biológica de acuerdo a los criterios de Bradford Hill o que en análisis bivariado tengan una  $p < 0.10$ ; se considerará estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Consideraciones Éticas

El presente protocolo de investigación se llevará a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen toda investigación, teniendo como principal exponente a la declaración de Helsinki, la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica y la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Este trabajo se apega a los lineamientos generales para la realización de proyectos de investigación en el IMSS y se realizará de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, esta investigación se considera con riesgo elevado.

**Beneficios:** Se considera que al estudiar a esta población se podrá detectar la presencia de microalbuminuria e isquemia miocárdica silente y de ser así se podrá proponer el inicio de tratamiento que evite complicaciones mortales, se mejorará el pronóstico a mediano y largo plazo.

**Riesgos:** Tiene un riesgo elevado en aquellos pacientes en los que pueda realizarse prueba de esfuerzo ya que se pueden desencadenar eventos tales como arritmias y muerte súbita. Se considera riesgo mínimo las evaluaciones somatométricas (peso y talla), registro de la cifra de presión arterial, toma de muestras de sangre por punción venosa (volumen aproximado 10 ml) y la colocación de electrodos para monitorización electrocardiográfica durante 24 horas.

**Confidencialidad:** Una vez que se haya obtenido el consentimiento informado se asignará un folio numérico a cada hoja de recolección de datos y de las muestras de sangre, el folio identificará a cada sujeto sin emplear datos como nombre o afiliación que lo pueda identificar. La base de datos de folios y su correspondencia con cada sujeto será almacenada, resguardada y utilizada en el equipo de cómputo con el que se cuenta para dichos fines en específico, al cual tendrán acceso el investigador y los tutores.

**Consentimiento informado:** De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos Título Segundo de los “Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos” Capítulo Único Artículo 23, la alumna será la encargada de proporcionar la información relativa a la investigación de manera comprensible, con la explicación de los términos técnicos para que se garantice la comprensión. Se expondrán los riesgos y beneficios potenciales, además de asegurarse que el paciente ha comprendido; tras lo cual se solicitará la lectura del mismo y en caso de estar de acuerdo se solicitará la firma del documento por parte del paciente así como de 1 testigo.

## Recursos, financiamiento y factibilidad

En el Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” se cuenta con un consultorio donde se encuentra una banda caminadora “Philips StressVue Testing System” para realizar la prueba de esfuerzo la cual se evalúa en una computadora que se conecta a dicha banda y se monitoriza la actividad eléctrica del corazón durante la prueba, se imprimirá el resultado de la prueba en caso necesario en papel térmico. También se cuenta con un monitor Holter en caso de que el paciente no pueda realizar la prueba de esfuerzo el cual se colocará en el consultorio y se retirara a las 24 horas. Se cuenta con material necesario para evaluar peso, talla y cifras tensionales, así como material para toma de muestras de sangre y orina.

**Recursos humanos:** Investigador, asesores y pacientes incluidos en el protocolo

### Recursos físicos:

Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”  
 Laboratorio del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.  
 Banda caminadora “Philips StressVue Testing System” con computadora  
 Papel térmico para electrocardiografo  
 Báscula con estadímetro calibrada semanalmente  
 Esfigmomanómetro y estetoscopio  
 Computadora portátil  
 Papelería (hojas, folders y lápices)

## Cronograma

1. Firma de consentimiento informado y llenado de cuestionario ■
2. Toma de muestras venosas y de orina ■
3. Monitoreo cardiaco durante 24 horas o prueba de esfuerzo ■
4. Recolección de datos y análisis de las variables de confusión ■
5. Realización de tablas y gráficas ■

Julio 2014	Agosto 2014	Septiembre 2014	Octubre 2014	Noviembre 2014	Diciembre 2014	Enero 2015	Febrero 2015

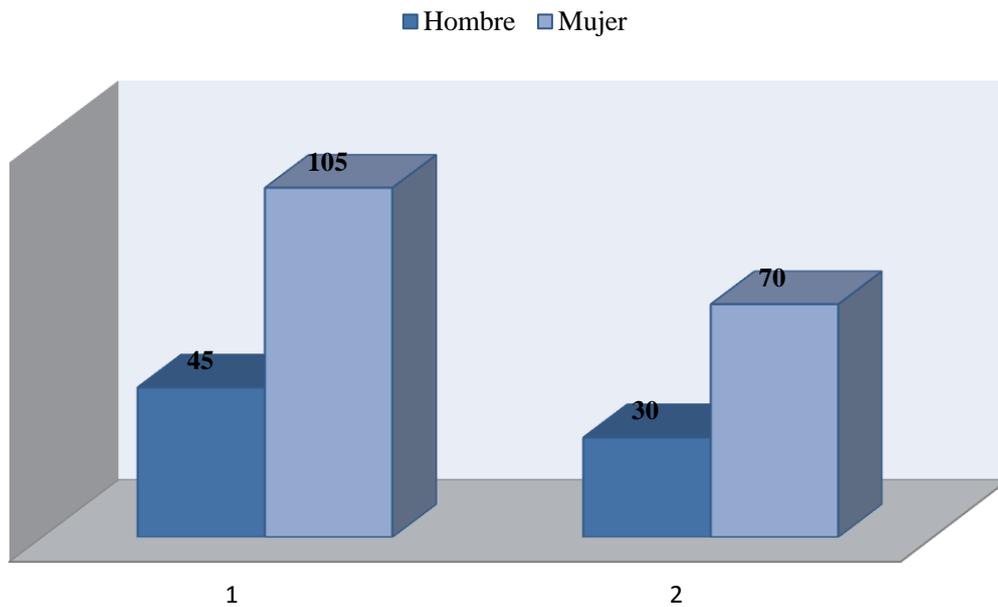
## Resultados

Se analizó una muestra de 150 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 de las Unidades de Medicina Familiar y Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” en un período comprendido del 1º julio de 2014 al 14 de febrero de 2015, de los cuales 30% eran hombres (45 pacientes) y 70% eran mujeres (105 mujeres), teniendo una mediana de edad de 60 años con una DE de 13. Se calculó un promedio de edad al diagnóstico de la enfermedad de 50 años con una DE de 18 años y un promedio de 7 años a partir de que se realizó el diagnóstico. Se tomaron en cuenta diversas características clínicas las cuales se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Características clínicas de los 150 pacientes con Diabetes mellitus Tipo 2

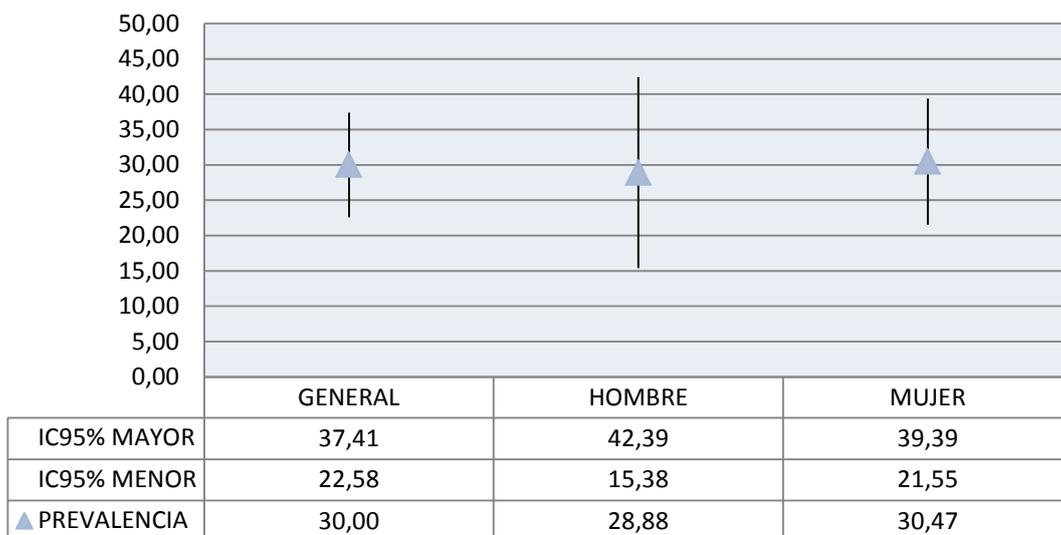
Características	Pacientes	%
n	150	%
Sexo (H/M)	45/105	30/70
Edad (años)	60 ± 13	
Edad de diagnóstico DM2 (años)	50 ± 18	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 6	
Tiempo Evolución DM2 (años)	7 ± 4	
Hipertrigliceridemia (no/si)	63/87	21/29
Hipercolesterolemia (no/si)	70/80	47/53
HAS (no/si)	68/82	45.3/54.7
Cardiopatía isquémica crónica (no/si)	140/10	93.3/6.7
Tabaquismo (no/si)	68/82	45.3/54.7
Ejercicio (no/si)	103/47	68.7/31.3
Complicaciones DM (no/si)	134/16	89.3/10.7
Neuropatía	12	8
Retinopatía	2	1.3
Nefropatía	2	1.3

**Figura 1. Frecuencia y porcentaje de pacientes con DM2**



La prevalencia de isquemia miocárdica silente entre hombres y mujeres fue similar con un 28.88% y 30.47% respectivamente, con una prevalencia general de 30% (figura 2).

**Figura 2. Prevalencia de Isquemia Miocárdica Silente**



De los 150 pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 que se estudiaron, se realizó Holter únicamente a 12 pacientes (8%) debido a que eran pacientes ancianos con dificultad para realizar actividad física y 2 pacientes tenían cifras de TA mayores de 190/110, a 138 pacientes (12%) se les realizó prueba de esfuerzo de los cuales se encontraron los siguientes resultados en cuanto a isquemia miocárdica silente:

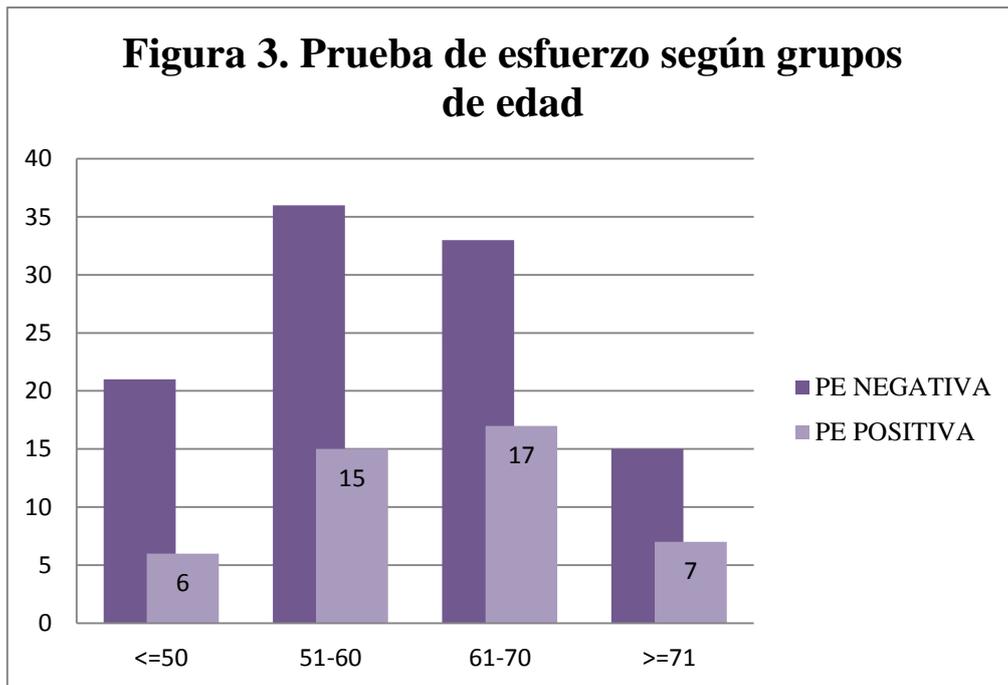
**Tabla 2. Prueba de esfuerzo según sexo**

Sexo	Negativa	%	Positiva	%
Hombre	32	71.11%	13	28.89%
Mujer	73	69.52%	32	30.48%

Se categorizó la edad a partir de la mediana en cuatro grupos, el primero engloba pacientes menores de 50 años con 6 pacientes que presentaron una prueba de esfuerzo positiva (22.22%), el segundo con un intervalo de edad entre 51 y 60 años tuvo un resultado de 15 pacientes (29.49%) con prueba de esfuerzo positiva, en el tercero de 61 a 70 años se encontraron 17 pacientes (34%) con prueba de esfuerzo positiva y el último con mayores de 70 años con 7 pacientes que tuvieron un resultado positivo en la prueba de esfuerzo, se muestran los datos en la siguiente tabla:

**Tabla 3. Prueba de esfuerzo según grupos de edad**

EDAD	PE NEGATIVA	%	PE POSITIVA	%
<50	21	77.78	6	22.22
51-60	36	70.59	15	29.49
61-70	33	66	17	34
>=71	15	68.18	7	31.82

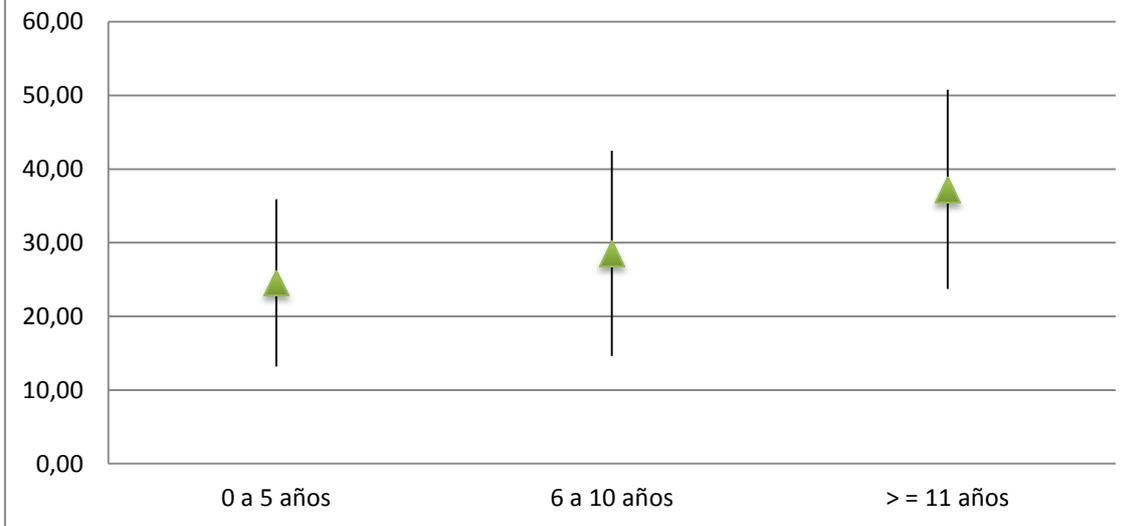


Se categorizo también el tiempo de evolución con Diabetes Mellitus Tipo 2 a partir del diagnóstico en tres grupos, desde el diagnóstico a los primeros 5 años, de los 6 a los 10 años de realizado el diagnóstico y mayor de 11 años del diagnóstico donde se encontraron los siguientes resultados:

**Tabla 4. Prueba de esfuerzo según tiempo de evolución con Diabetes Mellitus 2**

TIEMPO EVOLUCIÓN DM2	NEGATIVA	%	POSITIVA	%
0 a 5 años	43	75.44	14	24.56
6 a 10 años	30	71.43	12	28.57
>= 11 años	32	62.75	19	37.25

**Figura 4. Prevalencia de Isquemia Miocardica Silente por Tiempo de Evolución DM2**

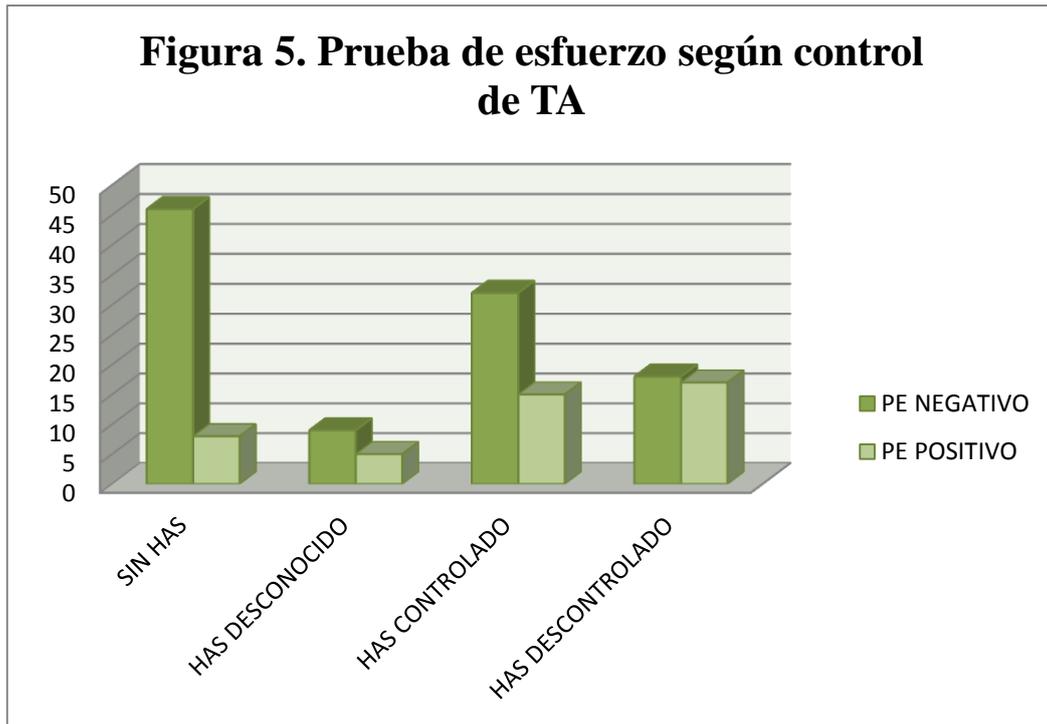


El 54.7% de la población tenía diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica en comparación con el 45.3% que no contaba con dicho diagnóstico. Se categorizó la variable Hipertensión Arterial Sistémica en cuatro grupos, considerando los pacientes no diagnosticados como hipertensos con cifras menores de 130/80 y los no diagnosticados con cifras mayores de 130/80, los otros dos grupos fueron pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica con cifras de tensión arterial menores de 130/80 (pacientes controlados) y cifras mayores de 130/80 (pacientes no controlados). El 6.7% de la población tenía antecedente de enfermedad coronaria previa, donde el 70% de los pacientes tuvo una prueba de esfuerzo que se consideró como positiva:

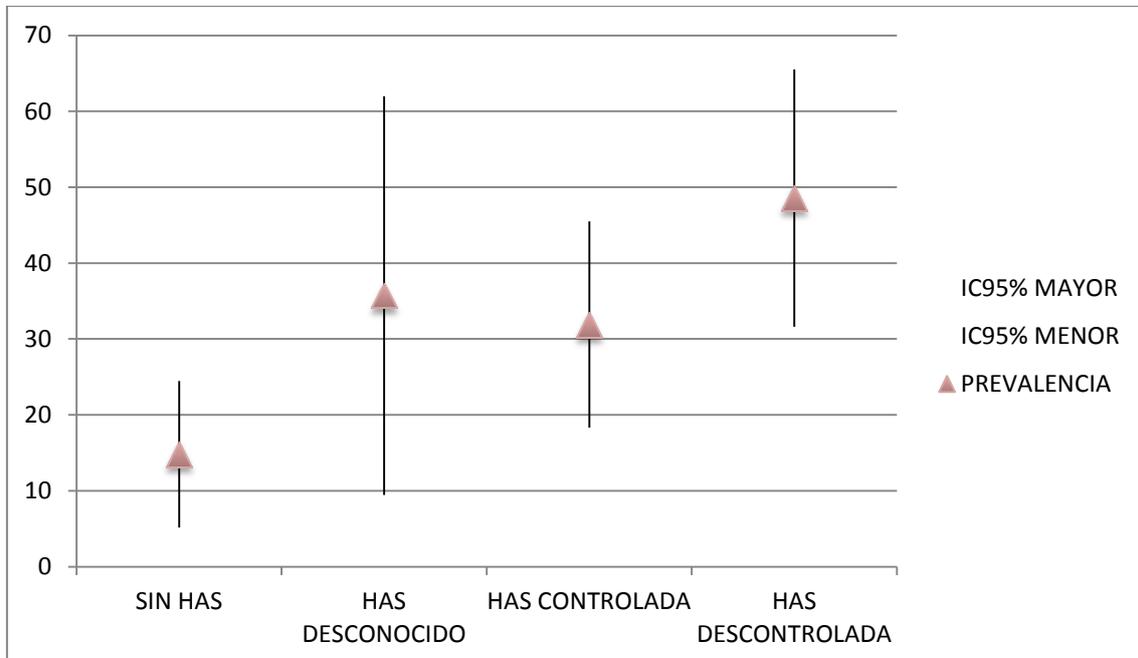
**Tabla 5. Prueba de esfuerzo por control de cifras de TA**

GRUPOS	PE NEGATIVO	%	PE POSITIVO	%
SIN HAS	46	85.19	8	14.81
HAS DESCONOCIDO	9	64.29	5	35.71
HAS CONTROLADO	32	68.09	15	31.91
HAS DESCONTROLADO	18	51.43	17	48.57

**Figura 5. Prueba de esfuerzo según control de TA**



**Figura 6. Prevalencia de isquemia miocárdica silente según control de TA**



Se evaluó el índice de masa corporal en grupos según el valor en normal, sobrepeso y obesidad, mostrando resultados de la prueba de esfuerzo en la siguiente tabla:

Tabla 6. Prueba de esfuerzo según IMC

IMC	NEGATIVA	%	POSITIVA	%
NORMAL	18	85.71	3	14.29
SOBREPESO	47	70.15	20	29.85
OBESIDAD	40	64.52	22	35.48

Se evaluaron diversas variables que comprenden factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, dislipidemia, realización de ejercicio y control metabólico, mostrando los siguientes resultados:

Tabla 7. Factores de riesgo cardiovascular

n: 150	PE NEGATIVA	PE POSITIVA	IC95%	VALOR P	RM
Sexo					
Hombre	32	13			REFERENCIA
Mujer	73	32	0.49 - 2.32	0.84	1.07
Edad					
<50	21	6			REFERENCIA
51-60	36	15	0.45 - 4.37	0.49	1.45
61-70	33	17	0.60 - 5.38	0.28	1.80
>=71	15	7	0.44 - 5.97	0.45	1.63
Edad diagnóstico DM	51	50		0.82	
Tiempo Evolución DM2	7	8		0.13	
0 a 5 años	43	14			REFERENCIA
6 a 10 años	30	12	0.49 - 3.04	0.65	1.22
> 11 años	32	19	0.78 - 4.22	0.15	1.82
Hipertensión Arterial Sistémica					REFERENCIA
Controlada	32	15	0.99 - 7.29	0.04	2.69
Descontrolada	18	17	1.83 - 16.03	0.0006	5.43
No Hipertensión Arterial Sistémica					2.70
TA Normal	46	8			REFERENCIA
TA Elevada	9	5	0.81 - 12.54	0.07	3.19
Sin enfermedad coronaria previa	102	38			REFERENCIA
Con enfermedad coronaria previa	3	7	1.47 - 26.63	0.004	6.26
Sin tabaquismo	45	23			REFERENCIA
Con tabaquismo	60	22	0.35 - 1.45	0.35	0.71

IT	3.62	6.025		0.31	
<7	45	14			REFERENCIA
>= 7	15	8	0.59 - 4.94	0.31	1.71
Peso	70.5	69.4		0.75	
IMC					
Normal	18	3			REFERENCIA
Sobrepeso	47	20	0.66 - 9.87	0.15	2.55
Obesidad	40	22	0.84 - 12.91	0.06	3.3
Triglicéridos (mg/dL)	39	24	0.94 - 3.96	0.06	1.93
Triglicéridos <150	41	19			REFERENCIA
Triglicéridos >150	64	26	0.42 - 1.78	0.71	0.87
Colesterol (mg/dL)					
Colesterol <200	61	23			REFERENCIA
Colesterol >200	44	22	0.65 - 2.68	0.43	1.32
HDL (mg/dL)					
H <=40 y M <=50	37	11			REFERENCIA
H >40 y M >50	68	34	0.75 - 3.72	0.19	1.68
LDL (mg/dL)					
<=100	33	13			REFERENCIA
>100	72	32	0.52 - 2.43	0.75	1.12
Hb A <sub>1c</sub>					
<=7%	64	26			REFERENCIA
>7%	41	19	0.55 - 2.32	0.71	1.14
Glucosa (mg/dL)					
<130	55	20			REFERENCIA
>= 130	50	25	0.67 - 2.78	0.37	1.37
Albúmina en orina n: 118					
<30	46	27			REFERENCIA
>= 30	33	12	0.27 - 1.40	0.24	0.61

## Discusión

De acuerdo al análisis de los resultados expuestos previamente, se observa una prevalencia de isquemia miocárdica silente similar en ambos sexos, con una prevalencia general de 30%, se obtuvo un IC95% de 0.49 – 2.32 con un valor de  $p=0.84$ , lo que nos demuestra que la edad no es una variable significativa para este estudio, con una RM de 1.07 para la presencia de isquemia miocárdica silente.

En cambio para los grupos de edad se observa una prevalencia mayor en los pacientes de 61 a 70 años de edad con 34% y en los pacientes de más de 71 años con 31.81%, pero en el análisis bivariado encontramos una  $p$  no significativa con 0.28 y 0.45 respectivamente por lo que la edad aparentemente tampoco se asocia con el desarrollo de isquemia miocárdica silente.

Se observo mayor prevalencia de isquemia miocárdica silente con el tiempo de evolución desde el diagnóstico de Diabetes Mellitus, por lo que se comparo en tres grupos, los primeros 5 años sin desarrollo de complicaciones aparentemente, posteriormente se observa incremento a partir del sexto año con un IC95% 0.49 – 3.04 con una RM de 1.22 y en los pacientes con una evolución mayor de 11 años se observo un IC95% 0.78 – 4.22 con un RM de 1.82, por lo que podemos determinar que el tiempo de evolución si es una variable significativa para la presencia de isquemia miocárdica silente.

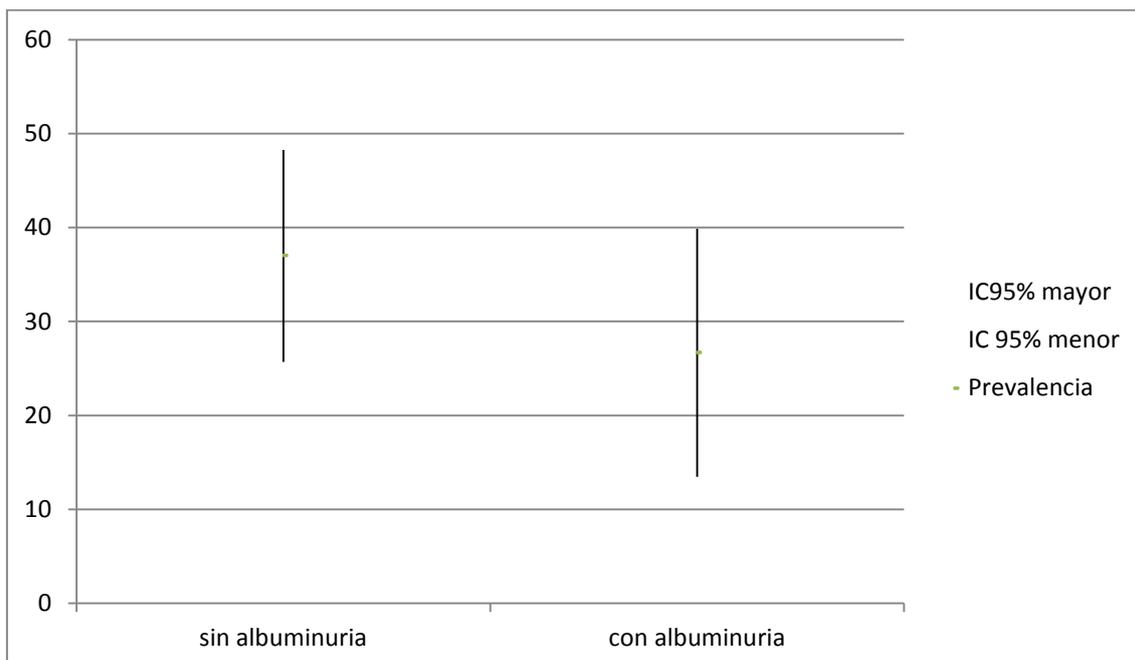
El descontrol metabólico medido de dos maneras es este estudio con el valor de hemoglobina glucosilada mayor de 7 y la glucosa sérica mayor de 130 mg/dL, se observa con poca relevancia para la presencia de isquemia miocárdica silente con un IC95% de 0.55 – 2.32 con una  $p=0.71$  y una razón de momios 1.14 para hemoglobina glucosilada y un IC95% de 0.67 – 2.78 con una  $p=0.37$  y RM de 1.37 para la glucosa sérica.

Las cifras de tensión arterial en cambio, se observan con una relación importante en el desarrollo de isquemia miocárdica silente, se dividieron en cuatro grupos donde encontramos tres grupos de riesgo, pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica tanto controlados como descontrolados y pacientes que no tienen diagnóstico de hipertensión arterial sistémica con cifras de tensión arterial elevadas. Para el grupo de pacientes que no se conocían hipertensos se obtuvo un IC95% 0.81 – 12.54 con una  $p=0.07$  y RM 3.19, los pacientes hipertensos controlados con IC95% 0.99 – 7.29, RM 2.69 y una  $p=0.04$ , el último grupo con pacientes hipertensos descontrolados se tiene un IC95% 1.83 – 16.03 con una  $p=0.0006$  y una RM de 5.43, lo que nos ayuda a determinar que los grupos de mayor riesgo son los pacientes que tienen cifras de TA elevadas.

Se identificaron otros factores de riesgo como tabaquismo, sedentarismo y dislipidemia donde no se encontró una relación clara entre dichas variables y la presencia de isquemia miocárdica silente ya que ninguna de estas variables demostró una p significativa.

En cuanto al índice de masa corporal, se encontró una relación clara y fuerte para los pacientes con obesidad, esta variable con un IC95% 0.84 – 12.91 con una p=0.06 y una RM de 3.3 por lo que podemos corroborar que la disminución de peso disminuye el riesgo cardiovascular.

En cuanto a la microalbuminuria que fue la variable principal de estudio, se observó que no hay relación directa entre esta y la isquemia miocárdica silente, con un IC95% 0.27 – 1.40 con una p no significativa de 0.24 y una RM 0.61, probablemente este resultado se ve afectado por el número de pacientes en los cuales no se cuantificó la albumina urinaria o probablemente dicho resultado se podría deber a que no existe una asociación entre dichas variables.



## Conclusiones

El objetivo general de este estudio era analizar la asociación de la presencia de microalbuminuria con isquemia miocárdica silente las cuales no se encontraron relacionadas, en cambio, aparentemente la presencia de microalbuminuria disminuye la prevalencia de isquemia miocárdica silente lo cual se contrapone con diversos estudios revisados, en los cuales la mayoría apoyan la proteinuria como un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Probablemente este resultado pudo verse afectado por aquellos pacientes a los cuales no se les pudo realizar la medición de albumina urinaria o por el tamaño de muestra. Otro factor relacionado con este resultado es el tipo de pacientes que incluye la muestra, ya que son pacientes sin complicaciones crónicas de Diabetes Mellitus y un adecuado control metabólico, por tanto se podría ampliar este estudio en Unidades de Medicina Familiar para determinar si la microalbuminuria en etapas tempranas se puede considerar un factor protector, esto puede influir en el tratamiento inicial de los pacientes.

Se logro determinar que la prevalencia es mayor con el tiempo de evolución de Diabetes Mellitus y los factores asociados para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se observan cercanos a valores significativos para considerarlos de riesgo.

En este caso el estudio apoya al control de cifras de tensión arterial ya que los grupos que se encontraron con cifras mayores de 130/80 tuvieron un riesgo mayor de presentar isquemia miocárdica silente en los que se conocían hipertensos y los que no. Por lo que este estudio nos da un motivo para seguir captando pacientes en etapas tempranas del diagnóstico de Diabetes mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica y mejorar la prevención de eventos cardiovasculares con la modificación correspondiente en el manejo.

## Referencias Bibliográficas

1. Zárate M, Flores J. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Secretaría de Salud, septiembre 2012
2. Zabeen S, Hoque M, Rahman R. Silent Myocardial Ischemia (SMI) and its Association with Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus (DM). BSMMU J 2012;5:42-45
3. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, *et al.* Primary prevention of cardiovascular diseases in people with Diabetes Mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 2007;115:114-26
4. Hill J., Timmis A. "ABC of clinical electrocardiography: Exercise tolerance testing" BMJ 2002;324:1084-1087
5. Cohn P, Fox K, Daly C. "Silent Myocardial Ischemia" Circulation 2003;108:1263-1277
6. Fletcher G., Balady G., Amsterdam E., *et al.* "Exercise standars for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association". Circulation 2001; 104: 1694-1740
7. Puente, A. "Valoración no Invasiva de la Enfermedad Aterosclerosa Coronaria en Pacientes con Isquemia Silente: Utilidad del SPECT de Perfusión Miocárdica" Arch Cardiol Mex 2005;75:29-34
8. Lièvre M, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V. "Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening" Trials 2011;12:23
9. González I. "La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular" Rev Esp Cardiol Supl 2007;7:31-43
10. Giovacchini G, Cappagli M, Carro S, Borrini S, Montepagani A. "Microalbuminuria predicts silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes patients" Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:548-57
11. Stehouwer C, Smulders Y. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. J Am Soc Nephrol 2006;17:2106-2111
12. Corona AJ, Martinez DR, Avila MH, Simon J. Microalbuminuria as a predictor of myocardial ischemia in a Mexican population. NCBL 2005;97:34-39
13. Muthu S, Visseren F, Algra A. The impact of type 2 DM and microalbuminuria on future cardiovascular events (SMART) study 2008;25:51-57

## Anexos



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN.

**Titulo:** MAGNITUD DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE MICROALBUMINURIA CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

México, Distrito Federal; a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: \_\_\_\_\_

### Justificación y objetivo del estudio.

Como usted es un paciente que padece Diabetes Mellitus tipo 2, se le invita a participar en el estudio llamado “Magnitud de la asociación entre la presencia de microalbuminuria con isquemia miocárdica silente en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2”. Este estudio se realizará con 300 pacientes derechohabientes de las Unidades de Medicina Familiar No. 1, 4 y 28, durante 1 año. La evaluación de los pacientes se llevará en el Hospital General Regional 1. “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.

### Antecedentes:

*Cardiopatía Isquémica:* La cardiopatía isquémica es una condición en la cual las arterias que llevan sangre con oxígeno y nutrimentos al músculo cardíaco, se hacen estrechas por un proceso llamado arterosclerosis. Particularmente los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollan cardiopatía isquémica y otras complicaciones cardiovasculares, dos o tres veces más frecuentemente que personas de edad similar, sin Diabetes Mellitus. Sin embargo, hay pacientes que pueden cursar con cardiopatía isquémica en ausencia de síntomas y sólo se detecta por medio de estudios especiales como la prueba de esfuerzo.

El evaluar un modelo que identifique factores predictivos para isquemia miocárdica silente, es de capital importancia para identificar oportunamente y prevenir las consecuencias graves de la enfermedad cardiovascular. Por lo antes mencionado se le invita a participar en el estudio en virtud que usted reúne el perfil para participar en el protocolo de investigación.

*Diabetes Mellitus tipo 2:* La Diabetes Mellitus es una enfermedad en la cual los niveles de azúcar (glucosa) en sangre son anormalmente elevados, causando daños a muchos órganos, tales como los ojos, los riñones y los nervios. El bajar los niveles de glucosa a valores normales ayuda a prevenir estos daños. La glucosa alta también es dañina para el corazón, ya que los pacientes con diabetes son más propensos a sufrir ataques al corazón y la muerte. Lo importante es que estas complicaciones se pueden detectar mediante la exploración física e identificación de signos de disfunción autonómica cardiovascular.

### Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

Si usted decide participar en este estudio se le hará una prueba para evaluar isquemia (flujo anormal de sangre en el corazón). En el Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” se le realizará una prueba de esfuerzo o se le colocará una grabadora que registrará la actividad de su corazón durante 24 horas. Usted podrá realizar todas sus actividades rutinarias con esta grabadora, salvo bañarse. A las 24 horas se le retirará dicha grabadora.

Además se le citará al hospital en ayuno de 12 horas para la toma de muestra sanguínea de 15 ml. (aproximadamente 2 cucharaditas de sangre) para realizar estudios bioquímicos especiales. Las mediciones se realizarán en el laboratorio del Hospital General Regional 1. Se le aplicará un cuestionario con diferentes preguntas sobre usted y su estado de salud, posteriormente se le harán algunas mediciones, como peso, talla, presión arterial y presión de las arterias de sus piernas.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

La toma de sangre puede causar molestias temporales o moretones en el sitio de punción y en algunas ocasiones puede haber desmayo, trastornos en el ritmo cardíaco, en raras ocasiones ataques cardíacos y en uno de cada diez mil estudios la probabilidad de morir.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Los beneficios para usted de participar en este estudio serán evaluar el control de su diabetes y detectar oportunamente alguna alteración cardíaca. Con su participación en el estudio también le dará beneficios futuros a la sociedad en la medida que encontremos cuales son los mejores factores predictivos para la enfermedad del corazón en los pacientes con Diabetes Mellitus.

Colección de material biológico:

No autorizo que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio y se me realice prueba de esfuerzo.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio, estudios futuros y se me realice prueba de esfuerzo.

En caso de que el paciente presente efectos secundarios asociados a su participación en este estudio, será atendido en la unidad hospitalaria donde se lleva a cabo el mismo, proporcionándole el tratamiento necesario para la resolución de las complicaciones que se presenten.

En caso de emergencias, dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio, comunicarse con:

**Investigador Responsable:** Dr. Jorge Escobedo de la Peña. Matrícula 3497658. Adscrito a la Unidad de Investigación en epidemiología clínica del Hospital General No.1 "Carlos Macgregor Sánchez Navarro" del IMSS. Teléfonos: (55) 5639-4688 ó (55) 5597-8857.

**Colaboradores:** Dra. Casandra Anaíd Soto Sánchez. Residente de 4º año de Medicina Interna. Matrícula 98373836. Hospital General No.1 "Carlos Macgregor Sánchez Navarro" del IMSS. Teléfono: 5527026479. E-mail: casandra5n@hotmail.com.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

---

Nombre y firma del paciente y/o familiar responsable.

---

Dra. Casandra Anaíd Soto Sánchez. R4 Medicina Interna. Matricula 98373836

Testigo 1.

Testigo 2.

---

Nombre, dirección, relación y firma.

---

Nombre, dirección, relación y firma.

2810-009-013

**Cuestionario “Magnitud De La Asociación Entre La Presencia De  
Microalbuminuria Con Isquemia Miocárdica Silente En Pacientes Con  
Diabetes Mellitus Tipo 2”**

1. ¿A qué edad se le diagnosticó Diabetes Mellitus Tipo 2? \_\_\_\_\_
2. ¿Tuvo algún síntoma (s)? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_
3. ¿Cuál (es)? \_\_\_\_\_
4. ¿A qué edad comenzó con los síntomas? \_\_\_\_\_
5. ¿Qué tratamiento toma? \_\_\_\_\_
6. ¿Le han diagnosticado hipertrigliceridemia? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_
7. ¿Toma algún tratamiento? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_
8. ¿Cuál? \_\_\_\_\_
9. ¿Le han diagnosticado hipercolesterolemia? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_
10. ¿Toma algún tratamiento? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_
11. ¿Cuál? \_\_\_\_\_
12. ¿Le han detectado alguna complicación de Diabetes Mellitus Tipo 2?  
Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_
13. Si la respuesta fue Sí ¿Cuál de las siguientes?  
Nefropatía diabética \_\_\_\_\_  
Retinopatía diabética \_\_\_\_\_  
Neuropatía diabética \_\_\_\_\_
14. ¿A qué edad se le diagnosticó dicha complicación de Diabetes Mellitus Tipo 2?  
Nefropatía diabética \_\_\_\_\_  
Retinopatía diabética \_\_\_\_\_  
Neuropatía diabética \_\_\_\_\_
15. ¿Le han diagnosticado Hipertensión Arterial Sistémica? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_
16. ¿A qué edad se le diagnosticó Hipertensión Arterial Sistémica? \_\_\_\_\_
17. ¿Toma algún medicamento para controlar la presión? Sí\_\_\_\_ No\_\_\_\_
18. ¿Cuál (es)? \_\_\_\_\_
19. ¿Alguna vez le han diagnosticado alguna enfermedad del corazón?

- Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
20. Si la respuesta fue Sí ¿Cuál es el nombre de la enfermedad? \_\_\_\_\_
21. ¿Alguna vez ha tenido Infarto Agudo al Miocardio? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
22. Si la respuesta fue Sí ¿Hace cuánto tiempo? \_\_\_\_\_
23. ¿Ha sentido dolor en el pecho alguna vez? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
24. Si la respuesta fue Sí ¿Lo ha sentido más de una vez? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
25. ¿Toma Aspirina® o ácido acetilsalicílico? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
26. ¿Ha sentido falta de aire alguna vez? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
27. Si la respuesta fue Sí ¿En qué momento ha sentido esa falta de aire?  
Al realizar ejercicio \_\_\_\_\_  
Al caminar \_\_\_\_\_  
Mientras está dormido (a) \_\_\_\_\_  
Otra \_\_\_\_\_
28. ¿Ha notado que se le hinchen las piernas? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
29. Si la respuesta fue Sí ¿Desde cuándo? \_\_\_\_\_
30. ¿Ha fumado alguna vez en la vida? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
31. ¿Fuma actualmente? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
32. ¿Cuántos cigarros fuma o fumó al día en promedio? \_\_\_\_\_
33. ¿Desde qué edad comenzó a fumar? \_\_\_\_\_
34. ¿Realiza algún tipo de ejercicio regularmente? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
35. Si la respuesta fue Sí ¿Cuál? \_\_\_\_\_
36. ¿Desde que edad realiza dicha actividad? \_\_\_\_\_
37. ¿A qué se dedica actualmente? \_\_\_\_\_
38. ¿Cuánto mide? \_\_\_\_\_
39. ¿Cuánto pesa? \_\_\_\_\_
40. ¿Qué edad tiene? \_\_\_\_\_