



INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

SERVICIO DE CARDIOLOGIA

TÍTULO

**“PERFIL LIPIDICO DE PACIENTES CON Y SIN DIABETES
MELLITUS Y ANORMALIDADES DE ALTO RIESGO EN EL
ESTUDIO SPECT DE PERFUSION MIOCARDICA.”**

NUMERO DE REGISTRO: 89-2011

**Para obtener el título del posgrado en la Especialidad de
Cardiología**

Dr. Julio Fernando Zaballa Contreras

ASESOR DE TESIS

Dra. Adriana Puente Barragán

Dr. José Luis Aceves Chimal



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

SERVICIO DE CARDIOLOGIA

**“PERFIL LIPIDICO DE PACIENTES CON Y SIN DIABETES
MELLITUS Y ANORMALIDADES DE ALTO RIESGO EN EL
ESTUDIO SPECT DE PERFUSION MIOCARDICA.”**

AUTOR

Dr. Julio Fernando Zaballa Contreras
Médico Residente de Tercer Año de Cardiología
CMN 20 de Noviembre
ISSSTE

ASESOR DE TESIS

Dra. Adriana Puente Barragán
Dr. José Luis Aceves Chimal

No Registro 89-2011

**Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre**

Dr. Enrique Gómez Álvarez
Profesor Titular del Posgrado en Cardiología para médicos especialistas
Medico cardiólogo
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dra. Adriana Cecilia Puente Barragán
Medico Cardiólogo Nuclear
Médico adjunto al curso de posgrado en Cardiología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Asesor de Tesis

Dr. José Luis Aceves Chimal
Médico adscrito al servicio de Cirugía Cardiorácica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Asesor de Tesis

Dr. Julio Fernando Zaballa Contreras
Residente de Tercer Año de Cardiología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

INDICE

AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACIÓN	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPOTESIS	13
OBJETIVOS	13
POBLACION	14
CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
VARIABLES	14
MATERIAL Y METODOS	16
ANALISIS ESTADISTICO	16
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	21
LIMITACION DEL ESTUDIO	22
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	24

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar gracias a todas las personas que de manera anémica me han apoyado para cumplir este ideal profesional, Familia, novia, amigos y profesores de esta carrera en Cardiología. Siendo los primeros mis padres y hermana: Mercedes contreras, Claudio Zaballa, mi hermana Claudia.

Mis amigos que me han acompañado en todo momento brindándome su tiempo, confianza y paciencia.

Dr. Enrique Gómez Álvarez : Gracias por su confianza y apoyo incondicional que me ha brindado en cada momento de mi carrera, así como su apoyo moral y académico aunado a un alto espíritu de continuar siempre adelante.

Dra. Adriana Cecilia Puente Barragán: Gracias por su apoyo y orientación en esta carrera, por su paciencia en cada momento difícil y orientación en mi trabajo de tesis.

Dr. José Luis Aceves Chimal: Su participación y orientación en mi trabajo ha sido fundamental, gracias por su paciencia y amistad incondicional.

RESUMEN

El descontrol del perfil lipídico (triada Lipídica) y la Diabetes Mellitus son entidades con nexos fisiopatológicos comunes, con diferentes efectos y riesgos sobre la enfermedad

coronaria repercutiendo en la perfusión miocárdica con diversos grados de alteraciones en el estudio SPECT.

Objetivo

Determinar las anormalidades de la perfusión miocárdica mediante GATED SPECT en pacientes con triada lipídica con y sin Diabetes Mellitus en el servicio de cardiología del CMN 20 de Noviembre.

Material y Método

Revisamos 150 expedientes clínicos de los pacientes atendidos en los servicios de cardiología, Medicina Nuclear del 2009-2011 que cubrieran los criterios de selección. Los expedientes seleccionados fueron divididos en dos grupos: 1) Pacientes diabéticos tipo 2, previamente diagnosticados y grupo 2) Pacientes sin evidencia diagnóstica de diabetes. Registraremos las siguientes variables. Edad, Sexo, Factores de Riesgo para Enfermedad Coronaria, peso, talla, IMC, HDL, LDL, triglicéridos, colesterol, glucosa, hemoglobina glicada (HbA1c) y los hallazgos de del estudio SPECT de perfusión miocárdica.

Resultados

Aanaliamos 52 paciente diabéticos y 98 pacientes sin diabetes. En ambos grupos se determino la presencia de triada Lipídica, sus valores y los hallazgos gamagráfico cardiacos de estudio SPECT; en sus tres grados de riesgo (bajo, moderado y alto), así como la presencia de isquemia (leve, moderada y severa). Correspondiente al grupo 1) 36 pacientes tuvieron triada Lipídica (70%), de los cuales no se observaron diferencias significativas por sexo, factores de riesgo para enfermedad coronaria y marcadores bioquímicos. El estudio SPECT de perfusión miocárdica mostró anormalidades de alto riesgo en 17 pacientes y presencia de isquemia severa en 11 de los 52 pacientes de dicho grupo. En el grupo 2) 52 pacientes tuvieron triada lipídica (53%), sin identificar diferencias significativas entre sexo, factores de riesgo para enfermedad coronaria y marcadores bioquímicos. El estudio SPECT de perfusión miocárdica mostró anormalidades de alto riesgo en 36 pacientes y presencia de isquemia severa en 48 de los 98 pacientes de dicho grupo. La triada lipida y niveles de hemoglobina glucosilada > 6.5 mg/dl tienen una relación significativa con la presencia de anormalidades en el estudio SPECT de perfusión miocárdica.

Conclusión

La presencia de triada lipídica y niveles elevados de hemoglobina glucosilada (>6.5 mg/dl) tiene una relación significativa ($p < 0.001$) con anomalías en la perfusión miocárdica determinada mediante estudio SPECT.

ANTECEDENTES

A finales de la década de los ochenta se describió el Síndrome Metabólico (SM), y de los noventa el descontrol lipídico (triada lipídica) tal y como lo conocemos actualmente, con una asociación de factores de riesgo cardiovascular con un nexo fisiopatológico común: Resistencia a la insulina. El diagnóstico de triada Lipídica (TL) es sencillo y se basa en datos bioquímicos sistemáticos. Los resultados de estudios internacionales y nacionales han puesto de manifiesto que la TL es altamente prevalente y que se asocia de manera estrecha con las principales afecciones cardiovasculares, con la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares o la arteriopatía periférica, SM, modificando además, el pronóstico de los pacientes hipertensos o diabéticos, circunstancias que han convertido a esta entidad patológica con creciente interés epidemiológico, clínico y terapéutico.¹

La prevalencia global de TL de la Tercera Encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III) fue del 24 %, ligeramente superior en los varones (el 24 % frente al 23 %). Este estudio demostró que la prevalencia de la TL no tiene relación propiamente con la edad y supera el 30 % de la población. Además, los sujetos que tenían TL mostraban mayor prevalencia de cardiopatía isquémica que los diagnosticados de Diabetes Mellitus (DM) y sin TL (el 13.9 % frente al 7.5 %; $p < 0,001$) pero mucho menor que la de los que presentaban ambas entidades (19,2%).¹

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en personas con DM. Según los datos de los Centros de EE.UU. para el Control y la prevención de enfermedades crónicas y degenerativas, informa que la Diabetes Mellitus aumentó de 4.9% en 1990 al 6.5% en 1998, con un nuevo aumento a 6.9% en 1999. Este aumento es paralelo al aumento de la prevalencia de la obesidad. Las complicaciones médicas de la diabetes han impactado en forma sustancial la supervivencia y la calidad de vida, en particular como resultado de la respuesta a la enfermedad cardiovascular. (2) Se estima que el 80% de la población muere por enfermedades cardiovasculares, el 75 % por enfermedad coronaria.³

La triada lipídica se define como una condición patológica asociada de HDL bajo, LDL alto y hipertrigliceridemia que presenta un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica.⁴ Las personas con TL tienen una probabilidad tres veces mayor de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular y dos veces mayor de morir por estas causas, comparado con personas que no la padecen.^{5,6}

De los casi 230 millones de personas que sufren de DM en el mundo, 80% mueren de enfermedades cardiovasculares, por lo que identificar a las personas con síndrome metabólico es un imperativo moral, médico y económico que no se debe soslayar.⁷ Cada año, 3,2 millones de personas en todo el mundo mueren por complicaciones asociadas con la diabetes. En los países con alta incidencia de diabetes, 1 de cada muerte se encuentran entre las edades de 35 y 64 años de edad.⁵

Las causas subyacentes de la triada lipídica esta íntimamente relacionada con trastornos metabólico de los lípidos que condicional alteraciones en insulina, obesidad central,

estados pro-inflamatorios y cambios hormonales.

La resistencia a la insulina se produce cuando las células en el cuerpo (hígado, músculo esquelético y el tejido adiposo o grasa) se vuelven menos sensibles y resistentes a la insulina, hormona que es producida por las células beta del páncreas para facilitar la absorción de glucosa. La glucosa no puede ser absorbida por las células, pero permanece en la sangre, lo que provoca la necesidad de más y más insulina (Hiperinsulinemia) que se producirá en un intento de procesar la glucosa. Esta producción cada vez mayor de insulina hace que las células Beta del páncreas se desgasten, y una vez que el páncreas ya no puede producir suficiente insulina el paso que sigue es la hiperglucemia, y las personas son diagnosticadas como diabéticas tipo 2. Incluso antes de que todo esto suceda, el daño se está produciendo en el cuerpo, incluyendo una acumulación de triglicéridos que mas deteriora la sensibilidad a la insulina.⁸

Según la Federación Internacional de Diabetes una persona padece Triada Lipídica si presenta los siguientes signos:³

- Elevación de triglicéridos plasmáticos (> 150mg/dL) u observación de algún tratamiento específico para su control.
- Concentraciones altas de Lipoproteínas de baja densidad (LDL) >100 mg/dL.
- Bajas concentraciones plasmáticas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (<40mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), u observación de algún tratamiento específico para su control.

- Diagnostico previo de diabetes tipo 2 o hiperglucemia en ayunas (glucosa > 100 mg/dL). En este caso se recomienda realizar la prueba oral de tolerancia a la glucosa, aunque no es imprescindible para diagnosticar este síndrome.

Si el índice de masa corporal es mayor a 30 Kg/m² se considera como equivalente de circunferencia abdominal de 80 y 90 cm en mujeres y hombres respectivamente, por lo que se omite la medición del perímetro abdominal.⁵ Según algunos estudios, personas mayores de 50 años de edad sin TL y diabetes tienen menos prevalencia para enfermedad cardiovascular (8.7%), comparado con aquellos que tienen síndrome metabólico y diabetes (19.2%). Por otro lado se analiza la prevalencia de exceso de enfermedad coronaria en pacientes con síndrome metabólico sin diabetes que es de 37.4 % comparado con aquellos con síndrome metabólico y diabetes que es de 50.3 %.⁹

Patogenia y consecuencias fisiopatológicas cardiovasculares

La resistencia a la insulina se define como una condición caracterizada por una menor actividad biológica de la hormona que se expresa en sus diferentes acciones metabólicas, siendo la más evidente en el metabolismo de la glucosa. Esto se manifiesta en órganos y tejidos como el hígado, tejido adiposo y muscular y también en el endotelio. Un cierto grado de resistencia a la insulina es fisiológico durante la pubertad, en el embarazo y con el envejecimiento, siendo normalmente compensada por una mayor secreción de insulina por las células beta del páncreas. La resistencia a la insulina patológica puede ser secundaria a defectos del receptor de insulina o por trastornos de su acción a nivel post-receptor. Las mutaciones del receptor (se han descrito más de 30 a nivel de sus subunidades α y β) son muy severas, muy poco frecuentes y a veces incompatibles con la edad adulta.¹⁰ En la gran mayoría de los pacientes que tienen resistencia a la insulina, hay defectos a nivel post-receptor derivados de alteraciones genéticas, que son múltiples (sustrato del receptor de insulina-1 -IRS-1, proteinkinasa, glicógeno sintetasa, etc.), cuya expresión clínica es favorecida por la concurrencia de factores ambientales, entre los que destaca la obesidad tóracoabdominal.¹¹

El sedentarismo, tabaquismo, algunos medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, progestágenos, corticoides) también facilitan la resistencia a la insulina. La obesidad es el principal factor patogénico y más del 80% de los obesos son insulino-resistentes. La expansión de los adipocitos viscerales modifica su actividad endocrino-metabólica con aumento de secreción y niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL), del factor de necrosis tumoral (TNF α) y otras citoquinas pro-inflamatorias y disminución de la adiponectina. Los AGL generan resistencia a la insulina en el músculo al promover la fosforilación del IRS-1 en posición serina (en vez de en tirosina), lo que se traduce en menor traslocación de los transportadores de glucosa -GLUT-4- dependientes de la fosfatidilinositol-3-kinasa. La menor utilización de la glucosa a nivel de adipocitos y células musculares, junto a una mayor producción hepática, por neoglucogenia, son la causa de la hiperglicemia y de la hiperinsulinemia compensadora.¹²

La resistencia a la insulina se asocia significativamente a reconocidos factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipidemia aterogénica y otros factores relacionados a la disfunción endotelial. La resistencia a la insulina es el defecto más importante en la patogenia de la intolerancia a la glucosa y de la Diabetes Mellitus tipo 2. Cuando la célula beta claudica en compensar la resistencia con hiperinsulinemia, se desarrolla la hiperglucemia postprandial y, posteriormente, la hiperglucemia de ayuno. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia preceden por años a la aparición de la diabetes en una condición que se puede considerar como prediabetes y que clínicamente ya se puede diagnosticar como síndrome metabólico. Haffner et al, demostraron en el estudio de San Antonio que el 82,4% de los individuos que desarrollaron diabetes eran previamente insulino-resistentes.⁸

Se ha encontrado insulino-resistencia, evaluada por HOMA (Homeostasis Model Assessment), en el 60% de los hipertensos y en más del 80% de los individuos con aumento de triglicéridos (TGs) y C-HDL bajo (no hubo asociación con hipercolesterolemia).

Esta dislipidemia, llamada dislipidemia aterogénica, se explica por un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos (por la mayor disponibilidad de AGL e hiperinsulinemia), mayor secreción de lipoproteínas VLDL y mayor catabolismo de las HDL con aumento de la excreción renal de apoA1. Por una mayor actividad de la enzima intravascular Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP), las VLDL reciben colesterol esterificado desde las LDL y desde las HDL, transfiriéndoles, a su vez, triglicéridos. Las HDL y las LDL ricas en triglicéridos son sustrato de la lipasa intravascular hepática aumentando el catabolismo de las HDL, mientras las LDL se transforman en partículas más pequeñas y densas. Estas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas porque son más susceptibles a la oxidación, siendo especialmente captadas por los receptores SR-A1 de los macrófagos del espacio subendotelial, generando una respuesta inflamatoria a medida que se transforman en células espumosas cargadas de colesterol. Además, la resistencia a la insulina reduce la actividad de la lipasa lipoproteína intravascular, reduciendo la remoción de IDL y remanentes de quilomicrones, que también son lipoproteínas aterogénicas.¹³

En los últimos años, ha habido una extensa investigación sobre los efectos moleculares asociados a la resistencia a la insulina en la célula endotelial. Estos son múltiples y complejos, pero en conjunto producen un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico que explicarían el incremento en el riesgo cardiovascular en la asociación de esta triada lipídica. Un elemento importante sería el aumento del estrés oxidativo por mayor producción de especies reactivas de oxígeno debido a la mayor oferta de AGL y de glucosa (cuando hay hiperglicemia), directamente o a través de la activación de factores de transcripción (Protein Kinasa C, MAP kinasas). La mayor actividad del factor nuclear NFκB (por disminución de su inhibidor) produce una mayor expresión de decenas de genes pro-inflamatorios. Como consecuencia de ello, se producen múltiples cambios, como alteraciones del tono y flujo vascular (menor actividad de la óxido nítrico sintetasa –eNOS–, aumento de la endotelina-1), aumento de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1), mayor permeabilidad vascular, (aumento de VEGF), menor fibrinólisis (aumento del PAI-1), mayor reclutamiento de monocitos (aumento de MCP-1), aumento de citoquinas (IL-6, TNFα) y proteína C reactiva (PCR).^{14,15}

El riesgo cardiovascular en la Triada Lipídica.

Aunque los estudios son escasos, hay dos que muestran resultados importantes. Isomaa et al, en el estudio de Botnia con una población de 4.483 individuos entre 35 y 70 años, encontraron una prevalencia de síndrome metabólico (según el criterio de la OMS) de 12% entre quienes tenían una tolerancia a la glucosa normal, de 53% en los intolerantes a la glucosa y de 82% en los diabéticos. Seguidos por 6,9 años, quienes presentaban el síndrome presentaron una mayor morbilidad coronaria con un riesgo relativo de 2,96 ($p < 0,001$) y una mayor mortalidad cardiovascular con un riesgo relativo de 1,81 ($p < 0,002$), luego de ajustar los datos por edad, sexo, C-LDL y tabaquismo. Los autores concluyen que el síndrome metabólico aumenta por 2 el riesgo de accidentes vasculares cerebrales y por 3 el riesgo de enfermedad coronaria y que la mortalidad cardiovascular a 6,9 años se elevó

de un 2,2% que tuvieron los sujetos sin el síndrome a un 12% cuando el síndrome estaba presente ($p < 0,001$).¹⁶

El segundo estudio es el Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, publicado por Lakka et al. Se evaluaron 1.209 hombres de 42 a 60 años, que fueron seguidos durante 11 años. El diagnóstico de triada lipídica fue hecho en los individuos en etapas tempranas, sin incorporar a los diabéticos ni a quienes tenían enfermedad cardiovascular clínica. Aplicando el criterio de la OMS y ajustando los datos por edad, año del examen, C-LDL, tabaquismo, antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz, fibrinógeno, recuento de leucocitos, consumo de alcohol y nivel socioeconómico, se encontró una mayor mortalidad coronaria, cardiovascular y total en los sujetos con triada Lipídica. El riesgo relativo para mortalidad coronaria fue de 3,3, para mortalidad cardiovascular de 2,8 y mortalidad total de 1,8, todos ellos altamente significativos. Para esta misma población, usando el criterio del NCEP-ATP III, el riesgo relativo para mortalidad coronaria fue 4,3 ($p < 0,001$), para cardiovascular 2,3 y para total 1,7, aunque estos dos últimos sin alcanzar significación estadística. Ambos estudios son categóricos en señalar a la triada lipídica como un factor de riesgo cardiovascular mayor e independiente de otros factores. Por estos motivos, Grundy et al en un update del ATP III incluye entre los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular (mayor al 20% a 10 años) a quienes tienen una enfermedad cardiovascular establecida y presentan síndrome metabólico con la dislipidemia Aterogénica, planteando como una opción de tratamiento bajar el C-LDL a menos de 70 mg/dl y tratar la hipertrigliceridemia y el C-HDL bajo.^{10,17}

Se ha informado de que los pacientes con triada lipídica tienen una mayor prevalencia de disfunción endotelial enfermedad arterial coronaria en pacientes diabéticos contra no diabéticos: Hay varios factores que se conocen para diferenciar a la enfermedad arterial coronaria (EAC) en los pacientes diabéticos comparados con los no diabéticos. Por ejemplo, aunque la placa aterosclerótica parece ser morfológicamente similar entre los pacientes con o sin diabetes, estudios de patología han demostrado que las arterias coronarias en pacientes con diabetes presentan enfermedad difusa en comparación a los no diabéticos (16,18). La diabetes también está asociada con disfunción endotelial generalizada y anormalidades de los vasos pequeños.¹⁷⁻²³

En un estudio publicado por Leslee en el cual participaron 7849 pacientes, todos ellos con síndrome metabólico y portadores de Diabetes Mellitus se sometieron a estudio de perfusión miocárdica con fin de estratificar el riesgo cardiovascular. Al evaluar los diferentes factores de riesgo se detectó que la Diabetes Mellitus tipo 2 (P 0.0001), colesterol LDL elevado (P 0.002) y obesidad (P 0.005) fueron altamente predictores de muerte cardiovascular o infarto de miocardio. La supervivencia libre de eventos fue mayor para los pacientes no diabéticos.¹¹

JUSTIFICACIÓN

Consideramos la posibilidad de que existan diferencias sustanciales en el estudio de perfusión miocárdica SPECT entre los pacientes previamente diagnosticados como diabéticos y en aquellos en la cual la diabetes no forma parte del mismo, ya que en los pacientes con descontrol en el perfil lipídico (Triada Lipídica(TL)) asociados a diabetes Mellitus existe severa disfunción endotelial que provocara aterosclerosis coronaria acelerada y de más gravedad, manifestándose con mayor grado de obstrucción de las arterias epicardicas así como en el numero de las mismas e incluso afección del tronco coronario izquierdo y se reflejara en estudios de medicina nuclear de alto riesgo para que desarrollen eventos cardiovasculares mayores o muerte.

Es importante detectar los estudios de perfusión miocárdica con riesgo elevado para intensificar el tratamiento de los pacientes diabéticos y reducir la incidencia de eventos cardiovasculares mayores así como para la realización de angiografía coronaria mas tempranamente y detectar aquellos pacientes que se beneficiaran con intervención coronaria percutánea o quirúrgica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuáles son los hallazgos predominantes en el estudio de perfusión miocárdica SPECT en pacientes con descontrol lipídico (triada Lipídica) en pacientes con diagnóstico previo de diabetes Vs no diabéticos.

HIPOTESIS

Los pacientes con Triada lipídica diabéticos tienen mayor prevalencia de anomalías de alto riesgo en el estudio de medicina nuclear comparado con pacientes con triada lipídica no diabéticos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar las diferencias y los riesgos de anomalías de perfusión miocárdica de alto riesgo del estudio SPECT en pacientes previamente diagnosticados como diabéticos Vs los no Diabéticos atendidos en el servicio de cardiología del CMN 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar si los pacientes con triada lipídica y diabetes tienen mayor grado de anomalías comparados con los no diabéticos en el estudio de perfusión miocárdica SPECT.
- Determinar si la edad y el género son un factor importante para tener un estudio de perfusión miocárdica de alto riesgo.
- Determinar si la triada Lipídica como factor de riesgo cardiovascular, es un factor condicionante para un estudio de perfusión miocárdica de alto riesgo.

POBLACION

Pacientes con cardiopatía isquémica que cumplieran con criterios para triada lipídica atendidos en los servicios de Cardiología, Medicina Nuclear del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- Pacientes > de 18 años de edad con cardiopatía isquémica
- Pacientes previamente diagnosticados con Diabetes Mellitus 2
- Pacientes con descontrol lipídico de cualquier sexo

Exclusión

- Pacientes con enfermedad valvular cardiaca
- Pacientes con hipertrofia ventricular
- Pacientes con enfermedades autoinmunes
- Pacientes sin evidencia bioquímica de que confirmaran o excluyera diabetes
- Pacientes revascularizados (Percutáneos, quirúrgicos)

Eliminación

- Pacientes con información incompleta en el expediente clínico

VARIABLES

Triada Lipídica: Se caracteriza por la presencia de alteraciones del perfil metabólico de lípidos (hipertrigliceridemia, descenso del cHDL de acuerdo a genero, niveles elevados de LDL, aumento de ácidos grasos libres y lipemia postprandial)

Diabetes mellitus: Grupo de trastornos metabólicos,² que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre: hiperglicemia.³ Es causada por varios trastornos, incluyendo la baja producción de la hormona insulina, secretada por las células β del páncreas, o por su inadecuado uso por parte del cuerpo,^{4 5} que repercutirá en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas.

Hipertensión arterial sistémica: Padecimiento de etiología múltiple, caracterizado por el aumento sostenido de las cifras de tensión arterial (sistólica, diastólica o ambas) igual o

mayor a 140/90 mm de Hg, aunado a deterioro funcional y orgánico, con lesiones anatómicas de curso clínico variado e irregular, con predominio en vasos sanguíneos, corazón, riñón y cerebro.

Dislipidemia: Son una serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

Cardiopatía isquémica: Es una designación genérica para un conjunto de síndromes íntimamente relacionados, en donde hay un desequilibrio entre el suministro de oxígeno y sustratos con la demanda cardíaca. La isquemia debida a una obstrucción del riego arterial causa, además de hipoxemia, un déficit de sustratos necesarios para la producción de ATP, y un acúmulo anormal de productos de desecho del metabolismo.

Defectos de perfusión miocárdica: Falta de captación de un radioisótopo en el miocardio, que puede ser reversible o fijo.

- Mediante evaluación visual se pueden identificar los siguientes defectos de perfusión: Leve, Moderado y Severo: Cuando se evalúan en reposo se describe un defecto leve a moderado en presencia de un infarto no transmural y un defecto severo con un infarto transmural.

La determinación de isquemia se realiza de acuerdo a la reversibilidad del defecto de estrés a reposo: Cuando avanza un grado se considera isquemia ligera, con 2 grados isquemia moderada y mayor de 2 grados isquemia severa.

Edad: Tiempo de existencia desde el nacimiento

Sexo: Según el autoconcepto de cada persona, se relacionan el sexo, género, orientación sexual, Identidad de género y el conjunto de habilidades con las que esta persona se desenvuelve en su vida y en relación a la sexualidad.

Peso: En física, el peso de un cuerpo es una magnitud vectorial, el cual se define como la fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de la gravedad.

Talla: Medida de una persona, desde los pies a la cabeza.

Índice de masa corporal: Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.

Perímetro abdominal: La circunferencia abdominal es la medición de la distancia alrededor del abdomen a nivel del ombligo.

Factores de riesgo cardiovascular: Se considera, a aquellos, hábitos, patologías, antecedentes o situaciones que desempeñan un papel importante en las probabilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

MATERIAL Y METODOS

Revisamos los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en los servicios de cardiología, Medicina Nuclear y hemodinámica del 2009-2011 que cubrieran los criterios de selección. Los expedientes seleccionados fueron divididos en dos grupos: 1) Pacientes portadores de Diabetes Mellitus de larga evolución y 2) Pacientes no portadores de Diabetes Mellitus. Registraremos las siguientes variables. Edad, Sexo, Factores de Riesgo para Enfermedad Coronaria, peso, talla, IMC, niveles de triglicéridos, c- HDL, c-LDL, glucosa, hallazgos de del estudio SPECT de perfusión miocárdica.

ANALISIS ESTADISTICO

Utilizamos el paquete estadístico SPSS 16.0 para Windows. Para el análisis descriptivo utilizamos medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis inferencial utilizamos T de estudents y Chi cuadradas para variables numéricas continuas y nominales. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$

RESULTADOS

Analizamos 150 expedientes clínicos de la consulta de cardiología en el periodo de 2009 a 2011, con una edad promedio de de 62 ± 10 años. La dividimos en decenios encontrando 14 pacientes entre los 40 y 49 años, 58 pacientes entre los 50 y 60 años, 52 pacientes masculinos eran mayores de 60 años y 41 mujeres eran mayores de 60 años, 52 pacientes eran diabéticos, 98 no diabéticos, 100 pacientes eran hipertensos, 32 pacientes fumaban.

Encontramos 74 pacientes con una Prueba de Medicina Nuclear de Riesgo Bajo (PMNRB), 20 pacientes con una Prueba de Medicina Nuclear de Riesgo Moderado (PMNRM), y 56 pacientes con una Prueba de Medicina Nuclear de Riesgo Alto (PMNRA);73 pacientes estaban reportado en la medicina nuclear con isquemia leve, 45 pacientes reportados con isquemia moderada y 32 pacientes con isquemia severa.

Del universo de pacientes ($n=150$) en estudio encontramos alteración en el perfil lipídico en su gran mayoría de ellos, teniendo 88 pacientes en criterio para triada lipídica.

En el primer grupo de estudio encontramos que de estos 52 pacientes diabéticos, 36 pacientes se asociaban a descontrol lipídico compatible con triada Lipídica (40%),

habiendo múltiples alteraciones en la perfusión miocárdica: 27 de los pacientes diabéticos tenían una PMN de riesgo bajo, 8 pacientes con una PMN de riesgo moderado y 17 pacientes una PMN con riesgo alto que representaba un 33%, 15% y 52% respectivamente. En la evaluación del grado de isquemia en los pacientes diabéticos fue de: 26 pacientes con isquemia leve, 15 pacientes con isquemia moderada y 11 con isquemia severa, que representaban un 50%, 28%, 22% respectivamente del grupo de estudio. En el grupo 1 (n=36) pacientes en la evaluación de riesgo de Prueba de Medicina Nuclear con asociación a triada lipídica y diabetes, se encontraron: 12 pacientes con riesgo bajo, 15 pacientes con riesgo moderado y 9 pacientes con riesgo alto. Que corresponde a un 34%, 41% y 25% respectivamente del riesgo por grupo. El grado de isquemia en pacientes con triada lipídica en pacientes diabéticos fue de isquemia leve en 26 pacientes, isquemia moderada en 15 pacientes e isquemia severa en 6 pacientes, correspondiendo a un porcentaje de 50%, 28% y 12% respectivamente.

Al analizar el grupo 2)(pacientes no diabéticos) fueron un total de 98 pacientes, predominante de sexo femenino sin encontrar significancia estadística, en este grupo se asocio a triada lipídica a 52 pacientes representando un 60% del grupo.

Cuando evaluamos únicamente el riesgo en pacientes No diabéticos (n=98) y el riesgo de alteraciones encontradas en el reporte gamagráfico SPECT el reporte fue el siguiente: 46 pacientes con PMN de riesgo bajo, 14 pacientes con PMN de riesgo moderado y 38 pacientes con PMN de riesgo Alto, que representa el 47%, 14% y 32% respectivamente.

En la evaluación de los pacientes con No diabéticos con descontrol lipídico (triada lipídica) (n=52) el porcentaje fue de 60% respecto al grupo, encontramos a 21 pacientes con una PMN de riesgo bajo, 6 pacientes con PMN de riesgo moderado y a 25 pacientes con PMN de riesgo Alto, representando un 40%, 12% y 48% respectivamente. Al análisis de grado de isquemia en este grupo 2 de pacientes no diabéticos con asociación a triada Lipídica encontramos que: 14 pacientes tenían isquemia leve 26 pacientes isquemia moderada y 22 pacientes isquemia severa, representando un 27%, 30% y 43% respectivamente.

En el análisis del perfil lipídico del universo de pacientes (n=150) en ambos grupos de estudio encontramos los siguientes resultados, 43 pacientes tenían un colesterol total mayor a 200mg/dL, 73 pacientes con unos triglicéridos mayor de 150mg/dL, 64 hombres tenían un colesterol HDL menor a 40mg/dL, y 32 mujeres tenían un colesterol menor a 50 mg/dL, 82 pacientes tenían un colesterol LDL mayor de 100 mg/dL, 88 pacientes con triada lipídica.

El estudio SPECT de perfusión miocárdica mostró anomalías de alto riesgo caracterizadas por infarto del miocardio de tipo transmural y no transmural con isquemia moderada-severa, observándose mayor frecuencia en los pacientes portadores de triada lipídica, quienes tuvieron riesgos por arriba del doble para tener anomalías de perfusión del miocardio de alto riesgo independientemente de ser pacientes con o sin diagnóstico de diabetes. **Tabla 3** Todos los pacientes recibieron tratamiento con estatinas, vasodilatadores coronarios, beta bloqueadores, antiagregantes plaquetarios y los del grupo de DM recibían manejo médico con hipoglucemiantes orales y/o insulina de acción intermedia.

Las alteraciones de la medicina nuclear mostraron una relación significativa con las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y con los niveles de hemoglobina glucosilada mayor de 6.5 mg/dl ($p < 0.001$) tabla 4

Tabla 1 Distribución proporcional por sexo, variables bioquímicas y hallazgos de medicina nuclear.

	%	N
SEXO		
Masculino	47	71
Femenino	53	79
HDL > 40	56	84
TRIGLICERIDOS > 150 mg/dl	49	73
LDL > 100	45	68
COLESTEROL > 200 mg/dl	71	106
PRUEBA DE MEDICINA NUCLEAR EN DIABETICOS (n=52)		
Riesgo Bajo	33	17
Riesgo Moderado	15	8
Riesgo Alto	52	27
PREUEBA DE MEDICINA NUCLEAR EN NO DIABETICOS (n=98)		
Riesgo Bajo	47	46
Riesgo Moderado	14	14
Riesgo Alto	37	38
ISQUEMIA EN DIABETICOS (n=52)		
Leve	50	26
Moderada	28	15
Severa	22	11
ISQUEMIA EN NO DIABETICOS (n=98)		

Leve	24	24
Moderada	35	34
Severa	41	40
TRIADA LIPIDICA	59	88
HEMOGLOBIA GLUCOSILADA	51	76

PACIENTES CON PRUEBA MEDICINA NUCLEAR Y TRIADA LIPIDICA EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS	%	N
PACIENTES DIABETICOS (n=36)		
Riesgo Bajo	34	12
Riesgo Moderado	41	15
Riesgo Alto	25	9
PACIENTES NO DIABETICOS (n=52)		
Riesgo Bajo	40	21
Riesgo Moderado	12	6
Riesgo Alto	48	25

PACIENTES CON PRUEBA DE MEDICINA NUCLEAR QUE REPORTA SIQUEMIA MICARDICA EN PACIENTES CON TRIADA LIPIDICA, EN DIABETICOS Y NO DIABETICOS.	%	N
PACIENTES DIABETICOS (n=36)		
Isquemia Leva	56	20
Isquemia Moderada	27	10
Isquemia Severa	17	6
PACIENTES NO DIABETICOS (n=52)		
Isquemia Leva	27	14
Isquemia Moderada	30	16
Isquemia Severa	43	22

Tabla 2 Niveles promedio de las variables consideradas dentro de la triada lipídica.

HDL	37±5
TRIGLICERIDOS	164±20
LDL	93±10
COLESTEROL	172±48
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	7.6±2.6

Tabla 3 Análisis de asociación de los hallazgos de la Medicina Nuclear y la presencia de triada Lipídica y niveles de hemoglobina glucosilada

	R	p
Isquemia Leve		
Triada lipida	0.36	0.001
Hemoglobina glucosilada	0.27	0.001
Isquemia Moderada		
Triada lipídica	0.27	0.001
Hemoglobina glucosilada	0.21	0.01
Isquemia Severa		
Triada lipídica	0.16	0.05
Hemoglobina glucosilada	0.30	0.04

DISCUSION

El descontrol lipídico es el resultado de una constelación de factores que condicionan obesidad, y dislipidemia condicionando un elevado riesgo de enfermedad coronaria. Diversos estudios han estratificado este riesgo en relación a la presencia o no de descontrol lipídico y asociación con Diabetes Mellitus, pero no han informado sobre las anormalidades de la perfusión del miocardio relacionada a la triada Lipídica como tal.
19,20

La disfunción del endotelio vascular es consistente con las alteraciones metabólicas del perfil lipídico y de Diabetes Mellitus, las cuales aunque comparten eventos fisiopatológicos mezclados, posiblemente tengan efectos aditivos sobre la enfermedad coronaria y alteraciones de la perfusión miocárdica y consecuentemente también podrían existir diferencias en los hallazgos de medicina nuclear en pacientes con estas dos entidades patológicas.

En este estudio observamos diferencias significativas entre pacientes con y sin diabetes, respecto a la presencia de anormalidades de perfusión miocárdica de alto riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica y pacientes con descontrol lipídico, presentando más del doble de riesgo (OR 2.1- 3.6 $p < 0.02-0.05$). Esta diferencia refuerza la hipótesis que sugiere que las anormalidades fisiopatológicas de la Diabetes Mellitus podrían tener efecto aditivo a las del descontrol lipídico y condicionar mayor enfermedad coronaria y defectos de perfusión miocárdica de mayor riesgo, por lo que consideramos que en los pacientes portadores de estas 2 patologías en forma combinada deben recibir seguimiento estrecho y control preciso de los parámetros bioquímicos de glicemia, lípidos y sobrepeso.

Leesly¹¹ estudió una cohorte multicéntrica de 7849 pacientes con descontrol lipídico seguidos por 2 años mediante estudio de perfusión miocárdica de estrés con Tc99-trefosmina, observando riesgos elevados (OR > 5) de anormalidades de perfusión miocárdica de alto riesgo en aquellos pacientes con parámetros de perfil lipídico descompensados. Kang por su parte, informa que pacientes con descontrol metabólico (triada lipídica) y Diabetes Mellitus tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos a mediano y largo plazo. Lo anterior refuerza nuestros hallazgos, en los que observamos anormalidades de perfusión del miocardio de alto riesgo e isquemia severa.

Considerando que existieron diferencias significativas entre los niveles de triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad entre los grupos de estudio, es posible pensar que la presencia de DM condiciona mayores anormalidades fisiopatológicas que alimentan al proceso de disfunción endotelial, lesión coronaria y reducción en la perfusión del miocardio. Aunque llama la atención que en nuestro estudio los resultados en mayor riesgo para alteraciones de perfusión miocárdica e isquémica estuvieron asociados al descontrol del perfil lipídico (triada Lipídica) en pacientes no diabéticos, esto puede relacionarse debido a que los pacientes diabéticos además de recibir para control glucémico, recibían tratamiento para control lipídico, lo que podría dar un sesgo al estudio y justificar nuestros resultados, como factor de confusión, por otro lado este resultado es interesante respecto a que los pacientes aparentemente sanos (sin evidencia

diagnóstica de diabetes) no suelen llevar ni recibir otro tipo de tratamientos o llevar estudios lipídicos de control, lo que nos sugiere que pese a no ser diabéticos que favorezcan a mayor alteración micro y macro vascular, hay relación demostrada por perfusión miocárdica SPECT en este estudio que demuestra que este grupo de pacientes tuvieron mayor grado de alteraciones de riesgo alto e isquemia.

Por otro lado, es posible que las anomalías de perfusión miocárdica pudieran ser de mayor intensidad en pacientes diabéticos sin control adecuado metabólico/glucémico, circunstancia que no pudo ser analizada en este estudio, debido a que todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento médico a base de hipoglucemiantes orales, insulina con un aparente seguimiento médico estrecho.

En suma, los hallazgos de este estudio indican que las anomalías de alto riesgo de la perfusión del miocardio observadas en el estudio SPECT tienen relación con los procesos fisiopatológicos del descontrol de lípidos que incrementa el riesgo en forma importante y significativa en los pacientes que las padecen.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los hallazgos de este estudio muestran mayor riesgo de anomalías en la perfusión miocárdica de alto riesgo en pacientes con descontrol lipídico y no diabéticos, sin embargo, debemos considerar que se trata de un estudio de tipo descriptivo y para verificar el efecto de los procesos fisiopatológicos del descontrol lipídico (triada lipídica) y de asociación a diabetes mellitus los estudios definitivos se deberán verificar a nivel microvascular, celular y función contráctil del tejido cardíaco; deberán realizarse estudios diseñados específicamente para aclarar estos procesos bioquímicos celulares. Por lo que se deba abierto a futuros estudios que puedan dar continuidad a los puntos antes señalados. No obstante, este estudio proporciona evidencia que implica que los procesos mórbidos de cada entidad patológica (descontrol metabólico (triada lipídica) y Diabetes mellitus) podrían tener efectos aditivos en el endotelio vascular coronario condicionando mayor enfermedad arterial y daño tisular en el miocardio. Por otro lado consideramos necesario hacer estudios que cupieran comparar a otras poblaciones de riesgo que tuviesen asociación a la triada lipídica. Otro punto en la limitación del estudio fue que los pacientes diabéticos recibían tratamiento no solo para su control glucémico, sino también para control metabólico lo cual pudo modificar los resultados de este estudio.

CONCLUSION

La presencia de triada lipídica y niveles elevados de hemoglobina glucosilada (>6.5 mg/dl) tiene una relación significativa ($p < 0.001$) con anomalías en la perfusión miocárdica determinada mediante estudio SPECT.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alberto C, Eduardo A, Montserrat L. Prevalencia de síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol Supl. 2005;5:11D-5D

2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9
3. International Diabetes Federation. Consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME. Brussels: IDF; 2006
4. Charles A, Pamela L, Steven H. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *DIABETES*, VOL. 52, MAY 2003
5. K.G.M.M. Alberti, FRCP; Robert H. Eckel, MD, FAHA. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *CIRCULATION* 109.192644; October 20 2009
6. Alberto M., El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo
7. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. BOLETIN DE LA ESCUELA DE MEDICINA VOLUMEN 30 Nº1 - AÑO 2005.
8. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulinsensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000; 101: 975-80.
9. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-9.
10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-16.
11. Leslee J., et al. Cardiovascular Disease Risk Stratification With Stress Single-Photon Emission Computed Tomography Technetium-99m
12. Tetrofosmin Imaging in Patients With the Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2006;97:1538 –1544
13. Anderson JL, Horne BD, Jones HU, Reyna SP, Carlquist JF, Bair TL, Pearson RR, Kappe KL, Muhlestein JB. Which features of the metabolic syndrome predict the prevalence and clinical outcomes of angiographic coronary artery disease? *Cardiology* 2004;101:185–193.
14. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lesperance J, Levesque S, Varga S. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol* 2004;93:159 –164.
15. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A: Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 4:36–41, 1967
16. Haller H: Epidemiologie und assoziierte Risikofaktoren der Hyperlipoproteinämie [Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]. *Z Gesamte Inn Med* 32:124–128, 1977
17. Singer P: Zur Diagnostik der primären Hyperlipoproteinämien [Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias]. *Z Gesamte Inn Med* 32:129–133, 1977
18. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999; 341: 248-57.
19. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes: 10–11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* 1998; 21:1551–1559.
20. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:573–579
21. FRANS J. TH. WACKERS, MD. Diabetes and coronary artery disease: The role of stress myocardial perfusion imaging. *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE* VOLUME 72 • NUMBER 1 JANUARY 2005
22. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25:S33–S49.