



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
“HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE”

**“COMPORTAMIENTO ECOGRÁFICO DE LA  
PLACA CAROTÍDEA EN LOS PACIENTES CON  
DIABETES TIPO 2 CON Y SIN EVENTO  
VASCULAR CEREBRAL”**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA  
Y TERAPÉUTICA**

PRESENTA:

DRA. GUADALUPE DANIELA APARICIO JAIMES

ASESORES DE TESIS:

DR. ENRIQUE GRANADOS SANDOVAL

DR. OMAR LOUDWING PIÑA MONEDA



ISSSTE

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2018.

NÚMERO DE REGISTRO DE INSTITUCIONAL (SRPI): 464.2018



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.

---

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

Dr. Ricardo Juárez Ocaña  
Coordinador de Enseñanza e Investigación

---

Dr. José Vicente Rosas Barrientos  
Jefe de Investigación

---

Dr. Antonio Torres Fonseca  
Jefe de Enseñanza

---

Dr. Enrique Granados Sandoval  
Profesor Titular del Curso de Especialidad y Asesor de Tesis

---

Dr. Agustín Trejo Pimentel  
Profesor Adjunto del Curso de Especialidad

---

Dr. Omar Loudwing Piña Moneda  
Asesor de tesis

---

---

# AGRADECIMIENTOS

*“Las grandes obras son hechas no con la fuerza, sino con la perseverancia”.*

*Samuel Johnson*

## ***A mis padres, Gabriel y Juana,***

Por el gran apoyo y cariño que me brindaron, por la constancia y perseverancia para ser siempre la mejor, por sus sabias palabras y consejos, por su lucha constante y su amor latente todo el tiempo, por darme las herramientas para enfrentar los grandes obstáculos de la vida, por ser mis guías en la toma de decisiones, por los sacrificios que hemos pasado juntos y por ser los mejores padres que Dios me dio.

**¡Los amo!**

## ***A Dios,***

Por otorgarme la vida, integridad y salud.  
Por este momento de plenitud y satisfacción, así como de cumplir un sueño que se veía lejano y compartir dicha felicidad con mis seres queridos

## ***A mi familia y amigos,***

gracias por demostrarme su cariño, confianza y apoyo constantes.

## ***A mi pareja,***

Por estar a mi lado y brindarme su amor incondicional.

## ***A mis familiares,***

Que han formado parte de mi vida y darme su apoyo moral

---

---

---

## ÍNDICE

### Página

<b>M</b> arco <b>T</b> eórico	-----	1
<b>P</b> lantamiento del <b>P</b> roblema	-----	20
<b>J</b> ustificación	-----	21
<b>H</b> ipótesis	-----	22
<b>O</b> bjetivos del <b>E</b> studio	-----	23
<b>M</b> aterial y <b>M</b> étodos	-----	24
<b>R</b> esultados	-----	30
<b>D</b> iscusión	-----	48
<b>C</b> onclusiones	-----	51
<b>B</b> ibliografía	-----	52
<b>A</b> nexo I	-----	58
<b>A</b> nexo II	-----	59

---

---

---



---

---

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis constituye una enfermedad sistémica que afecta diversas regiones vasculares y se caracteriza por engrosamiento de la capa íntima y media en arterias de mediano y gran calibre. De manera particular, los pacientes diabéticos tipo 2 evidencian aterosclerosis que usualmente es más extensa y que progresa rápidamente. En estos pacientes, una presentación clínica muy frecuente es el accidente cerebrovascular, que constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad. Se sabe que entre 40% - 50% de los accidentes cerebrovasculares secundarios a enfermedad aterosclerótica resulta por afectación en arterias carótidas extracraneales, asociado con desprendimiento de émbolos o coágulos, localizados dentro de los 2 cm a partir de la bifurcación. Se estima un riesgo anual entre 50 – 99% para ocurrir accidente cerebrovascular en pacientes con estenosis carotídea asintomática; además, se refiere entre 1 – 3.3% mayor incidencia en pacientes que evidencian una progresión rápida de la estenosis.<sup>1,2</sup> En pacientes con estenosis carotídea sintomática; es decir, con el antecedente de evento cerebrovascular, se refiere un riesgo anual de recurrencia entre 10 y 43%.<sup>3</sup>

En la práctica se reconoce que el estudio ultrasonográfico en modo B de alta definición constituye la herramienta estándar tanto para detectar como estimar la extensión de la aterosclerosis carotídea.<sup>4</sup> La evaluación carotídea mediante ultrasonografía de alta definición en Modo B permite determinar el grado de estenosis, la extensión y la ecogenicidad de la placa carotídea. Actualmente, algunos estudios demuestran que las características ultrasonográficas de la placa evidencian un mayor valor predictivo para accidente cerebrovascular respecto al grado de estenosis luminal. Diversos autores refieren que la ultrasonografía carotídea en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos debe ser empleada como una acción para prevención de enfermedad cerebrovascular y que resulte en disminución de discapacidad y mejor calidad de vida.<sup>3,4</sup>

### ANTECEDENTES

#### Consideraciones Generales

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad de tipo crónico y, comprende un conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglicemia debida a defectos en la secreción y acción de la insulina.<sup>1</sup> En condiciones normales, la glucosa plasmática en ayuno se conserva dentro de un margen entre 60 – 100 mg/dL mediante acción de insulina secretada por células beta en los islotes pancreáticos. Los valores de glicemia al día que en promedio exceden 100 mg/dL se asocian con progresión de las complicaciones por diabetes mellitus (DM). Todos los



---

---

tipos de diabetes, tanto heredada como adquirida, evidencian hiperglicemia, deficiencia relativa o absoluta de insulina, así como complicaciones microvasculares en retina, glomérulo renal y nervios periféricos. Asimismo, la DM se asocia con enfermedad vascular aterosclerótica que afecta las arterias del corazón, cerebro y extremidades inferiores.<sup>6, 7</sup> La nefropatía diabética constituye la complicación microvascular más frecuente. Esta complicación afecta alrededor del 30% de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), y un 40% con DMT2.<sup>5</sup> Está demostrado que en comparación con personas sin diabetes, las complicaciones de tipo macrovascular se asocian con incremento entre 2 - 4 veces la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y, duplican la mortalidad por eventos cardiovasculares.<sup>7</sup>

### **Aspectos Epidemiológicos**

La prevalencia de DM continúa en aumento. A nivel internacional, la diabetes se considera como un problema relevante de Salud Pública. En reportes emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que existen más de 382 millones de personas que tienen diabetes; cifra que equivale al 8.3% de la población adulta en el mundo.<sup>8</sup> La Federación Internacional de Diabetes (FID) proyecta 55% de incremento mundial en la cantidad de individuos con DM, representando aproximadamente 628 millones de personas hacia el año de 2045.<sup>8, 9</sup>

La mayor proporción de personas que padecen diabetes se encuentra en países con ingreso per cápita desde bajo a medio. Así, la prevalencia más elevada se registra en países de Oceanía, el Norte de África y en el Medio Este. A nivel mundial, la diabetes y sus complicaciones destacan entre las primeras causas de mortalidad. Se estima que un total de 5.1 millones de personas fallecieron por DM en 2013, que equivale al 8.4% de la mortalidad global registrada en adultos.<sup>10</sup> Se refiere que la ECV afecta 14% de pacientes con DMT1 y hasta 40% con DMT2. La diabetes se asocia con incremento entre 2 - 7 veces en el riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica. La ECV es una causa significativa de mortalidad y discapacidad en personas con diabetes. En caso de pacientes jóvenes con DMT1 (8 - 43 años), hasta cinco personas de cada 1,000 mueren por ECV cada año, mientras que entre personas de mediana edad con DMT2 que viven en países con ingreso alto y medio, hasta 27 personas por cada 1,000 fallecen anualmente por ECV. Aproximadamente, 65% de la mortalidad que se registra en los pacientes con DMT2 se asocia con cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Es importante señalar que la nefropatía diabética representa, a su vez, un factor de riesgo para desarrollar ECV. Así, la mortalidad anual en pacientes con DMT2 principalmente por ECV se estima en 20% cuando existe una disminución evidente del

---

---

funcionamiento renal.<sup>6,7</sup> Además, los registros indican una mortalidad excepcionalmente elevada en pacientes con DMT2 y que tuvieron un evento cardiovascular.<sup>11</sup>

## **DIABETES MELLITUS Y ATEROSCLEROSIS**

La enfermedad aterosclerosa en pacientes con diabetes, es semejante a la que se desarrolla en personas que no padecen diabetes; sin embargo, es más extensa y progresa rápidamente. Los pacientes con DM, evidencian entre 2 - 8 veces mayor riesgo para desarrollar ECV, principalmente debido a aterosclerosis y trombosis.<sup>7</sup>

La aterosclerosis constituye una respuesta inflamatoria crónica que se verifica ante la acumulación de lípidos a nivel de la pared arterial. Diversos estudios consideran que este proceso comienza cuando las lipoproteínas que contienen Apolipoproteína B (Apo-B-100), se acumulan a nivel de la túnica íntima vascular, principalmente el colesterol en lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). La lipoproteinlipasa es una enzima que se produce localmente en la pared arterial, y se encarga de incorporar el c-LDL con la túnica íntima vascular. Las partículas del c-LDL en la pared arterial son atacadas por la mieloperoxidasa y la NADPH oxidasa. Durante este proceso se liberan fosfolípidos oxidados con activación de células endoteliales y macrófagos; además, se producen citoquinas y se expresan moléculas de adhesión leucocitaria con atracción de monocitos y células T hacia la íntima vascular. A este nivel, los macrófagos captan el c-LDL oxidado, acumulan colesterol y se transforman en las denominadas células espumosas. Algunos macrófagos producen mediadores pro-inflamatorios incluyendo factor de necrosis tumoral (FNT), interleuquina-1 (IL-1), eicosanoides, radicales oxígeno, especies de nitrógeno y factores pro-trombóticos.<sup>9, 10, 11</sup>

La lesión visible que se evidencia de manera temprana en la aterosclerosis es la estría grasa, que consiste en una acumulación de células espumosas repletas con lípidos en la íntima de la arteria. La estría grasa evoluciona hacia la placa aterosclerótica, y que constituye el sello distintivo de la aterosclerosis. Diversos factores estimulan la replicación de células musculares lisas y aumentan la síntesis de matriz extracelular. El resultado es la formación de una placa fibrosa sub-endotelial conformada por lípidos, células inflamatorias y musculares lisas, y una matriz de tejido conectivo que puede contener trombos en diversas etapas de organización, y depósitos de calcio.<sup>12</sup>

La aterosclerosis afecta de manera preferencial algunas áreas del árbol arterial. El flujo sanguíneo no laminar o turbulento promueve disfunción endotelial e inhibe la producción endotelial de óxido nítrico (ON), sustancia que demuestra una potente acción vasodilatadora y anti-inflamatoria. Este

---

---

tipo de flujo también estimula las células endoteliales para sintetizar moléculas de adhesión que reclutan y fijan células inflamatorias.<sup>2, 3</sup>

Existe consenso en clasificar la placa aterosclerótica como estable o inestable. Las placas estables pueden involucionar, permanecer estáticas, o bien, crecer lentamente durante décadas hasta que ocasionan estenosis u oclusión de los vasos. Las placas inestables son vulnerables a la erosión, la fisura o presentar una rotura espontánea ocasionando trombosis, oclusión e infarto; con frecuencia de manera previa a que se evidencie estenosis hemodinámicamente significativa. Usualmente, la mayoría de los eventos clínicos son secundarios a complicaciones de placas inestables.<sup>2</sup>

La fuerza de la cubierta fibrosa y su resistencia a la rotura dependen del balance relativo entre el depósito y degradación del colágeno. Al romperse la placa se estimulan macrófagos activados que se localizan en su interior favoreciendo la secreción de metaloproteinasas, catepsina y colagenasa. Estas enzimas digieren la cubierta fibrosa y promueven mayor rotura. Las células T presentes en la placa también secretan citocinas, que son responsables de inhibir síntesis y depósito de colágeno a cargo de las células musculares lisas. Una vez que la placa se rompe, expone su contenido a la sangre circulante ocasionando trombosis subsecuente. Además, los macrófagos también estimulan trombosis en virtud que contienen factor tisular, que a su vez promueve la síntesis de trombina.<sup>3, 4</sup>

## **ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y PATOGÉNESIS**

Numerosos investigadores evidencian que la hiperglicemia y las consecuencias por resistencia a la insulina (RI) desempeñan una función muy significativa para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica en pacientes con diabetes.<sup>13</sup>

### **Resistencia ante la Acción de la Insulina**

En la mayoría de pacientes con DMT1 y, aproximadamente en 60% de pacientes con prediabetes se demuestra RI. La RI aumenta de manera independiente el riesgo para desarrollo de ECV, y en diversos estudios se demuestra que la RI promueve aterogénesis. La RI frecuentemente se asocia con dislipidemia pro-aterogénica.<sup>14, 15</sup> Los pacientes con RI demuestran un perfil característico de lipoproteínas que incluye elevación en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución del colesterol en lipoproteínas de alta densidad (cHDL), así como disminución en partículas pequeñas del colesterol en lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Se señala que la disminución del c-HDL y la disminución de partículas pequeñas del c-LDL

---

---

constituyen factores independientes de riesgo cardiovascular. Este perfil resulta por aumento en los ácidos grasos libres derivados de adipocitos resistentes a la insulina.<sup>15, 16</sup> Estudios *in vitro* sugieren que la insulina ejerce acciones tanto anti-aterogénicas como pro-aterogénicas en la pared vascular.<sup>17, 18</sup> El efecto anti-aterogénico favorece la producción endotelial del ON.<sup>18</sup> El ON es un inhibidor importante de la agregación plaquetaria y de su adhesión a nivel de pared vascular; asimismo, controla la expresión de genes implicados en aterogénesis. Asimismo, disminuye la expresión de MCP-1 y de moléculas de adhesión superficial incluyendo CD11/CD18, P-selectina, molécula-1 de adhesión celular vascular (VCAM-1, por sus siglas en inglés) y de la molécula-1 de adhesión intracelular (ICAM-1, por sus siglas en inglés). Además, está demostrado que el ON reduce la permeabilidad vascular y la tasa de oxidación del c-LDL hacia una forma de tipo pro-aterogénica. Adicionalmente, el ON inhibe proliferación de células musculares vasculares. Los efectos pro-aterogénicos que ejerce la insulina incluyen potenciación del PDGF que induce la proliferación de células musculares lisas vasculares y la producción del inhibidor-1 de la activación del plasminógeno. La hiperglicemia inhibe la producción endotelial de ON.<sup>18, 19</sup>

### **Daño Tisular Inducido por Hiperglicemia**

A pesar que los pacientes diabéticos tienen elevada prevalencia de factores tradicionales de riesgo para el desarrollo de ECV, está documentado que dichos factores explican parcialmente (hasta el 25%) el riesgo cardiovascular. Es decir, existen otros factores que intervienen en el desarrollo de complicaciones. Los resultados de estudios en pacientes con DM demuestran que la hiperglicemia es responsable del daño tisular favoreciendo complicaciones microvasculares y macrovasculares.<sup>3, 7, 20, 21</sup> La hiperglicemia se asocia con estrés oxidativo y trastornos respecto la disponibilidad del ON que se consideran relevantes para el desarrollo de complicaciones diabéticas. Los mecanismos de daño tisular incluyen mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), nitrógeno, y estrés oxidativo por trastornos en diversos procesos bioquímicos celulares, auto-oxidación de glucosa, producción de mediadores de inflamación y glicosilación no enzimática de proteínas y lípidos.<sup>3, 7, 20, 21</sup>

En condiciones de hiperglicemia se refiere que son cuatro los procesos metabólicos favorecen el desarrollo de complicaciones diabéticas.<sup>10</sup>

### **Vía Metabólica de Polioles**

La hiperglicemia incrementa la tasa de conversión enzimática de glucosa a sorbitol mediante la enzima aldosa reductasa. Para realizar esta conversión se requiere de Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfatasa (NADPH). En esta vía, el sorbitol se oxida a fructosa por acción de la

---

---

enzima sorbitol deshidrogenasa y de Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) que se reduce a NADH.<sup>15</sup> Se postulan mecanismos para explicar efectos deletéreos por incremento en el flujo de la vía del sorbitol, que incluyen un estrés osmótico inducido por sorbitol, disminución en la actividad de la bomba sodio-potasio ATP-asa, mayor proporción citosólica de NADH/NAD<sup>+</sup>, y disminución citosólica de NADPH.<sup>12</sup> El sorbitol difunde con dificultad a través de membranas celulares, y se sugirió que su acumulación causaba daño celular osmótico. Estudios posteriores determinaron su concentración e indicaron que era insuficiente para inducir daño osmótico. Se refiere que la mayor oxidación del sorbitol mediante NAD<sup>+</sup> incrementa la proporción citosólica NADH/NAD<sup>+</sup> con inhibición de glutaraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GADPH) e incrementa la Triosa Fosfato.<sup>19,20</sup> La Triosa Fosfato favorece formación de metilglioxal, que es precursor de productos terminales de glicación avanzada (AGES, por sus siglas en inglés) y del diacilglicerol que activa la proteína quinasa C (PKC, por sus siglas en inglés). Se postula que la conversión de glucosa en sorbitol consume NADPH, y reduce su biodisponibilidad para regenerar al glutatión a partir del glutatión oxidado y, consecuentemente se exagera el estrés oxidativo intracelular.<sup>20, 21</sup>

#### **Vía Metabólica de Proteína Quinasa “C”**

El incremento en el metabolismo de glucosa se asocia con mayor producción de ácidos grasos libres y derivados lipídicos que actúan como moléculas de señalización y activación de la PKC, como el diacilglicerol. La PKC consta de 9 isoformas que se activan por un segundo mensajero lipídico, el diacilglicerol (DAG), esta vía se vincula con daño tisular por aumento en los niveles del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ , por sus siglas en inglés) que favorece fibrosis a nivel hepático y renal. Asimismo, la PKC se asocia con mayor actividad del factor nuclear kappa-beta (NF- $\kappa\beta$ ) que induce un estado pro-inflamatorio.<sup>22,23</sup> Se señala que la consecuencia importante por activación de la PKC resulta por mayor actividad de NADPH oxidasas o “NOXAS” que favorecen producción de ROS y estrés oxidativo.<sup>16, 22, 23</sup>

#### **Generación de Productos Terminales de Glicación Avanzada**

La hiperglucemia modifica proteínas mediante importantes transformaciones bioquímicas. Está demostrado que la glucosa reacciona no enzimáticamente con las proteínas, pero conforma una unión de tipo covalente que experimenta reordenamientos moleculares para formar un pigmento color pardo. Este proceso fue descrito por Maillard como "caramelización" de proteínas. Algunos autores no concuerdan con el término de glucosilación que implica la intervención de enzimas y recomiendan el término de “glicación”. Refieren que en la etapa inicial de la glicación se forman enlaces covalentes entre grupos libres amino de las proteínas con glucosa.<sup>20</sup> Estos grupos se

---

---

ubican sobre cadenas las laterales de lisina y en los residuos NH<sub>2</sub>-terminales de aminoácidos. La reacción ocurre cuando la glucosa se encuentra en forma de cadena abierta y expone un grupo carbonilo reactivo (aldehído) que resulta en la base de Schiff. Así, el primer producto de glicación es la “aldimina” o base de Schiff. La base de Schiff experimenta un reordenamiento molecular y se transforma en el denominado compuesto de Amadori o fructosamina (1-amino-1-desoxicetona). Estos procesos son reversibles.<sup>21, 22</sup> Además, la oxidación de fructosamina forma intermediarios dicarbonilo reactivos como 3-desoxiglucosona y carboximetil lisina que modifican proteínas.<sup>19, 20</sup> Cabe señalar que los niveles de fructosamina se asocian con la concentración de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>). La conversión del compuesto de Amadori en AGES se verifica en proteínas estructurales del organismo con vida media larga como la colágena, elastina, mielina, actina, miosina y proteínas del cristalino. La síntesis de fructosamina se considera prerrequisito para la glicación avanzada e implica reacciones en residuos de fructosamina de proteínas o interacción de las proteínas con productos de fructosamina. Estas reacciones forman AGES estables y, en todas participan radicales libres.<sup>23</sup> Los AGES también derivan por auto-oxidación de glucosa. La carboximetil lisina se forma por descomposición oxidativa de fructosamina o por interacción de proteínas con glioxal, producto principal en la auto-oxidación de glucosa, y por peroxidación de lípidos. Los AGES comprenden especies reactivas de compuestos color pardo con enlaces cruzados entre proteínas o diferentes zonas de la misma proteína. Se refiere una vía alternativa para glicación avanzada que implica al metilglioxal. El metilglioxal se genera a partir del gliceraldehído 3-fosfato que forma AGES rápidamente en comparación con la glucosa, y el producto de su reducción es glicerol 3-fosfato, sustrato para síntesis de DAG que activa la PKC.<sup>24</sup> Por otra parte, los AGES crean enlaces cruzados a nivel de la matriz extracelular. Las proteínas modificadas se unen a receptores para AGES (RAGES) y participan en la activación del NF-κB, citoquinas y vías de inflamación.<sup>25</sup> Los AGES se encuentran en elevada cantidad en estructuras extracelulares de vasos retinianos y glomerulares. A nivel de la retina, contribuyen al desarrollo de edema macular y neovascularización debido a mayor expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG, por sus siglas en inglés). Además en fase temprana de la nefropatía diabética, los AGES inducen hiperfiltración y microalbuminuria al estimular secreción del VEGF y de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1, por sus siglas en inglés). Además, los AGES inducen apoptosis a nivel de células mesangiales. En individuos sanos la formación de glucoproteínas se encuentra bajo control enzimático; no obstante, existen azúcares reductores que reaccionan no enzimáticamente con proteínas. Lo anterior, se evidenció por primera vez en la hemoglobina. El eritrocito maduro evidencia 90% de hemoglobina A (HbA). La hemoglobina A<sub>2</sub> (HbA<sub>2</sub>) y la hemoglobina F (HbF), tienen una cadena lambda y una sigma, respectivamente. Otras

---

---

hemoglobinas se forman por modificación postranscripcional de hemoglobina A0 (HbA0), e incluyen HbA1a, HbA1b y HbA1c. El término hemoglobina glicada se refiere a componentes menores de la HbA formados por unión de HbA con varios azúcares. La reacción entre HbA y glucosa constituye un importante ejemplo de glicación no enzimática. El eritrocito es permeable a la glucosa, y la HbA1c se forma con una velocidad que se asocia con la concentración de glucosa. La HbA1c representa 3 - 6 % de la hemoglobina total del eritrocito.<sup>26, 27</sup>

### **Vía Metabólica de Hexosamina**

La hiperglicemia estimula la vía de la hexosamina que desvía la fructosa-6-fosfato del proceso normal de glicólisis con formación de sustratos para reacciones que requieren uridin-difosfato-naceltilglucosamina, como en la síntesis de proteoglicanos. En esta vía se modifican los residuos de treonina y serina que resulta en alteración significativa de la expresión genética.<sup>28</sup>

### **Confluencia en un Proceso**

Brownlee M postuló la participación del estrés oxidativo en el desarrollo de complicaciones por la DM. Asimismo, propuso que la disfunción mitocondrial con mayor producción de radicales superóxido y producción de ROS, constituye el principal mecanismo para la activación de vías metabólicas dependientes de la hiperglicemia y responsables del daño tisular.<sup>20</sup>

En estudios se demuestra que la producción mitocondrial excesiva de radical superóxido ( $O_2^-$ ) inactiva la GADPH. Diversos autores señalan que las células de pacientes con DM metabolizan y oxidan mayor glucosa mediante el ciclo del ácido tricarbóxico. Este proceso consume NADH y FADH con eventual inversión en el flujo del transporte electrónico en la cadena mitocondrial, particularmente afectando a la Coenzima Q.<sup>27</sup> El resultado es la transferencia del exceso de electrones hacia el oxígeno con mayor producción de ( $O_2^-$ ). Se postula que el exceso de ( $O_2^-$ ) controla vías de daño tisular hiperglicémico al inhibir la GADPH que es una importante enzima de la glicólisis. La menor actividad de GADPH resulta en aumento de la vía de polioles, activa la PKC, incrementa la formación de AGES y aumenta la vía de hexosamina.<sup>27, 28</sup> Investigaciones recientes refieren que la hiperglicemia no solo activa procesos bioquímicos bien caracterizados; sino que además estimula cascadas de señalización. Estas cascadas desempeñan una función importante en el daño celular y en las complicaciones de la DM. Una cascada ampliamente estudiada se asocia con el factor de transcripción NF-kB, que es diana para el estrés oxidativo. Este factor regula la expresión de genes vinculados con desarrollo de complicaciones diabéticas, aterosclerosis, respuesta inflamatoria y apoptosis.<sup>29, 30, 31</sup>

## **ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR**

---

---

El principal mecanismo para desarrollar enfermedad cerebrovascular en pacientes con DMT2 es la aterosclerosis. La enfermedad cerebrovascular es un trastorno neurológico que se caracteriza por aparición brusca, con síntomas que duran 24 horas o más, ocasionando secuelas y muerte. La enfermedad cerebrovascular constituye la causa más frecuente que ocasiona discapacidad en adultos y es la quinta causa de mortalidad en nuestro país. Esta entidad ocurre por obstrucción del flujo sanguíneo en una arteria que resulta en interrupción o pérdida repentina del flujo sanguíneo cerebral o bien, por ruptura de un vaso con derrame subsecuente.<sup>25</sup> Se refieren dos tipos de accidente cerebrovascular (AVC) que incluyen AVC isquémico y hemorrágico. El AVC isquémico ocurre cuando un vaso sanguíneo que irriga al cerebro es bloqueado por efecto de algún coágulo. Los AVC isquémicos también pueden ocasionarse por una placa que obstruye las arterias.<sup>26, 27</sup> El AVC hemorrágico ocurre cuando un vaso sanguíneo de una parte del cerebro se debilita y rompe. Esto provoca que escape la sangre hacia el tejido cerebral.<sup>32, 33, 34</sup>

### **Factores de riesgo para Enfermedad Aterosclerótica**

Los factores de riesgo para desarrollo de enfermedad aterosclerótica que se refieren en pacientes con diabetes incluyen:

**Edad.-** La edad avanzada constituye un factor de riesgo importante para desarrollar cardiopatía isquémica, AVC e insuficiencia cardíaca. Se refiere que debe considerarse factor de riesgo la edad > 45 años en varones y, en mujeres una edad > 55 años.<sup>32</sup>

**Género.-** En varones con edad menor o igual a 60 años se evidencia entre 1.5 - 2 veces mayor riesgo para ocurrir cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en comparación con las mujeres. Sin embargo, en mujeres mayores de 60 años se demuestra que el riesgo para cardiopatía isquémica y AVC aumenta con mayor rapidez. Está demostrado que en ambos géneros, el riesgo se torna equivalente hacia los 80 años de edad.<sup>23</sup> Esta diferencia de género a una edad más temprana se cree debida principalmente a distintos niveles de estrógeno y hormonas sexuales.<sup>32</sup> Cabe señalar que diversos ensayos clínicos realizados en mujeres postmenopáusicas con terapia de remplazo hormonal, demostraron reducción no significativa del riesgo para ECV. Se ha documentado que el aumento y redistribución de la grasa corporal durante la menopausia, predispone a la mujer a ECV y síndrome metabólico. Los resultados del Estudio Framingham indicaron un riesgo relativo (RR) ajustado para la edad de 2.2 para ECV en mujeres con síndrome metabólico.<sup>32, 33, 34</sup>



---

---

**Tabaquismo.-** Se encuentra bien documentada la asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de ECV. El humo del cigarrillo contiene nicotina y compuestos químicos tóxicos para el endotelio vascular. El tabaquismo, incluso pasivo, aumenta la reactividad plaquetaria, la concentración plasmática de fibrinógeno y el hematocrito. El tabaquismo eleva la concentración del c-LDL y descende el c-HDL, además de promover la vasoconstricción. La concentración de c-HDL aumenta entre 6 y 8 mg/dL al mes de dejar de fumar.<sup>34</sup>

**Hipertensión Arterial Sistémica.-** La hipertensión arterial (HAS) se asocia de manera significativa con la DMT2 y sus complicaciones incluyendo enfermedad vascular cerebral, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, retinopatía y nefropatía. La HAS ocurre aproximadamente en el 60% de los pacientes con DMT2, a menudo, asociada con otros factores de riesgo cardiometabólicos como RI, adiposidad abdominal, dislipidemia e hipotrofia ventricular izquierda.<sup>7</sup> Se refiere que la HAS contribuye hasta en 75% para el riesgo de ECV en pacientes con diabetes.<sup>32</sup> La HAS puede favorecer la inflamación vascular a través de mecanismos mediados por Angiotensina II, y estimular a las células endoteliales, células musculares lisas vasculares y macrófagos para sintetizar mediadores pro-aterogénicos, incluyendo citocinas pro-inflamatorias, aniones superóxido, factores pro-trombóticos, factores de crecimiento y receptores de c-LDL oxidados.<sup>33</sup>

**Dislipidemia.-** Está demostrado que el riesgo de ECV tiene una relación directamente proporcional con los niveles del c-LDL.<sup>33</sup> La concentración elevada del c-LDL, característica de la diabetes, es muy aterogénica. Los mecanismos subyacentes incluyen la mayor susceptibilidad a la oxidación y la unión endotelial inespecífica. Está demostrado que en la dislipidemia se incrementa la absorción subendotelial y la oxidación del c-LDL. Los lípidos oxidados estimulan síntesis de moléculas de adhesión y citocinas inflamatorias, además de ser antigénicos, es decir que inducen una respuesta inmunitaria mediada por células T y una respuesta inflamatoria a nivel de la pared arterial. El c-HDL protege contra la aterosclerosis a través del transporte inverso y mediante la movilización de enzimas anti-oxidantes que participan neutralizando lípidos oxidados. El papel de la hipertrigliceridemia en la aterogénesis es complejo, aunque puede producir un pequeño efecto independiente.<sup>33, 34</sup>

---

---

**Obesidad.-** Está demostrado que el exceso de peso corporal y, en particular la obesidad de tipo abdominal, es causa o exacerba factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, incluyendo HAS, dislipidemia, RI y DMT2.<sup>34</sup>

**Lipoproteína(a).-** Es una forma modificada del c-LDL que contiene una región con abundante cisteína homóloga al dominio fijador de fibrina en el plasminógeno. La concentración elevada de lipoproteína(a) puede competir con la fibrina respecto la unión con el plasminógeno e interferir sobre la trombolisis, lo que predispone al desarrollo de aterotrombosis.<sup>32, 33</sup>

**Proteína C reactiva (PCR).-** La PCR puede ejercer un efecto directo sobre la aterogénesis a través de numerosos mecanismos, como disminución en la síntesis de ON y aumento en el número de receptores de Angiotensina tipo I y de la síntesis de proteínas quimiotácticas y moléculas de adhesión.<sup>32, 33</sup>

**Insuficiencia Renal.-** La insuficiencia renal promueve desarrollo de aterosclerosis mediante diversos mecanismos, como el agravamiento de la HAS y RI, la disminución de las concentraciones de Apolipoproteína A-I y el aumento de las concentraciones de lipoproteína(a), homocisteína, fibrinógeno y PCR.<sup>32, 33</sup>

**Polimorfismos de la 5-lipoxigenasa (delección o adición de alelos).-** Promueven la aterosclerosis al aumentar la síntesis de leucotrienos dentro de las placas, que a su vez incrementa la permeabilidad vascular y la migración de los monocitos-macrófagos y estimula una mayor inflamación y disfunción sub-endotelial.<sup>34</sup>

## **ESPEJOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTIDEO**

Lorenz *et al* refirieron que el EIMc constituye un predictor significativo de eventos cardiovasculares con un RR ligeramente mayor para AVC en comparación con infarto al miocardio.<sup>35</sup>

El Estudio de Rotterdam fue el primer estudio de índole poblacional con seguimiento durante 2.7 años, en el que se evidenció la asociación entre la medición del EIMc y la prevalencia de AVC. En sus resultados reportaron que el AVC evidenció un OR de 1.34 (IC 95% = 1.08-1.67) por cada desviación estándar (DE = 0,163 mm) de aumento en el EIMc medido en el segmento distal de la arteria carótida común derecha. Posteriormente, en resultados derivados del Estudio de Rotterdam con seguimiento durante 6.1 años, se reportó un RR (ajustado para edad, género y

---

---

factores de riesgo cardiovascular) para AVC de 1.28 (IC 95% = 1.15-1.44) por cada DE que aumenta el EIMc.<sup>36, 37</sup>

Li *et al* efectuaron un estudio en 6,103 pacientes para medir el EIM en la pared lejana a nivel del segmento distal de la arteria carótida común derecha, y reportaron un RR para AVC de 1.43 (IC 95% = 1.00-2.02) ajustado para los factores de riesgo cardiovascular convencionales.<sup>38</sup>

En el Estudio Comunitario de Riesgo para Aterosclerosis (ARIC, por sus siglas en inglés) se evaluó la asociación entre la medición bilateral del EIM a nivel de la pared cercana y lejana de la arteria carótida común y en la bifurcación, con la incidencia de AVC en 7865 mujeres y 6349 varones con edades comprendidas entre 45 – 64 años. Los participantes tuvieron seguimiento durante 6 – 9 años, registrándose 90 eventos de AVC en las mujeres y 109 en los varones. Sus resultados evidenciaron que las mujeres tuvieron un RR de 8.5 (IC 95% = 3.5–20.7), y los varones tuvieron un RR de 3.6 (IC 95% = 1.5–9.2).<sup>39</sup>

## **ASOCIACIÓN ESPESOR ÍNTIMA-MEDIA Y PLACA CAROTIDEA CON FACTORES DE RIESGO PARA ATEROSCLEROSIS**

Entre diversos factores de riesgo para enfermedad aterosclerosa que se asocian con el incremento del EIMc y placas carotideas en pacientes con DM se incluyen la duración de la enfermedad y los marcadores de glicemia. Gómez-Marcos *et al* realizaron un estudio en el que evalúan la asociación entre marcadores de glicemia y el EIMc en 427 pacientes con riesgo cardiovascular intermedio según la Escala de Framingham y sin evidencia de enfermedad aterosclerótica. Los pacientes tuvieron edades comprendidas entre 35 – 74 años (edad media, 60.3 ± 8.5 años), y 55% fueron mujeres. De la totalidad de pacientes, 231 tuvieron valores de glicemia dentro de lo normal, 104 tuvieron pre-diabetes y 92 pacientes con DMT2. GómezMarcos *et al* evidenciaron que el EIMc se asoció significativamente con la hemoglobina glicada (HbA1c), indicando un aumento de 0.016 mm y 0.019 mm en el valor promedio y máximo del EIMc, respectivamente, por cada 1% de incremento en el nivel de la HbA1c. Además, el EIMc se asoció significativamente con la glicemia en ayuno, indicando aumento de 0.004 mm y 0.005 mm en el valor promedio y máximo del EIMc, respectivamente, correspondiente con cada 10 mg/dL respecto el nivel de glicemia en ayuno.<sup>41</sup>

Existen considerables diferencias entre hombres y mujeres respecto diversas manifestaciones de la ECV. Los hombres evidencian mayor riesgo de cardiopatía isquémica, mientras las mujeres, que tienen mayor esperanza de vida, evidencian propensión similar o mayor para presentar un AVC. Existen numerosas publicaciones que demuestran importantes diferencias respecto el

---

---

efecto de la DM sobre el riesgo cardiovascular entre hombres y mujeres. En un estudio reciente, se analizaron los resultados de 64 cohortes que incluyeron más de 900,000 personas y más de 28,000 eventos de cardiopatía isquémica. Los autores indicaron que la presencia de DM en mujeres casi triplicó el riesgo de cardiopatía isquémica con un RR = 2.8 (IC95% = 2.3 – 3.3), mientras lo duplicó en varones con un RR = 2.1 (IC95% = 1.8 – 2.6). Es decir, la DM confirió en las mujeres 44% mayor riesgo para desarrollar cardiopatía isquémica.<sup>42</sup> Adicionalmente, Varleta *et al* analizaron datos de 750,000 personas y más de 12,000 eventos de AVC, evidenciando que las mujeres con DM tuvieron 27% mayor riesgo de un AVC en comparación con personas del género masculino, independientemente de diferencias respecto los factores de riesgo cardiovascular entre ambos géneros.<sup>43</sup>

Zhao *et al* efectuaron un estudio prospectivo para determinar diferencia respecto el género del EIMc en pacientes con DMT2. En su estudio incluyeron 355 pacientes con DMT2. Al inicio del estudio, determinaron el EIMc empleando ultrasonografía de alta definición. Además, registraron factores potenciales de riesgo para incremento del EIMc incluyendo edad, consumo de tabaco, IMC, TA sistólica, TA diastólica, así como concentraciones séricas del c-HDL, c-LDL, TG y HbA1c. Zhao *et al* indicaron que las variables clínicas y bioquímicas no evidenciaron diferencia significativa entre pacientes hombres vs mujeres. Zhao *et al* indicaron que el EIMc resultó significativamente mayor en los pacientes varones vs mujeres ( $0.76 \pm 0.1$  vs  $0.72 \pm 0.1$  mm, respectivamente;  $p = 0.01$ ). El resultado de un análisis multivariado evidenció que la edad  $\geq 65$  años fue el único factor que influyó significativamente entre ambos géneros respecto la diferencia del EIMc.<sup>44</sup>

Wijaya *et al* efectuaron un estudio prospectivo para evaluar asociación entre el EIMc con factores de riesgo para ECV aterosclerótica en pacientes diabéticos. Wijaya *et al* incluyeron 71 pacientes con DMT2 sin antecedente de evento cardiovascular. Los pacientes tuvieron edad media de 56.3 años y 56.3% fueron mujeres. Del total de pacientes, en 67.6% se determinó aumento del EIMc. Los factores que se asociaron significativamente con aumento en el EIMc incluyeron la duración de la DM con un OR = 3.4 (IC 95% = 0.8 – 13.9), HTA con un OR = 7.7 (IC 95% = 1.6 – 36.6), dislipidemia con un OR = 7.3 (IC 95% = 1.4 – 38.2) y albuminuria con un OR = 5.3 (IC 95% = 1.1– 25.4).<sup>45</sup>

Shore *et al* comunicaron resultados de un estudio multicéntrico que efectuaron para determinar factores asociados con el EIMc en pacientes con DMT2. El estudio incluyó 458 pacientes con DMT2 y con ECV; 527 pacientes tuvieron DMT2 sin ECV; 245 pacientes con ECV pero sin DMT2, y 270 personas sin ECV y sin DMT2. La edad media de los participantes fue 67.5 años, y 65% fueron varones. Shore *et al* reportaron que en pacientes con DMT2 se evidenció asociación

---

---

significativa de ECV con ankle-brachial pressure index (ABPI) derecho e izquierdo ( $p < 0.001$  ambos), con el EIM a nivel de la bifurcación derecha ( $p = 0.003$ ) e izquierda ( $p = 0.008$ ), con el EIM en arteria carótida común derecha ( $p = 0.008$ ), con la tasa estimada de filtración glomerular ( $p < 0.001$ ), y con la TA diastólica ( $p = 0.005$ ). Los autores señalaron que estos resultados refuerzan el concepto que la ECV en pacientes con DMT2 se asocia con aterosclerosis avanzada. Estas asociaciones fueron débiles en pacientes con ECV pero sin diabetes. Además, refirieron que en pacientes con DMT2, el EIM en carótida común y en la bifurcación se asoció con la edad, con TA sistólica, y disminución del funcionamiento renal. La duración de la DM se asoció significativamente con el EIM medido en la bifurcación pero no con el EIM de la carótida común. La HbA1c no evidenció asociación significativa con el aumento del EIM en pacientes diabéticos. Por otra parte, en los pacientes sin DM, el EIMc demostró asociación significativa con la HbA1c y con el c-HDL.<sup>46</sup>

Yoon *et al* evaluaron pacientes con antecedente de AVC para determinar el impacto del EIMc, así como evidencia de placas carotideas respecto la frecuencia de eventos vasculares subsecuentes (EV). Los autores incluyeron 142 pacientes que tuvieron algún EV posterior al AVC (Grupo EV). Adicionalmente, incluyeron 337 pacientes que tuvieron únicamente el antecedente del AVC (Grupo No EV). La edad media ( $\pm s$ ) en pacientes del Grupo VE fue  $65.4 \pm 10.9$  años, y en pacientes del Grupo No EV fue de  $62.7 \pm 13.2$  años ( $p < 0.001$ ). Los autores reportaron 38.1% de pacientes con DMT2 en el Grupo VE, y 21% en el Grupo No VE ( $p < 0.001$ ). Los resultados de laboratorio (Grupo VE vs Grupo No VE) evidenciaron diferencias significativas respecto el nivel de glicemia ( $146.1 \pm 64.4$  mg/dL vs  $129.8 \pm 55.8$  mg/dL,  $p = 0.01$ ), HbA1c ( $6.4 \pm 1.15$  vs  $6.2 \pm 1.3\%$ ,  $p = 0.01$ ), creatinina ( $1.1 \pm 0.9$  mg/dL vs  $0.8 \pm 0.3$  mg/dL,  $p = 0.001$ ), colesterol total ( $179.1 \pm 39$  mg/dL vs  $187.2 \pm 37.1$  mg/dL,  $p = 0.04$ ) y c-LDL ( $110.4 \pm 35.1$  mg/dL vs  $124.2 \pm 42.3$  mg/dL,  $p = 0.002$ ). La evidencia ultrasonográfica de placa fue significativamente más frecuente en el Grupo VE respecto el Grupo No VE (11.9% vs 6.5%,  $p = 0.03$ ). Además, el EIM carotideo promedio fue significativamente mayor en pacientes del Grupo VE respecto el Grupo No VE ( $0.84 \pm 0.2$  mm vs  $0.79 \pm 0.2$  mm,  $p = 0.02$ ).

Yoon *et al* reportaron los resultados de un análisis multivariado señalando los factores predictivos de VE que incluyeron la frecuencia de DM, creatinina, género masculino y placa carotidea.<sup>47</sup>

Ariyoshi *et al* realizaron un estudio para evaluar la aplicación ultrasonográfica mediana de escala de grises como índice de referencia para eventos cerebrovasculares en pacientes con DMT2. En su estudio incluyeron 24 pacientes con DMT2. La edad media fue  $61.4 \pm 10.7$  años y 57.1% fueron varones. De cada paciente registraron IMC, antecedente de evento cerebrovascular, consumo de tabaco, TA sistólica, TA diastólica, HbA1c, c-LDL, c-HDL, TG, EIM en carótida común, plaque

---

---

score (PS) y mediana de escala de grises (GSM). Los resultados evidenciaron un IMC medio de  $25.1 \pm 5.2$  Kg/m<sup>2</sup>, la HbA1c tuvo un valor promedio de  $9.3 \pm 2.2\%$ , el EIMc promedio fue  $0.796 \pm 0.2$  mm, el GSM promedio fue  $50.2 \pm 35.5$  y el PS promedio fue  $6.05 \pm 4.4$  mm. Los autores refirieron que un GSM < 32 y el PS  $\geq 5$  se asociaron significativamente con eventos cerebrovasculares con un OR = 7.7 (p = 0.01) y un OR = 4.6 (p = 0.04), respectivamente.<sup>48</sup>

Kumar-Kota *et al* efectuaron un estudio para determinar el punto de corte del EIMc para AVC isquémico en pacientes con DMT2, y evaluar la correlación del EIMc con factores de riesgo para aterosclerosis. En su estudio incluyeron 40 pacientes de ambos géneros con DMT2 y antecedente de AVC isquémico (Grupo A); además, incluyeron 20 pacientes con DMT2 sin antecedente de AVC o AIT (Grupo B). Por otra parte, incluyeron 20 individuos sanos como grupo control (Grupo C). Del total de participantes, 57 fueron varones (71.4%) y 23 fueron mujeres (28.6%). La edad promedio de los pacientes en el Grupo A fue 60.4 años, los pacientes del Grupo B tuvieron edad media de 56.8 años y la edad media en el grupo control fue de 51.3 años. Kumar-Kota *et al* homologaron las características generales para evitar diferencias erróneas entre grupos. Los autores evidenciaron incremento significativo en el EIMc de los pacientes diabéticos (Grupo A + Grupo B), y señalaron que un valor > 0.8 mm se asoció significativamente con la frecuencia de AVC. Adicionalmente, demostraron presencia de placa en 20 pacientes del Grupo A (50%) y en 4 pacientes del Grupo B (20/4). En los 20 pacientes del Grupo A y con placa reportaron 10 pacientes con placa carotidea Tipo I, 5 pacientes con placa carotidea Tipo II, 2 pacientes con placas Tipo III y 3 con placa Tipo IV. Kumar-Kota *et al* reportaron como factores asociados con el incremento del EIMc la edad, duración de la DM, TA sistólica, TA diastólica, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), c-LDL, c-HDL, glicemia en ayuno y post-prandial, HbA1c y la microalbuminuria.<sup>49</sup>

De manera reciente, Wang *et al* realizaron un estudio para determinar características de las placas carotideas, EIMc, y su asociación con factores para el desarrollo de aterosclerosis. En su estudio incluyeron 862 pacientes varones y 1,163 mujeres con  $\geq 3$  factores de riesgo, y/o antecedente de AIT y/o AVC isquémico. La edad media de los pacientes fue de  $62.5 \pm 9.9$  años. En 787 pacientes (38.9%) se evidenció placa carotidea. Los resultados de un análisis de regresión múltiple indicaron que la evidencia de placa se asoció significativamente con la edad, elevación del c-LDL, glicemia en ayuno, DM, HTA, antecedente de AVC, consumo de tabaco y pacientes del género masculino. Wang *et al* reportaron que del total de pacientes, 503 (24.8%) tuvieron aumento del EIMc que se asoció de manera significativa con pacientes del género masculino, antecedente de AVC, HTA, DM, consumo de tabaco y con la edad de los pacientes.

---

---

Por otra parte, los autores indicaron que el aumento del EIMc en arteria carótida común izquierda se asoció con la edad, DM, con el género masculino y con el consumo de tabaco. El EIMc en arteria carótida común derecha se asoció con el género masculino, edad de los pacientes y con la glicemia en ayuno. Además, el EIMc en ambas carótidas se asoció significativamente con la edad, consumo de tabaco, género masculino, HTA y con el antecedente de AVC.<sup>50</sup>

## **PLACA CAROTIDEA**

En lineamientos vigentes de la Sociedad Americana de Ecografía (ASE, por sus siglas en inglés) se recomienda evaluar la placa carotidea de manera sistemática, utilizando ultrasonido modo B con transductor lineal de 4-7 MHz.<sup>51</sup> En los lineamientos se enfatiza efectuar rastreos circunferenciales comprendiendo todos los ángulos en sentido de anterior a posterior. Asimismo, deben visualizarse la pared lejana y la pared cercana de la arteria carótida común, la bifurcación, y la arteria carótida interna. La placa debe visualizarse en sección longitudinal para registrar su dimensión máxima.<sup>52</sup> Además, puede emplearse Doppler a color para detallar el borde la placa. La ASE y el Consenso Europeo Mannheim definen la placa como un engrosamiento focal en la pared > 50% (ó 0.5 mm) del EIM adyacente ó un EIMc >1.5 mm. La descripción de la placa de ateromatosa a partir de una imagen en escala de grises incluye su superficie, presencia de ulceración y ecogenicidad.<sup>53, 54</sup>

**Superficie.-** La superficie luminal de la placa se clasifica como lisa, irregular o ulcerada, y se considera una característica determinante para el riesgo de un evento embólico. La morfología lisa se refiere a la superficie de una placa sin evidencia de irregularidad o ulceración, y puede considerarse de tipo estable. La placa con superficie luminal irregular tiene elevada probabilidad que ocurra embolismo y se asocia con riesgo para AVC o ataque isquémico transitorio (AIT). Se refiere que las placas con ulceraciones en su superficie, tienen riesgo significativo para ocasionar eventos cerebrovasculares. El diagnóstico ultrasonográfico de una placa con superficie ulcerada demuestra una sensibilidad entre 30% - 80% al compararla con resultados histopatológicos.<sup>55</sup>

**Cápsula Fibrosa.-** La cápsula fibrosa (CF) desempeña una función importante en virtud que determina la estabilidad de las placas de ateroma; particularmente, su grosor y morfología son características importantes para predecir su ruptura. Desde el punto de vista histopatológico, la CF está constituida por células musculares lisas contenidas dentro de una matriz de colágena y proteoglicanos con macrófagos y linfocitos T. En la interface con el núcleo necrótico subyacente se encuentran células inflamatorias. La placa con CF intacta se asocia con bajo riesgo de ruptura.

---

---

Una placa con CF delgada se asocia con riesgo moderado de ruptura y, la placa fisurada se asocia con elevado riesgo de ruptura.<sup>56</sup>

**Ecogenicidad.-** Diversos autores señalan que los pacientes con placas ecogénicas de tipo blando evidencian un elevado riesgo para ECV, respecto los pacientes con placas de tipo cálcica. Los resultados de estudios evidencian que tanto el grosor como la ecogenicidad de la placa son útiles para identificar a los pacientes diabéticos que tienen elevado riesgo para un AVC.<sup>56</sup> Las placas de la arteria carótida se encuentran constituidas por diferentes componentes y, la relativa proporción de dichos componentes varía entre cada placa. Estas diferencias son importantes, en virtud que diferentes tipos de placa se asocian con diferente riesgo de AVC. El estudio ecográfico ofrece información respecto la composición de la placa carotídea. El análisis de la ecogenicidad constituye el principal parámetro que refleja su composición. Uno de los métodos más empleados es la clasificación de Gray-Weale, modificada por Geroulakos que clasifica la placa en cinco tipos de acuerdo con el nivel de ecogenicidad, incluyendo tipo 1 = placa anecoica con CF ecogénica; tipo 2 = predominantemente anecoica con < 25% de áreas ecogénicas; tipo 3 = predominantemente ecogénica con < 25% de áreas anecoicas; tipo 4 = placa homogénea (ecolúcida y ecogénica); y, tipo 5 = placas calcificadas cuya sombra acústica impide visualizar la pared arterial.<sup>57</sup>

Irie *et al* evaluaron 287 pacientes con DMT2 para determinar la asociación entre ecogenicidad de la placa carotídea con la frecuencia de eventos cardiovasculares. Los autores reportaron una edad promedio ( $\pm s$ ) de los pacientes de  $65 \pm 7$  años, y 72% fueron varones. La duración promedio ( $\pm s$ ) de la DMT2 fue  $13 \pm 9$  años. Durante 55 meses que comprendió el periodo de seguimiento clínico se registraron 34 pacientes (12%) que tuvieron evento cardiovascular (11 con AVC isquémico, 21 con cardiopatía isquémica y 2 con enfermedad arterial periférica). Al inicio del estudio, se evidenció que el grosor de la placa fue significativamente mayor ( $2.98 \pm 1.05$  mm en pacientes con eventos cardiovasculares vs  $2.16 \pm 0.79$  mm en pacientes sin eventos,  $p < 0.001$ ), y la cantidad de placas fue significativamente mayor ( $4.4 \pm 2$  en pacientes con evento cardiovascular vs  $3.4 \pm 1.8$  en pacientes sin evento,  $p = 0.005$ ). El valor de la mediana de escala de grises (GSM, por sus siglas en inglés) en pacientes con evento cardiovascular fue significativamente menor, respecto los pacientes sin evento ( $38 \pm 16$  en pacientes con evento cardiovascular vs  $51 \pm 17$  en pacientes sin evento,  $p < 0.001$ ). Irie *et al* evidenciaron que los pacientes con placas ecolúcidas ( $GSM \leq 37$ ) tuvieron significativamente mayor riesgo para presentar AVC isquémico con un HR = 5.86 (IC95% = 1.72 – 20.00;  $p = 0.005$ ).<sup>58</sup>



---

---

Östling *et al* evidenciaron que las placas carotideas con tamaño  $> 10 \text{ mm}^2$  en pacientes con DMT2 son más ecolúcidas en comparación con las placas carotideas de pacientes sin diabetes. Diversos estudios han demostrado que las placas carotideas ecolúcidas tienen mayor riesgo de ruptura, y se asocian con mayor riesgo para eventos cerebrovasculares. En su estudio, incluyeron 98 pacientes con placa de ateroma en la arteria carótida derecha para determinar características ecogénicas de placas carotideas, así como factores de riesgo para aterosclerosis asociados con su ecogenicidad. Del total de pacientes, evaluaron 47 con DMT2 y 51 sin diabetes. Los pacientes con DMT2 tuvieron una edad media ( $\pm s$ ) de  $69.5 \pm 0.5$  años, y la edad media ( $\pm s$ ) en los pacientes sin diabetes fue de  $69.4 \pm 0.7$  años ( $p > 0.05$ ). Los autores evidenciaron predominio del género masculino en pacientes con DMT2 respecto pacientes sin diabetes (7.23% vs 31.4%, respectivamente;  $p < 0.05$ ). En pacientes con DMT2 se evidenció aumento significativo del perímetro abdominal, TA sistólica y en el nivel de TG; además, se evidenció disminución significativa en el c-HDL. Los autores reportaron que el área de la placa fue mayor en pacientes con DMT2 respecto los pacientes sin diabetes ( $27.8 \pm 21.8 \text{ mm}^2$  vs  $22.0 \pm 11.7 \text{ mm}^2$ , respectivamente;  $p = 0.05$ ). Östling *et al* reportaron el resultado del EIMc, así como la disminución en el lumen vascular sin diferencias significativas entre pacientes con DMT2 y pacientes sin diabetes ( $0.95 \pm 0.19 \text{ mm}$  y  $28.2 \pm 16.4\%$  vs  $0.94 \pm 0.19 \text{ mm}$  y  $22.4 \pm 12.7\%$ , respectivamente). Por otra parte, demostraron que el promedio del valor correspondiente a la Mediana de la Escala de Grises (GSM) fue significativamente menor en pacientes con DMT2 respecto pacientes sin diabetes ( $37.0 \pm 15.0$  vs  $45.5 \pm 15.4$ ,  $p = 0.007$ ).<sup>59</sup>

### **Estenosis**

Se refiere que el grado de estenosis constituye un marcador de aterosclerosis sistémica; asimismo, se considera marcador confiable de riesgo para ECV. En un estudio de tipo retrospectivo, Aldemir *et al* evaluaron 60 pacientes para determinar asociación entre ecogenicidad de placas carotideas y el grado de estenosis vascular, con la enfermedad cerebrovascular aguda y crónica. Del total de pacientes, 46 fueron varones y 14 mujeres. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 27 – 85 años. Los autores conformaron un grupo con 39 pacientes (Grupo 1) que tuvieron enfermedad cerebrovascular aguda. En estos pacientes se evidenció placas u oclusión en 56 arterias carótidas, que correspondieron a 12 pacientes con infarto bilateral (24 arterias), 18 pacientes con infarto unilateral izquierdo, y 14 con infarto unilateral derecho. Además, los autores detectaron oclusión de la arteria carótida interna en 4 pacientes con infarto unilateral derecho, y 3 con infarto unilateral izquierdo. La ecogenicidad de las placas en los pacientes del Grupo 1 se reportó como de grado I en 21 placas, grado II en 22, grado III en 9, y como de grado IV en 4 placas. Adicionalmente, 21

---

---

pacientes conformaron al Grupo 2 con enfermedad cerebrovascular crónica. En éstos evidenciaron placas u oclusión en 25 arterias carótidas correspondiendo a 12 pacientes con infarto bilateral, 7 pacientes con infarto unilateral derecho y 6 pacientes con infarto unilateral izquierdo. Aldemir *et al* detectaron oclusión de la arteria carótida interna en 3 pacientes con infarto unilateral derecho, y en 3 pacientes con infarto unilateral izquierdo. En los pacientes del Grupo 2, la ecogenicidad de las placas se clasificó como de grado I en 2 placas, grado II en 8, grado III en 4, y como de grado IV en 11 placas. Aldemir *et al* refirieron asociación significativa entre frecuencia de enfermedad cerebrovascular isquémica aguda y placas con grado I y II de ecogenicidad ( $p = 0.005$ ). La enfermedad cerebrovascular isquémica crónica se asoció significativamente con placas grado 3 y 4 ( $p = 0.002$ ). Los autores refirieron que el grado de estenosis en arteria carótida interna no evidenció asociación significativa con enfermedad cerebral tanto aguda como crónica.<sup>60</sup>

Prati *et al* propusieron un sistema de puntuación para la placa carotidea y efectuaron un estudio para determinar su valor predictivo en eventos cerebrovasculares isquémicos. El sistema consideró el grado de estenosis vascular y la morfología de la placa, incluyendo una puntuación Estenosis = 0 con menos de 40% de obstrucción, = 1 con igual o más del 40% de obstrucción; Ecogenicidad = 1 placa ecolúcida, = 2 placa intermedia, y = 3 placa ecogénica; Textura = 0 homogénea, = 1 heterogénea; Superficie = 0 lisa, = 1 irregular. Prati *et al* indicaron que una puntuación de 4 puntos evidenció mayor eficacia predictiva.<sup>61</sup>

---

---

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM constituye un problema importante de Salud Pública. En reportes emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estiman más de 382 millones de personas con DM, que equivale al 8.3% de la población adulta en todo el mundo.<sup>2</sup> La Federación Internacional de Diabetes proyecta un incremento correspondiente al 55% en la cantidad de personas con diabetes en el mundo, para alcanzar aproximadamente 592 millones de personas en el 2035. La DM se asocia con aumento entre 2 – 4 veces en el riesgo para cardiopatía isquémica, EVC y enfermedad arterial periférica. Aproximadamente, 65% de la mortalidad en pacientes con DMT2 se asocia con cardiopatía isquémica o EVC.

Estudios demuestran que la DMT2 se asocia con daño vascular importante secundario a rigidez vascular, disfunción a nivel endotelial y aterosclerosis. La prevención de complicaciones por aterosclerosis en pacientes diabéticos constituye un reto con gran relevancia médica y socioeconómica.

La aterosclerosis constituye una de las causas que con mayor frecuencia ocasiona EVC. La ultrasonografía carotídea de alta resolución permite detectar cambios estructurales en la pared vascular reflejados por el EIM; asimismo, permite visualizar la cantidad y distribución de placas de ateroma en el sistema carotídeo.

Está demostrado que la edad, la HAS, y la dislipidemia son factores de riesgo que contribuyen para el desarrollo de enfermedad aterosclerosa. El impacto de estos factores de riesgo sobre el EIMc, el grado de estenosis y, ecogenicidad de las placas carotídeas aún falta por esclarecerse. Por lo anterior, se recomienda evaluar el EIMc de manera simultánea con el grado de estenosis y ecogenicidad de placas de ateroma. Lo anterior, en virtud que diversos autores señalan que estos parámetros impactan de manera diferente sobre la frecuencia de EVC.

Cabe señalar que el elevado riesgo para EVC en pacientes diabéticos tipo 2 continúa sin modificarse.

El presente estudio pretende dar respuesta al siguiente cuestionamiento:

¿Cuál es el comportamiento ecográfico de la placa carotídea en el paciente con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral

---

---

## JUSTIFICACIÓN

Está demostrado que los pacientes con DMT2 evidencian un riesgo desproporcionadamente elevado de morbilidad y mortalidad por enfermedad cerebrovascular. Estudios demuestran que la DMT2 se asocia con un daño vascular importante por rigidez vascular, disfunción endotelial y aterosclerosis. La prevención de complicaciones ateroscleróticas en estos pacientes constituye un reto con gran relevancia médica como socio-económica.<sup>5,6</sup>

La aterosclerosis es un proceso crónico de tipo inflamatorio. En una importante proporción de casos, la enfermedad aterosclerosa evoluciona por tiempo prolongado de manera subclínica. La aterosclerosis constituye una entidad que frecuentemente causa enfermedad cerebrovascular.<sup>6</sup> La ultrasonografía carotídea de alta resolución permite detectar cambios estructurales en la pared vascular reflejados por incremento en el EIMc, que se considera un parámetro ultrasonográfico accesible y confiable para detección de aterosclerosis subclínica. Asimismo, permite visualizar la cantidad y distribución de placas de ateroma en el sistema carotídeo. El efecto de la DMT2 sobre el aumento en el EIMc, el grado de estenosis, ecogenicidad de las placas carotídeas y su impacto sobre la probabilidad para enfermedad cerebrovascular aún falta por esclarecerse. Por lo anterior, se recomienda evaluar el EIMc de manera simultánea con el grado de estenosis y ecogenicidad de las placas ateromatosas. Lo anterior, en virtud que diversos autores señalan que estos parámetros impactan de manera diferente sobre la frecuencia de eventos cerebrovasculares, particularmente en pacientes con DM.<sup>30, 32</sup>

En relación con la enfermedad cerebrovascular, se consideran como sintomáticos, a los pacientes que han tenido un AVC o un AIT. En los lineamientos actuales se recomienda la evaluación de aterosclerosis carotídea mediante ultrasonografía de alta definición en pacientes sintomáticos. Sin embargo, estudios demuestran que 80% de los accidentes cerebrovasculares ocurre en pacientes asintomáticos. Además, la endarterectomía carotídea electiva en pacientes asintomáticos se asocia con disminución significativa en el riesgo a cinco años para que ocurra un AVC. Al respecto, las recomendaciones emitidas por la ASE se basan en estudios que no se limitan a la investigación de subgrupos de pacientes con elevado riesgo para presentar enfermedad cerebrovascular, como es el caso de los pacientes diabéticos tipo 2.<sup>39, 42</sup> Diversos autores señalan que los pacientes con diabetes tipo 2 pueden beneficiarse de manera importante al implementar medidas preventivas y oportunas para un evento cerebrovascular isquémico. Por lo anterior, la realización del presente estudio se justifica para evaluar el comportamiento de las placas de ateroma y aportar la iniciativa para la intervención en caso de requerirlo y con ello disminuir el impacto de las lesiones cerebrales provocadas por la formación de las placas de ateroma.

---

---

## HIPÓTESIS

Los pacientes diabéticos tipo 2 con Evento Vascular Cerebral presentarán 40% mayor probabilidad de evidenciar engrosamiento de la Íntima Media Carotidea con respecto a los que no presentan Evento Vascular Cerebral.

---

---

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### **Objetivo General**

Describir el comportamiento ecográfico de la placa carotidea en el paciente con Diabetes tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral.

### **Objetivos Específicos**

- Describir las características generales y clínicas del paciente con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral.
- Describir el grado de estenosis y localización de la placa ateromatosa en pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral.
- Estadificar la placa ateromatosa por ecogenicidad en el paciente con Diabetes tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral.

---

---

## MÉTODO

Se evaluaron de manera retrospectiva un total de 80 reportes de estudios ultrasonográficos de carótida efectuados en pacientes adultos diabéticos tipo 2, que fueron remitidos al Servicio de Radiología e Imagen del Hospital Regional "1° de Octubre" del ISSSTE. De manera previa a la realización del estudio se solicitó exención de consentimiento informado al Comité Hospitalario de Bioética (Anexo II). Se excluyeron pacientes con antecedente de accidente vascular cerebral embólico, hemorrágico, o secundario a traumatismo, trastornos de coagulación o neoplasias; pacientes post-endarterectomizados, pacientes con antecedente de angiografía carotídea en los dos meses previos, que tuvieran evidencia de algún defecto anatómico cervical y dificultara efectuar estudio ultrasonográfico, con cualquier tipo de enfermedad inflamatoria crónica, así como pacientes con cáncer, insuficiencia renal crónica terminal o enfermedad hepática. De cada expediente clínico se registró la edad y género del paciente, el Índice de Masa Corporal, consumo de tabaco, diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, y duración de la diabetes tipo 2. Adicionalmente, se registraron los resultados más recientes respecto determinación de glicemia en ayuno, colesterol total, triglicéridos, colesterol en lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol en lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), y creatinina sérica.. Adicionalmente, se registraron los hallazgos ultrasonográficos incluyendo la estimación bilateral del Espesor Íntima-Media carotídeo, la localización, cantidad y tipo de placas ateroscleróticas. así como el grado de estenosis vascular. La información correspondiente se asentó en formato para recolección de datos (Anexo II). La información se analizó con estadística descriptiva según métodos convencionales. Los datos en escala nominal se describieron en términos de porcentajes o proporciones, se resumieron en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas de pie y de barras. Los datos en escala numérica se expresaron como porcentajes, promedio y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil según lo apropiado, y se representaron con histogramas o gráficas de caja y líneas. Los resultados de correlación se obtuvieron mediante coeficiente de Pearson o por el coeficiente de Spearman. Las pruebas de contraste estadístico se realizaron mediante prueba de Mann-Whitney para comparaciones no paramétricas, y prueba *t* de Student pareada para comparaciones paramétricas, considerando un valor alfa 0.05 de significancia. Para determinar el valor predictivo respecto el evento vascular cerebral se efectuó un análisis de regresión logística múltiple. La totalidad de los análisis estadísticos se realizó mediante el programa estadístico Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU.

---

---

## IMPLICACIONES ÉTICAS

La presente investigación consistió en un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo y una proporción importante de los pacientes reside fuera de la Ciudad de México, por lo que se solicitó **EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (Anexo I)**.

Desde el punto de vista de riesgo y de acuerdo con el artículo 17 del **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud** se consideró sin riesgo dado que la investigación es documental.

***“Artículo 17.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”***

La confidencialidad se garantizó por desvincular los datos personales de acuerdo al INAI.

Se mantuvo observancia a los principios básicos de Bio-ética, mismos que se aplicaron de la siguiente forma:

**Autonomía.-** No aplicó al corresponder a un estudio documental.

**Beneficencia.-** El presente estudio consta de un diseño que es científico y técnicamente válido. Este diseño permitió responder sin ambigüedad a la pregunta de investigación.

Los resultados evidenciaron las características ultrasonográficas de enfermedad aterosclerótica en arteria carótida.

El tamaño de muestra fue suficiente para proporcionar resultados estadísticamente válidos.



---

---

**No maleficencia.-** En ningún caso se manipuló la información de los expedientes.

No aplica evaluación de “riesgo – beneficio”, ya que se evalúan retrospectivamente registros de resultados clínicos.

**Justicia.-** Se incluyeron todos los expedientes que cumplieron con criterios precisos y los investigadores se ajustaron a la información requerida.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa	Discreta
Género	El descrito en nota de historia clínica	Cualitativa	Nominal
Índice de Masa Corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo en Kg/m <sup>2</sup>	Cuantitativa	Continua

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Grado de Obesidad	De acuerdo con el IMC se clasificará en: Delgadez $\leq 18.4$  Normal = 18.5-24.9  Sobrepeso = 25-29.9  Obesidad $\geq 30$	Cualitativa	Ordinal
Tiempo de evolución de la DMT2	Años	Cuantitativa	Discreta
Consumo de Tabaco	Adicción al tabaco provocada, principalmente, por la nicotina (OMS)	Cualitativa	Nominal
Tensión Arterial Sistémica	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias en mmHg	Cuantitativa	Continua

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
----------	------------------------	------------------	--------------------

Dislipidemia	Elevación en los niveles plasmáticos de la triada c-HDL, c-LDL y Triglicéridos	Cualitativa	Nominal
Glicemia	La reportada en tiempo no mayor a un mes del estudio USG en mg/dL	Cuantitativa	Continua
Colesterol total	Colesterol total en plasma en mg/dL	Cuantitativa	Continua
Colesterol en HDL	Nivel reportado de colesterol en HDL en mg/dL	Cuantitativa	Continua
Colesterol en LDL	Nivel reportado de colesterol en LDL en mg/dL	Cuantitativa	Continua
Hipertrigliceridemia	Nivel en plasma reportado de triglicéridos > 200 mg/dL	Cuantitativa	Continua

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
----------	------------------------	------------------	--------------------

Incremento del Espesor Íntima-Media carotideo	Reflexión intimal reportada en plano longitudinal del vaso $\geq 0.8$ mm	Cuantitativa	Continua
Estenosis Carotidea	Disminución en % del lumen vascular en sección transversal	Cuantitativa	Continua
Número de placas evidenciadas mediante ultrasonografía Doppler	Cantidad de placas de ateroma	Cuantitativa	Discreta
Ecogenicidad de placa ateromatosa	Capacidad de la placa para reflejar el ultrasonido	Cualitativa	Nominal

## RESULTADOS

Se evaluaron los reportes de estudios ultrasonográficos de carótida que se efectuaron en 80 pacientes adultos con diabetes tipo 2.

---

---

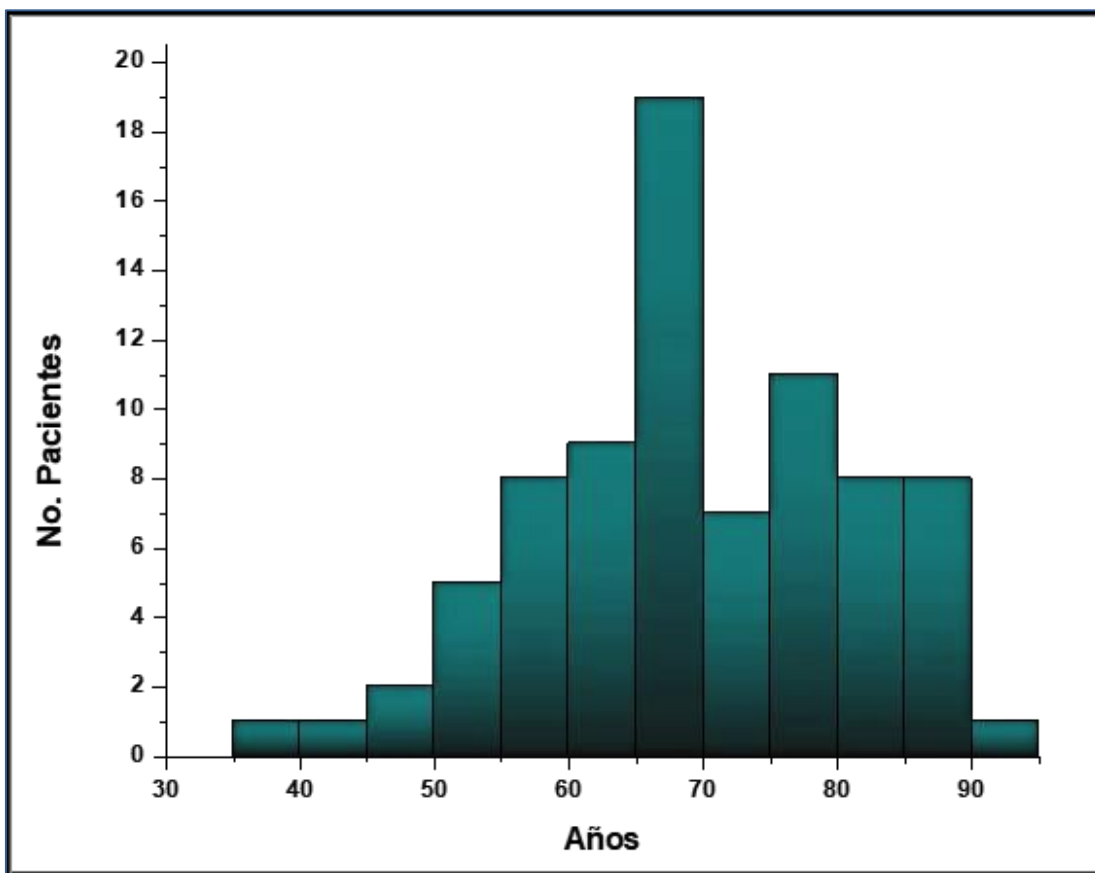
## CARACTERÍSTICAS GENERALES

### Edad

La edad de los pacientes osciló entre 35 – 93 años. En la gráfica 1 se ilustra la forma en que se distribuyeron los pacientes por frecuencia de edad.

**Gráfica 1**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**  
**Histograma por frecuencias de edad**



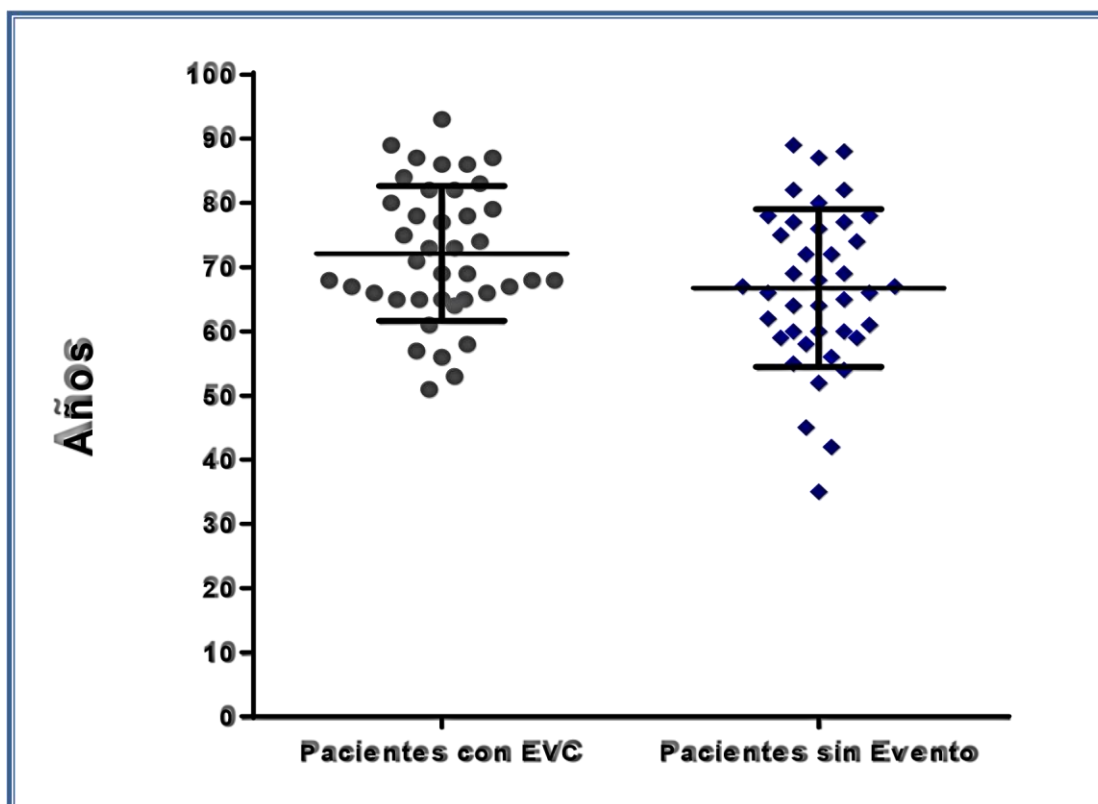
**Edad media ( $\pm$  de) = 68.9  $\pm$  12.1 años**

**Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.**

De acuerdo con el diagnóstico con que fueron remitidos los pacientes para realización de estudio ultrasonográfico de carótida al Servicio de Radiología e Imagen, se conformó un grupo con 40 pacientes que tuvieron diagnóstico de EVC, y un grupo con 40 pacientes sin Evento. En la gráfica 2 se ilustra que los pacientes con diagnóstico de EVC tuvieron una edad promedio significativamente mayor ( $t = 2.10$ ;  $p = 0.038$ ).

Gráfica 2

Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral  
Comparación entre los pacientes por edad



⊕ Media  
---- Desviación Estándar

Edad	Pacientes con EVC	Pacientes sin Evento
Media ± DE	72.1 años ± 10.5	66.7 años ± 12.2

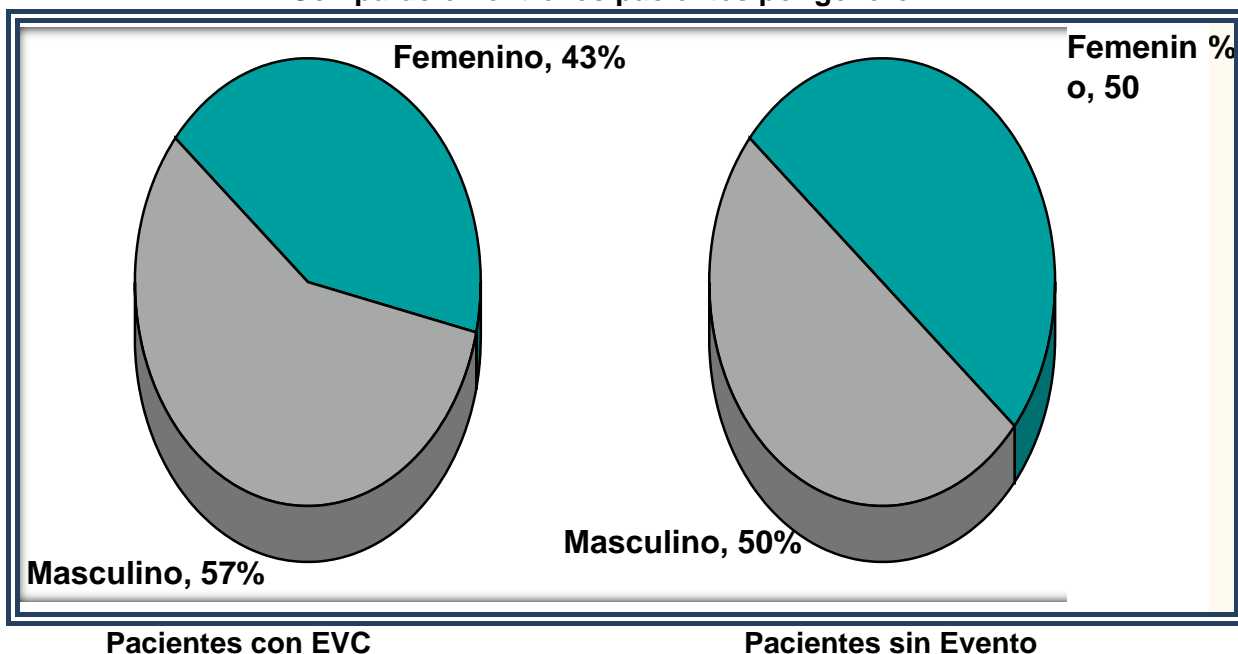
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

**Género**

En el grupo de pacientes con EVC se registró 57% de pacientes que correspondieron al género masculino y 43% al femenino. Por otra parte, el grupo de pacientes sin Evento estuvo conformado por 50% pacientes del género masculino y 50% del género femenino, sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos ( $\text{Chi}^2 = 0.45$ ;  $p = 0.50$ ), tal como se muestra en la gráfica 3.

**Gráfica 3**  
**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2**  
**con y sin Evento Vascular Cerebral**

**Comparación entre los pacientes por género**

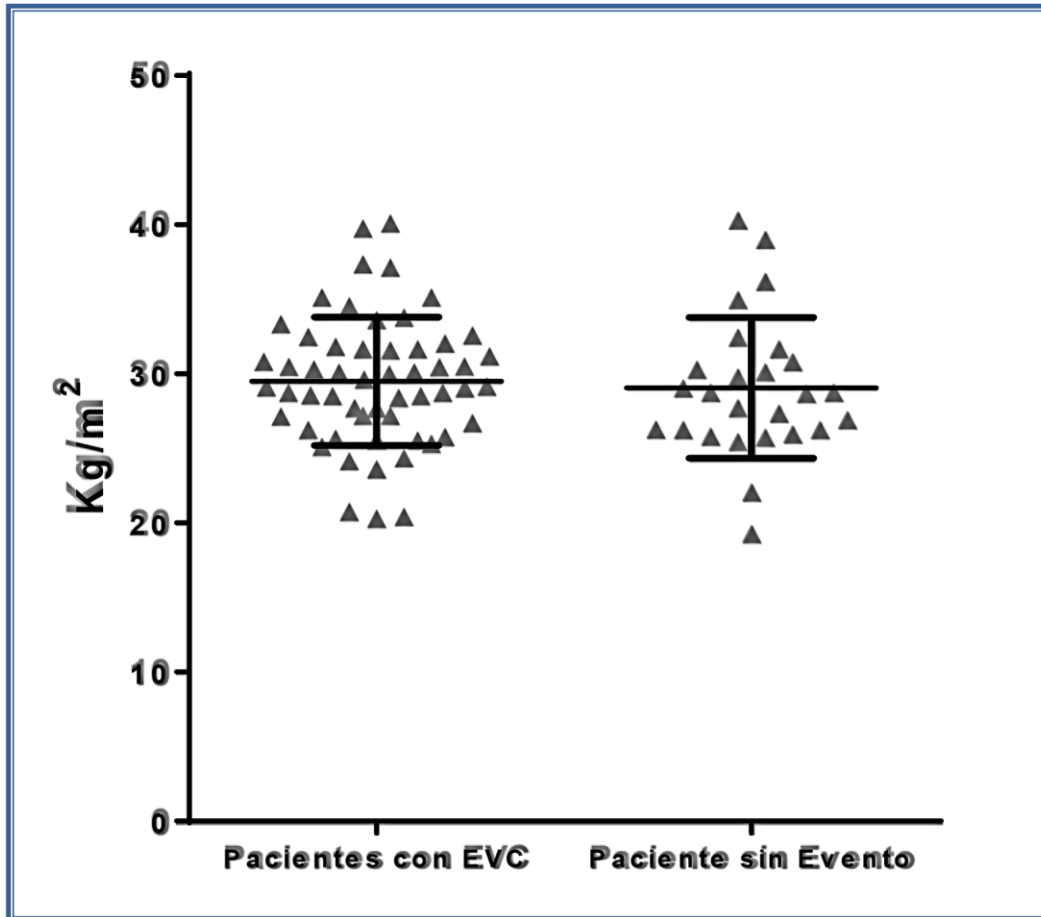


Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

**Índice de Masa Corporal**

El IMC promedio ( $\pm s$ ) que se determinó en los pacientes con EVC fue de  $29.48 \pm 4.3 \text{ Kg/m}^2$  (rango, 20.2 – 40.0  $\text{Kg/m}^2$ ). Por otra parte, en los pacientes sin Evento se registró un IMC promedio ( $\pm s$ ) de  $29.0 \pm 0.95 \text{ Kg/m}^2$  (rango, 19.2 – 40.2  $\text{Kg/m}^2$ ). La gráfica 4 muestra que la comparación entre ambos grupos no fue significativa desde el punto de vista estadístico.

**Gráfica 4**  
**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2**  
**con y sin Evento Vascular Cerebral**  
**Comparación entre los pacientes por Índice de Masa Corporal**



$t = 0.4130$ ;  $p = 0.68$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

## ANTECEDENTES PERSONALES

### Consumo de Tabaco

Se registraron 19 pacientes (48%) con EVC que refirieron consumo activo de tabaco y, 12 pacientes sin Evento 12 (30%) refirieron consumo activo de tabaco. La comparación entre ambas proporciones no fue significativa desde el punto de vista estadístico, tal como se ilustra en la gráfica 5.

**Gráfica 5**

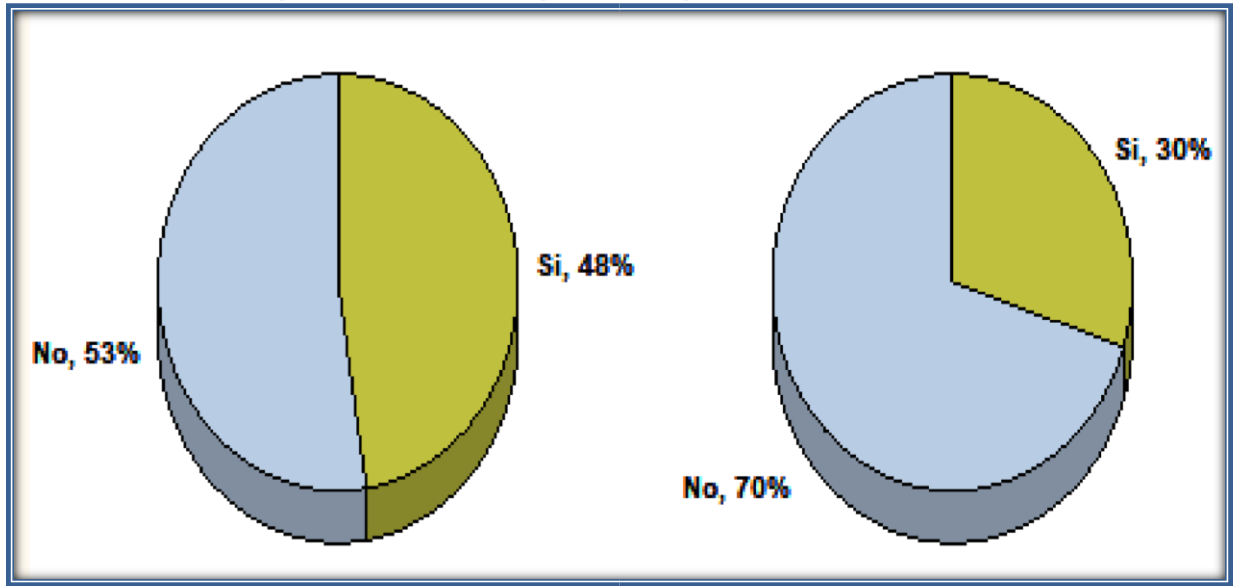
**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**



---

---

**Comparación entre los pacientes por Consumo de Tabaco**



**Pacientes con EVC**

**Pacientes sin Evento**

$\text{Chi}^2 = 2.55; p = 0.11$

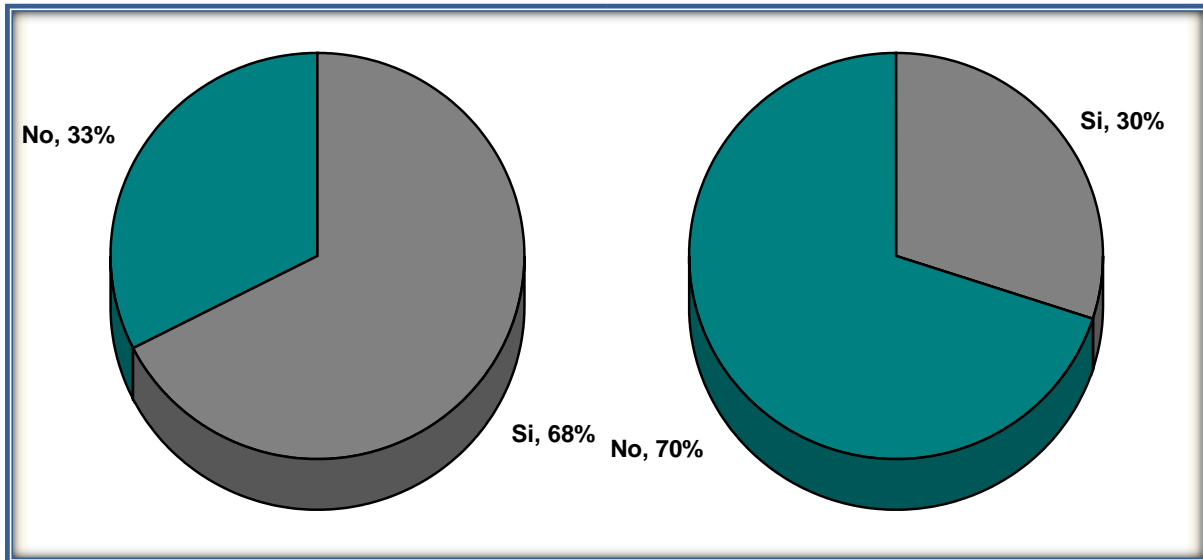
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

**Hipertensión Arterial Sistémica**

Se evidenciaron 27 pacientes con EVC (68%) que tuvieron diagnóstico de HAS. Por otra parte, se registraron 12 pacientes (30%) sin Evento con HAS. La comparación entre estas proporciones fue estadísticamente importante (Véase gráfica 6).

**Gráfica 6**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotídea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**  
**Comparación entre los pacientes por Hipertensión Arterial Sistémica**



**Pacientes con EVC**

**Pacientes sin Evento**

$\text{Chi}^2 = 11.12; p = 0.0007$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

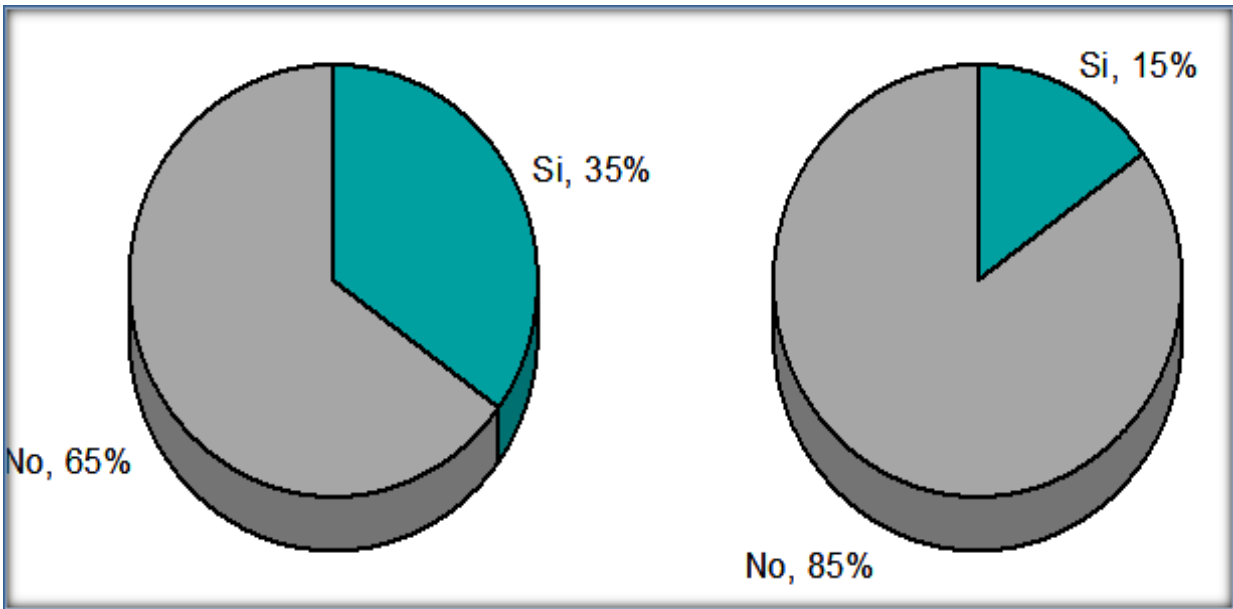
### **Dislipidemia**

En la gráfica 7 se muestra que 14 pacientes con EVC (35%) tuvieron antecedente de Dislipidemia, y en 6 pacientes sin Evento (15%) se registró este antecedente. Al comparar estas proporciones no se evidenció diferencia estadísticamente significativa.

### **Gráfica 7**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**

**Comparación entre los pacientes por Dislipidemia**



**Pacientes con EVC**

**Pacientes sin Evento**

Chi<sup>2</sup> = 0.05, p = 0.81

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

### **Duración de la Diabetes Tipo 2**

En la gráfica 8 se ilustra la forma en que se distribuyeron los pacientes según el tiempo promedio ( $\pm$  s) de duración con diagnóstico de DMT2, que correspondió a  $10.1 \pm 3.3$  años en pacientes con EVC, y en pacientes sin Evento la duración media ( $\pm$  s) fue de  $7.5 \pm 3.1$  años. La comparación entre ambos grupos fue estadísticamente significativa.

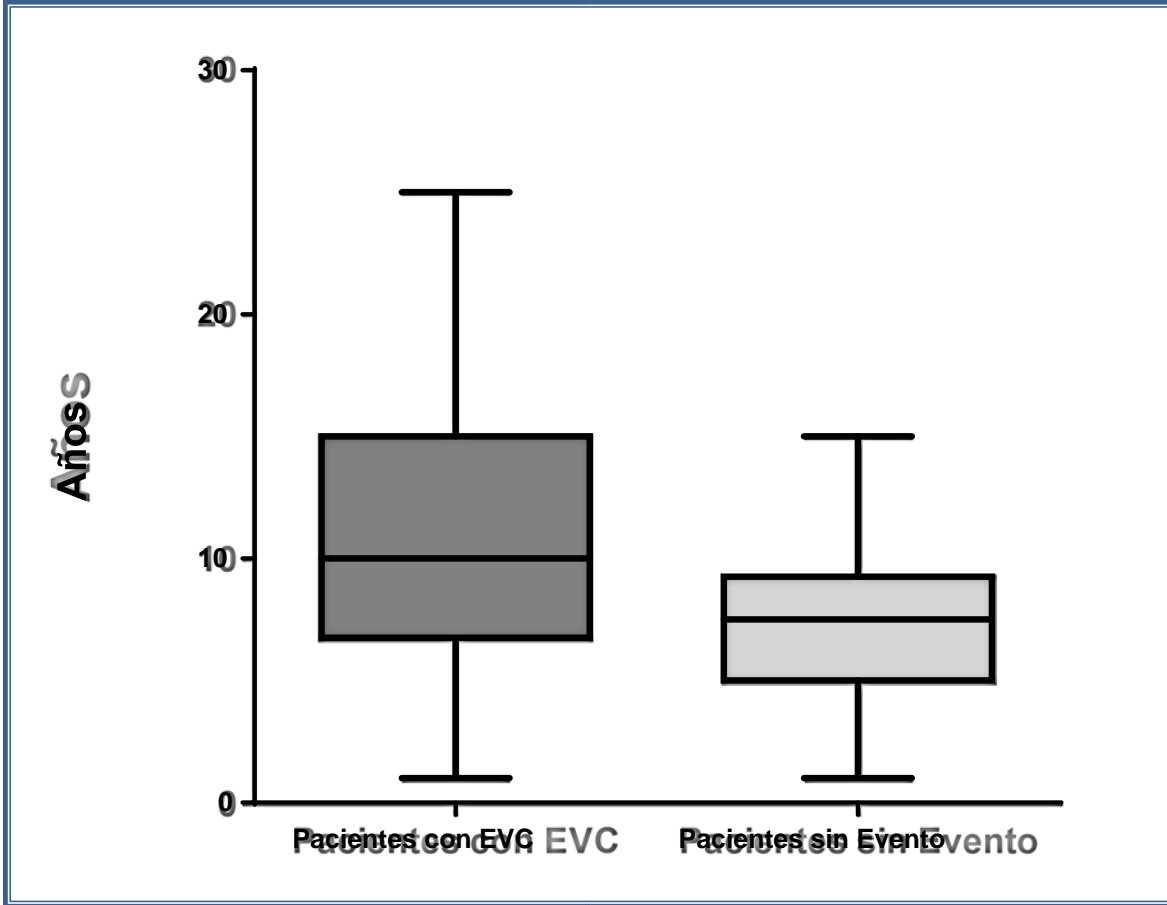
### **Gráfica 8**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**

---

---

## Duración de la Diabetes Tipo 2



t = 2.43; p = 0.017

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

### GLICEMIA EN AYUNO

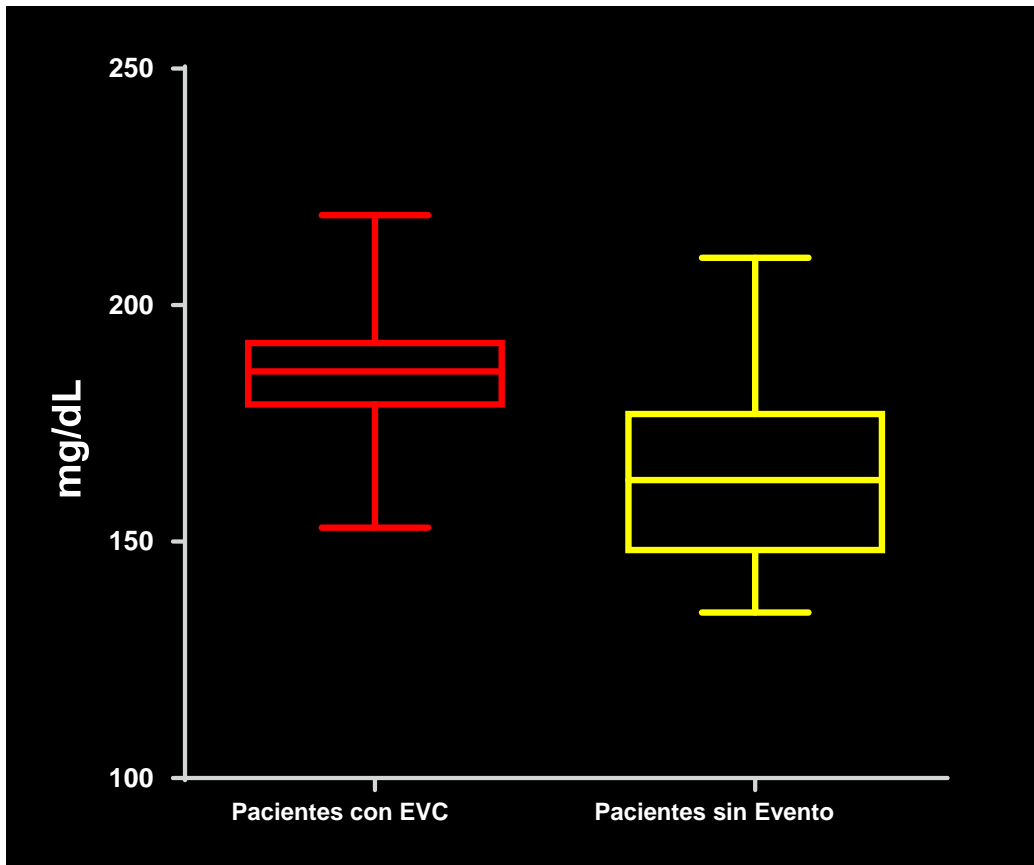
En los pacientes con diagnóstico de EVC, la glicemia en ayuno en promedio ( $\pm$  s) fue de  $185.8 \pm 13.7$  mg/dL (rango, 153 – 219 mg/dL). El valor promedio ( $\pm$  s) de glicemia en ayuno correspondiente a los pacientes sin Evento fue de  $164.1 \pm 17.5$  mg/dL (rango, 135 – 210 mg/dL). La comparación de este parámetro entre ambos grupos fue altamente significativa y se ilustra en la gráfica 9.

Gráfica 9

---

---

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2  
con y sin Evento Vascular Cerebral  
Concentración de Glicemia en ayuno**



⊕  
Media ---- Desviación  
Estándar  $t = 5.81$ ;  $p < 0.00017$

**Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.**

### **PERFIL DE LÍPIDOS**

En la tabla I se resumen las determinaciones del perfil de lípidos en pacientes con EVC y en pacientes sin Evento. La concentración media del CT se demostró elevada en ambos grupos de pacientes. Los pacientes con EVC tuvieron significativamente mayor concentración promedio del CT.

Se evidenció ligera elevación promedio de TG en pacientes con EVC y en pacientes sin Evento. Además, las determinaciones promedio del c-LDL y del c-HDL se evidenciaron dentro de límites

considerados como normales. La comparación entre ambos grupos de pacientes no evidenció diferencias significativas respecto estas determinaciones.

**Tabla I**  
**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**  
**Comparación entre los pacientes por Perfil de Lípidos**

	<b>Pacientes con EVC</b>	<b>Pacientes sin Evento</b>	<b>t</b>	<b>Valor p</b>
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	234.9 ± 32.3	213.1 ± 34.2	2.75	<b>0.007</b>
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	208.5 ± 47.8	201.4 ± 47	0.63	0.52
<b>Colesterol en Lipoproteínas de Baja Densidad (mg/dL)</b>	125.3 ± 25.3	113.9 ± 26.4	1.81	0.07
<b>Colesterol en Lipoproteínas de Alta Densidad (mg/dL)</b>	37 ± 4.2	38.6 ± 4.8	1.49	0.700

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

### **HALLAZGOS ULTRAONOGRÁFICOS**

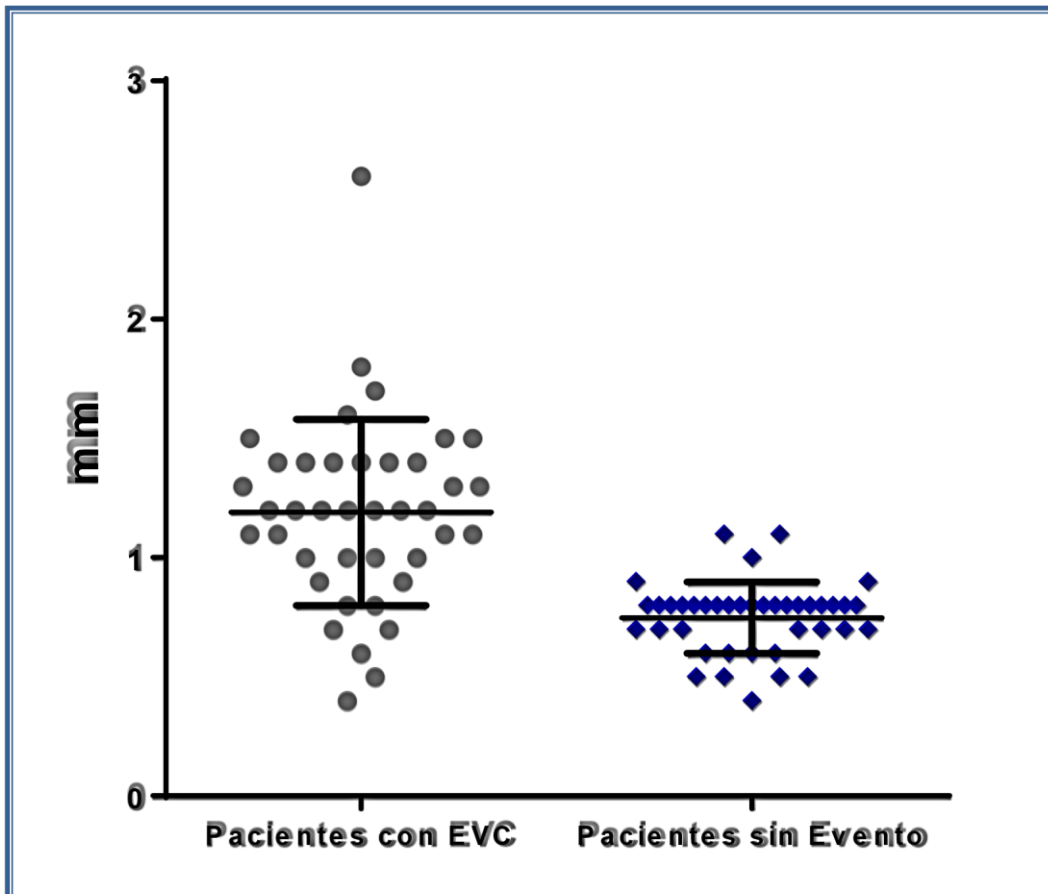
#### **Espesor Íntima – Media Carotideo**

La cuantificación ecográfica del EIMc derecho en los pacientes con EVC evidenció una mediana (ME) correspondiente a 1.2 mm (rango intercuartil, 1.0 - 1.4 mm). En pacientes sin Evento, el EIMc Derecho evidencio una mediana de 0.8 mm (rango intercuartil, 0.7 – 0.8 mm). Al comparar las determinaciones se demostró que la diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico (Gráfica 10).

**Gráfica 10**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**

**Comparación entre los pacientes según el EIMc Derecho**



**Mediana (Rango Intercuartil).  
Mann-Whitney = 215.5, p =0.001**

**Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.**

Por otra parte, la cuantificación del EIMc izquierdo en los pacientes con EVC evidenció una mediana (ME) correspondiente a 1.1 mm (rango intercuartil, 0.8 - 1.3 mm). En pacientes sin Evento, el EIMc Izquierdo evidencio una mediana de 0.8 mm (rango intercuartil, 0.7 – 0.8 mm). La comparación entre ambas determinaciones demostró diferencia significancia, tal como se muestra en la gráfica 11.

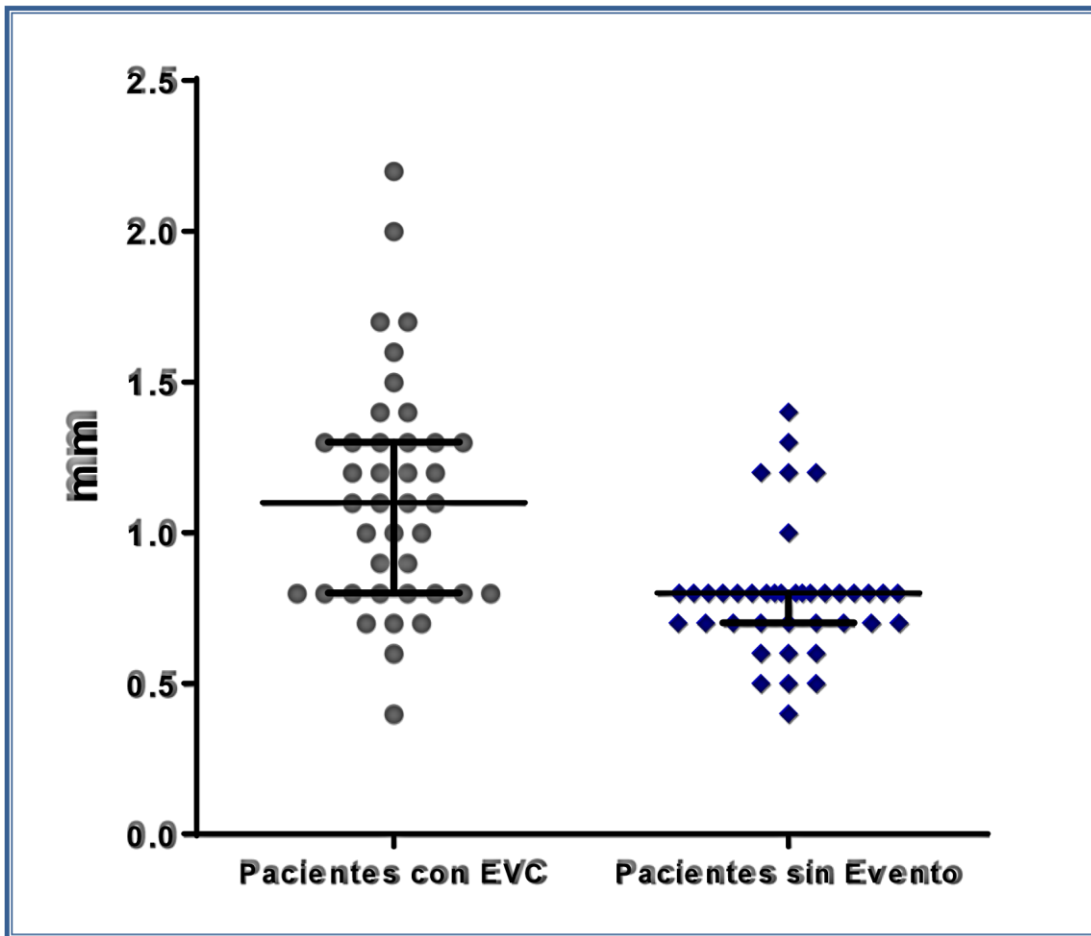
**Gráfica 11**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**

---

---

Comparación entre los pacientes según el EIMc Izquierdo



Mediana (Rango Intercuartil).

Mann-Whitney = 352, p = 0.001

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

**Placa Carotídea**

Se evidenciaron 38 pacientes con EVC (95%) que tuvieron evidencia ultrasonográfica de placa carotídea. Por otra parte, se registraron 28 pacientes (70%) sin Evento en los que se demostró la presencia de placa carotídea. La comparación entre estas proporciones resultó con significancia estadística (Véase gráfica 12).

Gráfica 12

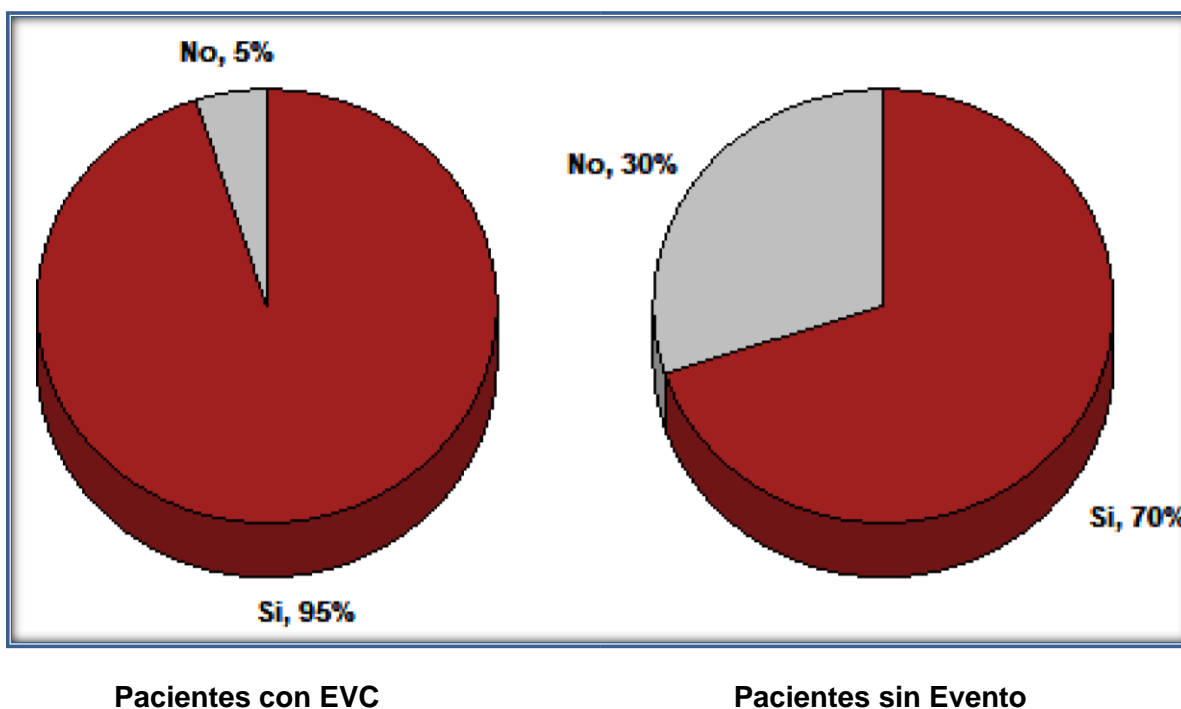


---

---

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2  
con y sin Evento Vascular Cerebral**

**Comparación entre los pacientes por evidencia ultrasonográfica de Placa Carotídea**



$\text{Chi}^2 = 8.55, p = 0.003$

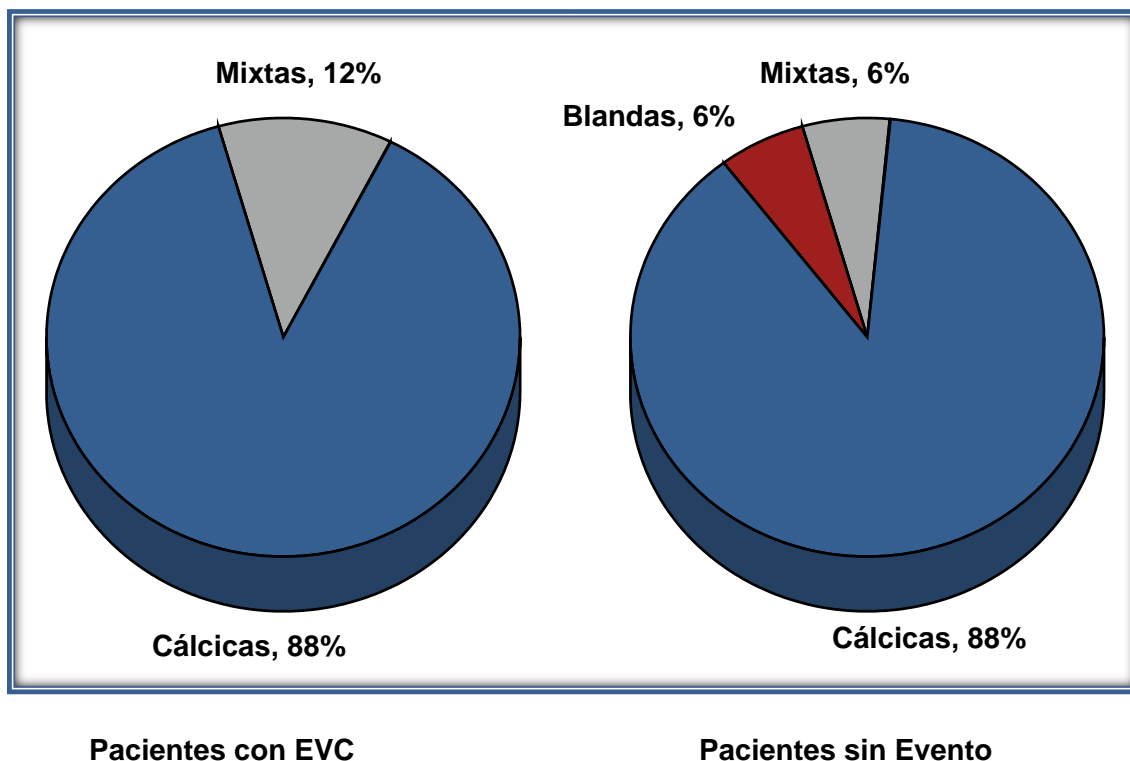
**Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexol I.**

De acuerdo con el tipo de Placa Carotídea se evidenció predominio de la Placa Carotidea de tipo Cálctica en los pacientes con EVC y en los pacientes sin Evento. En pacientes con EVC se evidenció 12% de pacientes con placa de tipo mixto. En los pacientes sin Evento se demostró la misma proporción de placas de tipo blando y placas de tipo mixto (Véase Gráfica 13).

**Gráfica 13**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2  
con y sin Evento Vascular Cerebral**

**Comparación entre los pacientes por evidencia ultrasonográfica de Placa Carotídea**



Chi<sup>2</sup> = 8.55, p = 0.003

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

**Estenosis**

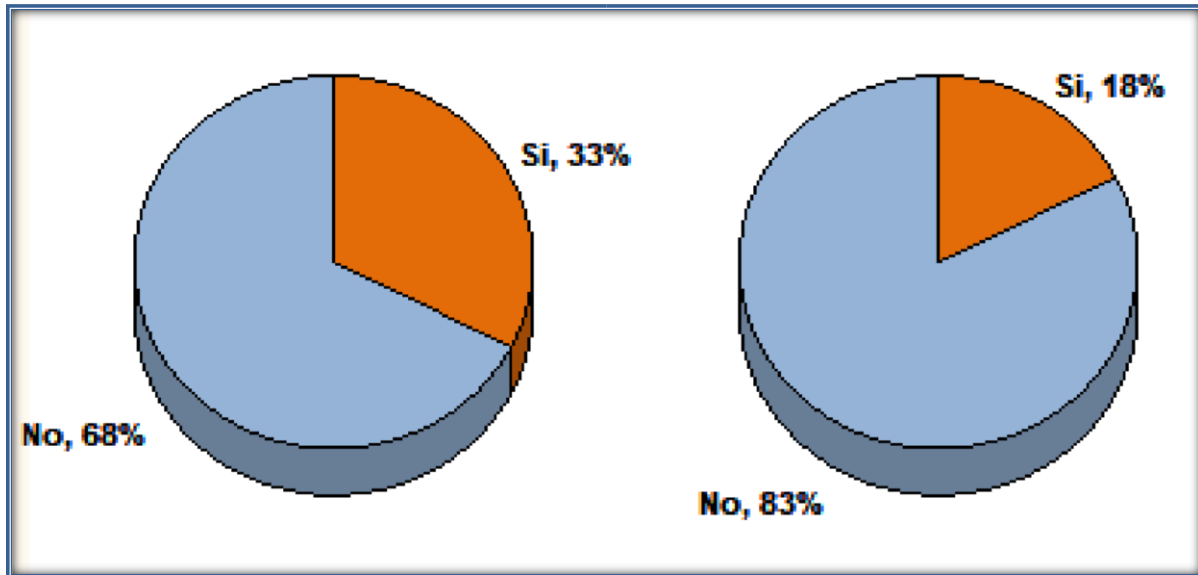
Se evidenciaron 13 pacientes con EVC (33 %) que tuvieron evidencia ultrasonográfica de estenosis significativa. Por otra parte, se registraron 7 pacientes sin Evento (18 %) en los que se demostró estenosis significativa. La comparación entre estas proporciones resultó sin demostrar significancia estadística (Véase gráfica 14).

**Gráfica 14**  
**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**

---

---

**Comparación entre los pacientes por Estenosis Significativa**



**Pacientes con EVC**

**Pacientes sin Evento**

$\text{Chi}^2 = 2.37, p = 0.12$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

**ESPESOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTIDEO Y FACTORES DE RIESGO PARA ATEROSCLEROSIS**

En la tabla II se resume el análisis de correlación entre la determinación del EIMc con los factores de riesgo para desarrollar enfermedad aterosclerótica en pacientes con diabetes tipo 2. La cuantificación del EIMc evidenció asociación significativa con la edad de los pacientes, con tabaquismo activo, hipertensión arterial sistémica y con la concentración de glicemia en ayuno.

**Tabla II**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral**

## Correlación entre el EIMc y Factores de Riesgo para Aterosclerosis en pacientes con diabetes tipo 2

	EIMc Derecho EIMc Izquierdo		Estadístico p	
	Estadístico	p	Estadístico	p
Edad (años) *	0.191	0.092	0.229	<b>0.041</b>
Género (m/f) **	0.158	0.161	0.114	0.315
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0.591	0.57	0.215	0.118
Tabaquismo activo (si/no) **	0.265	<b>0.033</b>	0.281	<b>0.023</b>
HAS (si/no) **	0.301	<b>0.016</b>	0.261	<b>0.038</b>
Dislipidemia (si/no) **	0.168	0.161	0.182	0.129
Duración DMT2 (años) *	0.166	0.185	0.051	0.69
Glicemia (mg/dL) *	0.242	<b>0.038</b>	0.241	<b>0.038</b>
CT (mg/dL) *	0.086	0.476	0.071	0.554
TG (mg/dL) *	0.072	0.548	0.135	0.259
c-HDL (mg/dL) *	-0.134	0.266	-0.049	0.683
c-LDL (mg/dL) *	0.081	0.511	0.169	0.166
Creatinina (mg/dL) **	0.082	0.494	0.179	0.132

\* Correlación de Pearson, \*\* Correlación de Spearman

IMC = Índice de Masa Corporal, HAS = Hipertensión Arterial Sistémica, CT = Colesterol Total, TG = Triglicéridos, HDL = Colesterol en Lipoproteínas de Alta Densidad, LDL = Colesterol en Lipoproteínas de Baja Densidad,

**Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.**

En la Tabla III se resume la comparación entre pacientes diabéticos tipo 2 según tuvieron evidencia ultrasonográfica de placa carotídea, demostrándose diferencias significativas desde el punto de vista estadístico respecto la edad, la duración con el diagnóstico de diabetes tipo 2, y la cuantificación bilateral del EIMc.

**Tabla III**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotídea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral Comparación entre los pacientes diabéticos tipo 2 según evidencia ultrasonográfica de Placa Carotídea**

	<b>Con Placa</b>	<b>Sin Placa</b>	<b>Estadístico</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b> (años) *	71.3 ± 10.1	59.5 ± 14.7	3.63	<b>0.005</b>
<b>Género</b> (m/f) **	30/36	7/7	0.09	0.75
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	31.4 (29.3 - 33.4)	29.2 (26.2 - 31.8)	92.5	0.17
<b>Tabaquismo activo</b> (si/no) **	26/40	5/9	0.07	0.79
<b>HAS</b> (si/no) **	34/32	5/9	1.14	0.28
<b>Dislipidemia</b> (si/no) ***	54/12	12/2		0.53
<b>Duración DMT2</b> (años) *	9.0 (7.0 - 12.0)	6.0 (2.0 - 8.0)	197	<b>0.04</b>
<b>Glicemia</b> (mg/dL) *	177 ± 18.4	166.2 ± 21.8	1.85	0.06
<b>CT</b> (mg/dL) *	226.4 ± 31.6	215.2 ± 45.9	1.07	0.28
<b>TG</b> (mg/dL) *	204.3 ± 47.1	207.4 ± 49.3	0.21	0.82
<b>c-HDL</b> (mg/dL) *	37.6 ± 4.5	38.3 ± 4.5	0.49	0.62
<b>c-LDL</b> (mg/dL) *	121.1 ± 27.4	112.7 ± 20.4	1.03	0.3
<b>EIMc Derecho</b> (mm) *	0.95 (0.7 - 1.2)	0.80 (0.67 - 0.90)	300	<b>0.03</b>
<b>Eimc Izquierdo</b> (mm) *	0.80 (0.80 - 1.20)	0.75 (0.65 - 0.90)	318.5	<b>0.04</b>

\* t de Student, \*\* Chi<sup>2</sup>, \*\*\* Prueba exacta de Fisher

IMC = Índice de Masa Corporal, HAS = Hipertensión Arterial Sistémica, CT = Colesterol Total, TG = Triglicéridos, HDL = Colesterol en Lipoproteínas de Alta Densidad, LDL = Colesterol en Lipoproteínas de Baja Densidad, EIMc = Espesor Íntima-Media carotideo

**Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.**

## **FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR UN EVENTO VASCULAR CEREBRAL EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2**

Los factores predictores independientes para presentar EVC en pacientes diabéticos tipo 2 que identificados mediante análisis de regresión logística incluyeron el incremento del Espesor Íntima Media carotideo Derecho, la concentración elevada del Colesterol Total, elevación de Glicemia en ayuno, y el diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica (Véase Tabla IV).

**Tabla IV**

**Comportamiento Ecográfico de la Placa Carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral Predictores de Evento Vascular Cerebral en los pacientes diabéticos tipo 2 Regresión Logística Múltiple**

Parámetro	Coeficiente	Estadístico Wald	Valor p	Odds Ratio	Intevalo de Confianza 95%	
					Inferior	Superior
EIMc Derecho	2.045	4.513	0.034	7.729	0.007	1.972
EIMc Izquierdo	0.793	0.893	0.345	2.211	0.033	4.198
CT	2.785	7.483	0.006	16.207	0.004	1.033
TG	-0.806	1.091	0.296	0.446	0.852	54.479
LDL	0.0292	0.00147	0.969	1.03	0.1	7.38
HDL	-0.221	0.0922	0.761	0.802	0.051	6.71
Dislipidemia	14.087	0.0000373	0.995	1312434.163	1	1
Tabaquismo	-0.232	0.114	0.651	0.793	0.257	8.797
Glicemia	2.71	8.15	0.024	15.024	0.003	0.663
Creatinina	0.591	0.688	0.996	1.806	0.16	6.31
HAS	2.01	6.625	0.022	7.463	0.02	0.734
Placa Carotidea	0.348	0.344	0.557	0.706	0.221	2.259

EIMc = Espesor Íntima Media carotideo, CT = Colesterol Total, TG = Triglicéridos, LDL = Colesterol en Lipoproteínas de Baja Densidad, HDL = Colesterol en Lipoproteínas de Alta Densidad, HAS = Hipertensión Arterial Sistémica

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo II.

## DISCUSIÓN

La diabetes tipo 2 constituye un factor de riesgo demostrado para el desarrollo de Enfermedad Cardiovascular (ECV). La ECV aterosclerótica es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.<sup>10</sup>

La aterosclerosis carotidea es un indicador que refleja de manera significativa la existencia de enfermedad aterosclerótica a nivel sistémico; además, se considera predictor de Enfermedad Cerebro-Vascular (ECV) de tipo isquémico.<sup>13</sup>

La ultrasonografía carotidea de alta definición en Modo B es un método eficiente, relativamente no costoso y reproducible, que posibilita la evaluación de modificaciones ateroscleróticas en la

---

---

arteria carótida. Los hallazgos ultrasonográficos por aterosclerosis incluyen la cuantificación del Espesor Íntima-Media (EIMc) y la evidencia de placas ateroscleróticas.<sup>39</sup> En el presente estudio se evaluaron reportes de estudios ultrasonográficos de carótida que se efectuaron en un total de 80 pacientes adultos con diabetes tipo 2.

En relación con las características generales, se registró una mayor proporción de varones en el grupo de pacientes con EVC. Asimismo, los pacientes con EVC tuvieron en promedio una edad significativamente mayor. Diversos investigadores refieren que la edad avanzada constituye un factor de riesgo importante para desarrollar cardiopatía isquémica, EVC e insuficiencia cardíaca. Al respecto, en los varones se considera factor de riesgo una edad > 45 años y, en mujeres una edad > 55 años.<sup>32</sup> En los varones con edad menor o igual a 60 años se evidencia entre 1.5 - 2 veces mayor riesgo para que ocurra cardiopatía isquémica y EVC. Sin embargo, en las mujeres con edad mayor a 60 años, se demuestra que el riesgo para presentar cardiopatía isquémica y EVC aumenta rápidamente. En ambos géneros, se demuestra que el riesgo se nivela hacia la edad de 80 años.<sup>23</sup> La diferencia descrita respecto del género a edad más temprana, se cree debida principalmente a distintos niveles de estrógeno y hormonas sexuales.<sup>32</sup>

El Índice de Masa Corporal que se registró entre pacientes con EVC y pacientes sin Evento, no evidenció diferencia estadísticamente importante. Sin embargo, está demostrado que el exceso de peso corporal y, en particular la obesidad de tipo abdominal, es causa o exacerba factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, incluyendo HAS, dislipidemia, y DMT2.<sup>34</sup> El resultado que evidenció este estudio pudiera deberse al reducido tamaño muestral. Asimismo, hubiera sido recomendable registrar diversas medidas antropométricas.

Se encuentra bien documentada la asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de ECV. El humo del cigarrillo contiene nicotina y compuestos químicos tóxicos para el endotelio vascular. El tabaquismo, incluso pasivo, aumenta la reactividad plaquetaria, la concentración plasmática de fibrinógeno y el hematocrito. El tabaquismo eleva la concentración del c-LDL y disminuye el c-HDL, además de promover la vasoconstricción. La concentración de c-HDL aumenta entre 6 y 8 mg/dL al mes de dejar de fumar.<sup>34</sup> Se demostró que no existió diferencia estadística entre la proporción de pacientes con consumo de tabaco del grupo con EVC y los pacientes sin Evento.

<sup>39</sup>

Por otra parte, se evidenció mayor proporción de casos con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS) en el grupo de pacientes con EVC. La hipertensión arterial (HAS) se asocia de manera significativa con DMT2 y sus complicaciones incluyendo EVC, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, retinopatía y nefropatía. La HAS ocurre aproximadamente en el 60% de pacientes con DMT2, y asociada con otros factores de riesgo cardiometabólicos como

---

---

RI, adiposidad abdominal, dislipidemia e hipotrofia ventricular izquierda.<sup>7</sup> Se refiere que la HAS contribuye hasta en 75% para el riesgo de ECV en pacientes con diabetes.<sup>32</sup> La HAS puede favorecer la inflamación vascular a través de mecanismos mediados por Angiotensina II, y estimular a las células endoteliales, células musculares lisas vasculares y macrófagos para sintetizar mediadores pro-aterogénicos, incluyendo citocinas pro-inflamatorias, aniones superóxido, factores pro-trombóticos, factores de crecimiento y receptores de c-LDL oxidados.<sup>33</sup> Está demostrado que el riesgo de ECV tiene una relación directamente proporcional con los niveles del c-LDL.<sup>33</sup> La concentración elevada del c-LDL, característica de la diabetes, es muy aterogénica. Los mecanismos subyacentes incluyen la mayor susceptibilidad a la oxidación y la unión endotelial inespecífica. Está demostrado que en la dislipidemia aumenta la absorción subendotelial y la oxidación del c-LDL. Los lípidos oxidados estimulan síntesis de moléculas de adhesión y citocinas inflamatorias, además que son muy antigénicos; es decir, que inducen una respuesta inmunitaria mediada por células T y una respuesta inflamatoria a nivel de la pared arterial. El c-HDL protege contra la aterosclerosis a través del transporte inverso y mediante la movilización de enzimas anti-oxidantes que participan neutralizando lípidos oxidados. El papel de la hipertrigliceridemia en la aterogénesis es complejo, aunque se postula que puede producir un pequeño efecto independiente.<sup>33, 34</sup> Los resultados del presente trabajo, particularmente al analizar la correlación entre EIMc y algunos factores de riesgo para EVC, evidenciaron el efecto protector del c-HDL.

La importante cantidad de pacientes diabéticos tipo 2 que se encuentran en tratamiento con estatinas, se considera que pudo haber sido determinante al evidenciar una proporción similar de pacientes con dislipidemia tanto en el grupo con EVC como en los pacientes sin Evento. Diversos autores indican una significativa influencia del tiempo de evolución con diabetes tipo 2 respecto la frecuencia de EVC. En este estudio se demostró que la duración de la diabetes tipo

2 fue significativamente mayor en pacientes con EVC respecto los pacientes sin Evento.<sup>46</sup> En relación con los resultados de los análisis de laboratorio, se evidenció que la concentración del Colesterol Total (CT) fue significativamente mayor en los pacientes con EVC. Asimismo, la glicemia en ayuno se encontró significativamente más elevada en pacientes con EVC. El EIMc en ambas carótidas demostró ser significativamente mayor en pacientes con EVC. Al respecto, se evaluó la asociación de este parámetro con factores de riesgo para desarrollar enfermedad aterosclerótica. Los resultados evidenciaron asociación significativa entre el EIMc con la edad de los pacientes, el consumo de tabaco, HAS, y con la concentración de glicemia en ayuno. Entre diversos factores de riesgo para enfermedad aterosclerosa asociados con el incremento del EIMc y placas carotideas en pacientes con DM se incluyen la duración de la enfermedad y los



---

---

marcadores de glicemia. Gómez-Marcos *et al* realizaron un estudio en el que evalúan la asociación entre marcadores de glicemia y el EIMc en 427 pacientes con riesgo cardiovascular intermedio según la Escala de Framingham y sin evidencia de enfermedad aterosclerótica. Los pacientes tuvieron edades comprendidas entre 35 – 74 años (edad media, 60.3 ± 8.5 años), y 55% fueron mujeres. De la totalidad de pacientes, 231 tuvieron valores de glicemia dentro de lo normal, 104 tuvieron pre-diabetes y 92 pacientes con DMT2. Gómez-Marcos *et al* evidenciaron que el EIMc se asoció significativamente con la concentración de hemoglobina glicada (HbA1c), señalando un aumento del 0.016 mm y de 0.019 mm en el valor promedio y el valor máximo del EIMc, respectivamente, por cada 1% de incremento en el nivel de HbA1c. Además, el EIMc se asoció significativamente con la glicemia en ayuno, indicando aumento de 0.004 mm y 0.005 mm en el valor promedio y máximo del EIMc, respectivamente, correspondiente con cada 10 mg/dL respecto el nivel de glicemia en ayuno.<sup>41</sup>

En el grupo de pacientes con EVC se evidenció mayor cantidad de placas carotideas. Al respecto, la proporción de placas tipo cálcicas fue semejante entre ambos grupos. En el grupo de pacientes con EVC se evidenciaron placas de tipo mixto; sin embargo, en pacientes sin Evento únicamente se demostraron placas de tipo blando. Estas diferencias son importantes, en virtud que diferentes tipos de placa se asocian con diferente riesgo de AVC.

Al comparar los pacientes de acuerdo a la evidencia ultrasonográfica de placa carotidea, se evidenció que los pacientes con placas carotidea tuvieron mayor edad, mayor duración con diabetes tipo 2 y, mayor EIM en ambas carótidas. Además, en estos pacientes se encontró una proporción similar de reportes con estenosis significativa (> 40%).

El resultado del análisis multivariado indicó que el aumento del EIM en arteria carótida derecha, la concentración del CT, la glicemia en ayuno y la HAS constituyen predictores significativos de un futuro EVC en pacientes diabéticos tipo 2

## **CONCLUSIONES**

Los parámetros que demostraron asociaron con aterosclerosis carotídea evidenciada con la estimación del Espesor Íntima-Media y mediante la presencia de placas ateroscleróticas fueron edad de los pacientes, consumo de tabaco, el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, la concentración de glicemia en ayuno y la duración de la diabetes tipo 2,

---

---

Los factores predictores de Evento Vascular Cerebral en pacientes diabéticos tipo 2 incluyeron la hipertensión arterial sistémica, concentración de glicemia en ayuno, la concentración de Colesterol Total y el incremento en el Espesor Íntima-Media carotideo derecho.

El tipo de placa aterosclerótica que se vinculó no significativamente con Evento Vascular Cerebral correspondió a la placa heterogénea o de tipo mixto.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Aarti A, Bhawana S, Dipti Ch, Prashant T, Pradip R. Carotid Doppler in type 2 diabetics. Sch J App Med Sci 2014; 2: 2075 – 7.
2. Amato M, Veglia F, Faire U, Giral P, Rauramaa R, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. Atherosclerosis 2017; 263: 412 - 9.
3. Shankar Singh A, Atam V, Jain N, Errapa Yathish B, Patil MR, Das L. Association of carotid plaque echogenicity with recurrence of ischemic stroke. N Am J Med Sci 2013; 5: 371 – 6.

- 
- 
4. Chan JL, Sungha P. The role of carotid ultrasound for cardiovascular risk stratification beyond traditional risk factors. *Yonsei Med J* 2014; 55: 551 – 7.
  5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2018. *Diabetes Care* 2018; 41: Suppl: S1 – S156.
  6. Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdóttir S, Manhem K, Rosengren A, Svensson AM, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: National population based cohort study. *BMJ* 2016; 354: i4070. doi.org/10.1136/bmj.i4070
  7. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocr Pract* 2013; 19: 536 - 57.
  8. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4 – 14.
  9. International Diabetes Federation 2017. *Diabetes Atlas*, 8TH edn. Available at: [www.eatlas.idf.org/media/2017](http://www.eatlas.idf.org/media/2017).
  10. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 1720 - 32.
  11. Wang CF, Peng G, Zang DW. Risk factors of carotid plaque and carotid intimamedia thickening in a high-risk population. *Brain and Behavior* 2017; 7: e00847. doi.org/10.1002/brb3.84
  12. Artom N, Montecucco F, Dallegri F, Pende A. Carotid atherosclerotic plaque stenosis: The stabilizing role of statins. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 1122-34.
  13. Yuan C, Lai CWK, Chan LWC, Chow M, Law HKW, et al. Cumulative effects of hypertension, dyslipidemia, and chronic kidney disease on carotid atherosclerosis in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Research* 2014. doi.org/10.1155/2014/179686.
  14. Schulman IH, Zhou MS. Vascular insulin resistance: A potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 48 - 55.
  15. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, highdensity lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 127 - 35.

- 
- 
16. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1813 - 22.
  17. Yang X, Ongusaha PP, Miles PD, et al. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance. *Nature* 2008; 451: 964 - 9.
  18. Du XD, Edelstein D, Obici S, et al. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 2006; 116: 1071 - 80.
  19. Kotani K, Tsuzaki K, Taniguchi N, Sakane N. Correlation between reactive oxygen metabolites and atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2013; 137: 742 - 8.
  20. Engelen L, Stehouwer A, Schalkwijk CG. Current therapeutic interventions in the glycation pathway: evidence from clinical studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 677 – 89.
  21. Park H-J, Baek J-Y, Shin WS, Kim D-B, Jang SW, Shin DI, Koh YS, Seo SM, Uhm JS, Kim TH, Kim CJ, Kim PJ, Chang K, Chung WS, Seung K-B, Lee JM. Soluble receptor of advanced glycated endproducts is associated with plaque vulnerability in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2011; 75: 1685 – 90.
  22. Reznick RM, Shulman GI. The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial biogenesis. *J Physiol* 2006; 574: 33-9.
  23. Connelly KA, Kelly DJ, Zhang Y, Prior DL, Advani A, et al. Inhibition of protein kinase C- $\beta$  by ruboxistaurin preserves cardiac function and reduces extracellular matrix production in diabetic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 129–37.
  24. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I $\kappa$ B- $\alpha$ . *Diabetes* 2002; 51: 2005–11.
  25. Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. *Diabetes* 2010; 59: 249 - 55.
  26. Schalkwijk CG, Miyata T. Early and advanced non-enzymatic glycation in diabetic vascular complications: The search for therapeutics. *Amino Acids* 2012; 42: 1193 – 1204.

- 
- 
27. Schaffer SW, Jong CJ, Mozaffari M. Role of oxidative stress in diabetes-mediated vascular dysfunction: Unifying hypothesis of diabetes revisited. *Vasc Pharma* 2012; 57: 139 – 49.
  28. Cruz-Hernández J, Licea-Puigll ME. Glucosilación no enzimática y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Cubana Endocrinol* 2010; 21: 223-55.
  - 29 Rocaa F, Grossina N, Chassagneb P, Puisieuxa F, Boulanger E. Glycation: The angiogenic paradox in aging and age-related disorders and diseases. *Ageing Research Reviews* 2014; 15: 146–60.
  30. Schalkwijk CG, Miyata T. Early and advanced non-enzymatic glycation in diabetic vascular complications: The search for therapeutics. *Amino Acids* 2012; 42: 1193–1204.
  31. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J* 2012; 33: 829 – 37.
  32. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870 - 947.
  33. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3754 - 3832.
  34. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020 - 35.
  35. Lorenz MW, Price JF, Robertson C, Bots ML, Polak JF. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: Results from PROG-IMT Collaboration. *Diabetes Care* 2015; 38: 1921 – 9.
  36. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432 – 7.

- 
- 
37. Hofman A, Brusselle GG, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 661 – 708.
  38. Li LX, Wu X, Lu JX, Tu YF, Yu LB, et al. Comparison of carotid and lower limb atherosclerotic lesions in both previously known and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest* 2014; 5: 734 – 42.
  39. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 478 – 87
  40. Dalmau J, Vitoria I, Legarda M, Muro D, Sangüesa C. Evaluación del grosor del complejo íntima-media de la carótida en la hipercolesterolemia familiar durante la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 349 – 53.
  41. Gómez-Marcos MA, Gómez-Sánchez L, Patiño-Alonso MC, Recio-Rodríguez JL, García Regalado N. Association between markers of glycemia and carotid intima-media thickness: The MARK study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2016; 16: 203 DOI 10.1186/s12872-016-0380-6
  42. Ren L, Cai J, Liang J, Li W, Sun. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness and degree of severity: A cross-sectional Study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0144182. doi:10.1371/journal.pone.0144182
  43. Varleta P, Concepción R, Vargas P, Casanova H. Grosor íntima media carotídeo y asociación con factores de riesgo cardiovascular tradicionales y metabólicos. *Rev Med Chile* 2013; 141: 695 - 703.
  44. Zhao B, Liu Y, Zhang Y, Chen Y, Yang Z, et al. Gender difference in carotid intimamedia thickness in type 2 diabetic patients: A 4-year follow-up study. *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11. [cardiab.com/content/11/1/51](http://cardiab.com/content/11/1/51)
  45. Wijaya I, Yunir E, Widjaya IP, Setiati S. Scoring system development and benefit of albuminuria to estimate carotid intima-media thickness (CIMT) in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2016; 48: 269 - 74.
  46. Shore AC, Colhoun HM, Natali A, Palombo C, Östling G. Measures of atherosclerotic burden are associated with clinically manifest cardiovascular disease in type 2 diabetes: A European cross-sectional study. *J Intern Med* 2015; 278: 291 – 302.

- 
- 
47. Yoon HJ, Kim KH, Park H, Cho JY, Hong YJ, et al. Carotid plaque rather than intima-media thickness as a predictor of recurrent vascular events in patients with acute ischemic stroke. *Cardiovascular Ultrasound* 2017; 15: 19.
  48. Ariyoshi K, Okuya S, Kunitsugu I, Matsunaga K, Nagao Y. Ultrasound analysis of gray-scale median value of carotid plaques is a useful reference index for cerebrocardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2015; 6: 91 –7.
  49. Kumar-Kota SK, Mahapatra GB, Kota SK, Naveed S, Tripathy PR. Carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus with ischemic stroke. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 716 – 22.
  50. Wang CF, Peng G, Zang DW. Risk factors of carotid plaque and carotid intimamedia thickening in a high-risk population. *Brain and Behavior* 2017; 7: e00847. doi.org/10.1002/brb3.847
  51. Park TH. Evaluation of carotid plaque using ultrasound imaging. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016; 24: 91 – 5.
  52. Whal Lee. General principles of carotid doppler ultrasonography. *Ultrasonography* 2014; 33: 11 – 7.
  53. Goncalves I, den Ruijter H, Nahrendorf M, Pasterkamp G. Detecting the vulnerable plaque in patients. *J Intern Med* 2015; 278: 520 – 30.
  54. Saba L, Anzidei M, Cavallo Marincola B, Piga M, Raz E. Imaging of the carotid atery vulnerable plaque. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 572 – 85.
  55. Kisten Y, Govender P, Naidoo NG, Gihwala D, Isaacs F. Duplex ultrasound: A diagnostic tool for carotid stenosis management in type 2 diabetes mellitus. *Afr J Prm Health Care Fam Med* 2013; 5: Art. #414, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.4102/phcfm.v5i1.414>
  56. Huang X, Zhang Y, Qian M, Meng L, Xiao Y, et al. Classification of carotid plaque echogenicity by combining texture features and morphologic characteristics. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 2253 – 61.
  57. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 91 - 7.

- 
- 
58. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Nishio M, et al. The utility of ultrasonic tissue characterization of carotid plaque in the prediction of cardiovascular events in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2013; 230: 399 – 405.
  59. Östling G, Hedblad B, Berglund G, Goncalves I. Increased echolucency of carotid plaques in patients with type 2 diabetes. *Stroke* 2007; 38: 2074 - 8.
  60. Aldemir E, Apaydin M, Varer M, Uluc E. Echolucency of carotid plaques and cerebrovascular events. *J Clin Ultrasound* 2012; 40: 399 – 404.
  61. Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, et al. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke* 2008; 39: 2470 – 6.
  62. Moreno-Altamirano A, López- Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Pú b Méx* 2000; 42: 337 – 48.
  63. Farthalla MF. Guía Práctica de Investigación en Salud. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C., 2008, pags 61 – 85.
  64. Hernández-Ávila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios Epidemiológicos. *Salud Pú b Méx* 2000; 42: 144 – 54.



---

---

• ANEXO I

**SOLICITUD DE EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA  
REALIZACIÓN DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

30 de mayo de 2018.

**Estudio de Referencia:** 005 / 2018.

**Título:** Comportamiento ecográfico de la placa carotidea en los pacientes con Diabetes Tipo 2 con y sin Evento Vascular Cerebral.

**Investigador Principal:** Enrique Granados Sandoval.

**Investigador asociado 1:** Omar Ludwig Piña Moneda.

**Investigador asociado 2:** Guadalupe Daniela Aparicio Jaimes.

**Servicio de:** Radiología e Imagen.

**Centro:** "Hospital Regional 1° de Octubre", I.S.S.S.ST.E.

El C. Enrique Granados Sandoval, con domicilio en Norte 72-B No. 6016 Col. Aragón Inguarán. Delegación Gustavo A. Madero C.P. 07820

Teléfono: 55 86 60 11 / 202, Correo electrónico: henryluz18@yahoo.com.mx

**EXPONE:**

**Que** desea realizar el proyecto de investigación referenciado en el encabezado utilizando datos de pacientes asentados en registros clínicos.

**Que** consiste en un estudio de tipo retrospectivo y una proporción importante de pacientes reside fuera de la Ciudad de México, por lo que resulta prácticamente imposible obtener el consentimiento informado de todos los pacientes del estudio; por lo que el requisito de consentimiento individual haría impracticable la realización del estudio.

**SOLICITA:**

La exención de solicitar consentimiento informado a los pacientes incluidos en el estudio para la realización de este proyecto de investigación.

En la Ciudad de México, a 30 de mayo de 2018.

\_\_\_\_\_

Enrique Granados Sandoval

**ANEXO II  
CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Fecha \_\_\_\_\_ No. Expediente \_\_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ años

Sexo: F  M  Peso: \_\_\_\_\_ Kg. Talla: \_\_\_\_\_ cm. IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

Duración de la enfermedad: \_\_\_\_\_ (años) \_\_\_\_\_ (meses)

Accidente cerebrovascular previo: \_\_\_\_\_ (años) \_\_\_\_\_ (meses)

Consumo de tabaco: Si  No

Factores de Riesgo para Enfermedad Aterosclerosa			
	Si	No	Tratamiento farmacológico
Hipertensión Arterial Sistémica			
Dislipidemia			

Glicemia en ayuno (mg/dL)	HbA1c (%)	c-LDL (mg/dL)	c-HDL (mg/dL)	CT (mg/dL)	TG (mg/dL)	Albuminuria

Espesor Íntima-Media (mm)	
Carótida común derecha	Carótida común izquierda

Placa Carotidea						
	Carótida común derecha	Carótida común izquierda	Bifurcación derecha	Bifurcación izquierda	Carótida interna derecha	Carótida interna izquierda
Estenosis (%)						
Tipo	Blanda					
	Cálcica					

	Carótida externa derecha	Carótida externa izquierda	Vertebral derecha	Vertebral izquierda
Estenosis (%)				
Tipo	Blanda			



	<b>Cálcula</b>				
--	----------------	--	--	--	--

