



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

Tesis Doctoral

**PREVALENCIA DE ATEROESCLEROSIS EN
PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 ASINTOMÁTICOS
DIAGNOSTICADOS POR TAC CORONARIO
MULTICORTE.
RELACIÓN CON EL GRADO CONTROL.**

Ana María García Bellón

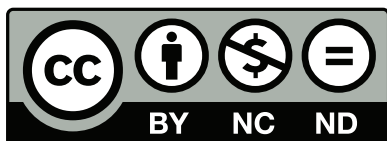
Málaga 2013



SPICUM
servicio de publicaciones

AUTOR: Ana María García Bellón

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

A mi familia.

“En prever está todo el arte de salvar”
José Martí

Índice

1. INTRODUCCIÓN	13
2. REVISIÓN	17
2.1. Diabetes mellitus: Definición, clasificación y diagnóstico	19
2.2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus	24
2.2.1. Criterios actuales para el diagnóstico de diabetes	26
2.2.2. Despistaje de diabetes en pacientes asintomáticos	28
2.3. Prevalencia de diabetes y situación actual en España	34
2.4. Fisiopatología de la vasculopatía diabética	38
2.4.1. Biología del adipocito e inflamación	38
2.4.2. Disfunción vascular y metabólica en la diabetes	39
2.5. Diabetes mellitus y enfermedad coronaria	46
2.5.1. Principales factores de riesgo cardiovascular en la diabetes	47
2.5.2. Características de la enfermedad cardiovascular en la diabetes	50
2.6. Control del riesgo cardiovascular en el paciente diabético	55
2.7. Estrategia diagnóstica y cribado de cardiopatía coronaria en el paciente diabético	60
2.7.1. Pruebas para detectar cardiopatía coronaria	63
2.7.2. ¿Hay una estrategia terapéutica eficaz para la enfermedad cardiovascular en diabéticos?	67
2.7.3. Nuevas técnicas de imagen en la detección de enfermedad	

Coronaria	70
2.8. Tomografía axial computerizada multicorte de arterias coronarias:	
Fundamentos	73
2.9. Protocolos de adquisición de imágenes en Angio-TAC coronario	77
2.9.1. Preparación del paciente	77
2.9.2. Administración del contraste	80
2.9.3. Protocolo de adquisición de las imágenes	82
2.10. Indicaciones actuales de Angio-TAC coronario	85
2.10.1. Detección de enfermedad coronaria en pacientes con dolor torácico agudo y posible síndrome coronario agudo	86
2.10.2. Detección de enfermedad coronaria en pacientes con dolor torácico no agudo sospechoso de angina o equivalente anginoso	88
2.10.3. Detección de enfermedad coronaria en el paciente sin síntomas de Angina	90
2.10.4. Otras indicaciones de angio-TAC coronario con o sin coronariografía no invasiva	93
2.10.5. Valoración del calcio en el territorio coronario	94
2.10.6. Caracterización de la placa coronaria y su valor en la práctica Clínica	99
2.11. Limitaciones de la tomografía axial computerizada	101
2.11.1. Exposición a radiación	101
2.11.2. Empleo de agentes de contraste	102

2.11.3. Necesidad de control de la frecuencia cardíaca	103
2.11.4. Necesidad de apnea	103
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	105
4. PACIENTES Y METODOLOGÍA	111
4.1. Población de estudio	113
4.2. Metodología	115
4.2.1. Diseño del estudio	115
4.2.2. Ámbito del estudio	115
4.2.3. Estudio de variables	115
4.2.4. Técnica realización angio-TAC coronario	122
4.3. Análisis estadístico	125
5. RESULTADOS	127
5.1. Estudio descriptivo de la muestra global	129
5.1.1. Características clínicas y demográficas	129
5.1.2. Parámetros analíticos de la muestra global	133
5.1.3. Parámetros realización angio-TAC de la muestra total	133
5.1.4. Resultados angio-TAC de la muestra total	137
5.1.5. Resultados coronariografía invasiva de la muestra total	140
5.1.6. Seguimiento al año de la muestra total	143
5.2. Resultados del estudio comparativo entre diabéticos tipo 2 y no diabéticos	144

5.2.1. Características clínicas y demográficas	144
5.2.2. Parámetros analíticos de pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos	149
5.2.3. Parámetros realización angio-TAC de pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos	150
5.2.4. Resultados angio-TAC de pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos	153
5.2.5. Resultados coronariografía invasiva de pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos	158
5.2.6. Seguimiento al año de pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos	161
5.3. Resultados del estudio comparativo entre diabéticos con buen control metabólico y mal control metabólico	163
5.3.1. Características clínicas y demográficas	163
5.3.2. Parámetros analíticos de pacientes diabéticos con buen control metabólico y mal control metabólico	163
5.3.3. Parámetros realización angio-TAC de pacientes diabéticos con buen control metabólico y mal control metabólico	168
5.3.4. Resultados angio-TAC de pacientes diabéticos con buen control metabólico y mal control metabólico	168
5.3.5. Resultados coronariografía invasiva de pacientes diabéticos con buen control metabólico y mal control metabólico	172
5.3.6. Seguimiento al año de pacientes diabéticos con buen control metabólico y mal control metabólico	176

5.4. Perfil epidemiológico del paciente con lesiones coronarias	
significativas por angio-TAC	177
5.4.1. Predictores independientes de lesión coronaria significativa determinada mediante angio-TAC	180
5.5. Evaluación estadística del angio-TAC coronario como prueba	
Diagnóstica	181
5.5.1. Precisión diagnóstica del angio-TAC coronario	181
5.5.2. Curva COR	182
6. DISCUSIÓN	185
7. CONCLUSIONES	213
8. BIBLIOGRAFÍA	217
9. ÍNDICE DE FIGURAS	253
10. ÍNDICE DE TABLAS	255

Abreviaturas

AAS: Ácido acetilsalicílico

ADA: American Diabetes Association

ADMA: Dimetilarginina asimétrica

ADOs: Antidiabéticos Orales

AGA: Alteración de la Glucemia en Ayunas

AGNE: Ácidos Grasos libres o No Esterificados

AP-1: Proteína Activadora 1

ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina

ATC: Arterioesclerosis

BARI 2D: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes

BB: Beta-Bloqueantes

BMS: Bare Metal Stent (stent metálico convencional)

CD: Coronaria Derecha

CNG: Coronariografía

CRC: Cirugía de Revascularización Coronaria

CT: Colesterol Total

Cx: Circunfleja

DA: Descendente Anterior

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DES: Drug Eluting Stent (stent liberador de fármaco)

DIAD: Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics

DLP: Dose Length Product (producto de longitud de dosis)

DM: Diabetes Mellitus

DRE: Dosis Radiación Efectiva

EASD: European Association for the Study of Diabetes

EBTC: Tomografía computarizada de haz de electrones

EC: Enfermedad Coronaria

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EMEA: Agencia Europea de Medicamentos

ENOS: Óxido Nítrico Sintasa endotelial

ERO: Especies Reactivas del Oxígeno

ESC: European Society of Cardiology

FC: Frecuencia Cardíaca

FDA: Food and Drug Administration (Agencia de Alimentos y Medicamentos)

FFR: Reserva de flujo fraccional

FGe: Filtrado Glomerular estimado

FID: Federación Internacional de Diabetes

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

GA: Glucosa en Ayunas

GAD: Glutamato decarboxilasa

GP: Glucemia Pospandrial

Hb1Ac: Hemoglobina glicada

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HR: Hazard Ratio

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto agudo de Miocardio

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo

IECA: Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina

IMC: Índice de Masa Corporal

ITG: Intolerancia a la Glucosa

iv: intravenoso

IVUS: Ecografía intravascular (Intravascular ultrasound)

Kv : KiloVoltio

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LOD: Lesión órgano diana

Lpm: Latidos por minuto

MA: miliAmperio

MAP: Proteínas Activadas por Mitógenos

MET: Trabajo externo realizado (equivalente metabólico del consumo de oxígeno por kilo)

mg /dl: Miligramos por decilitro

mg I/ml: Miligramos de yodo por mililitro

mg/ Kg: Miligramos por kilogramo

MGrey: mili-Grey

MIP: Maximum Intesity Projection

ml: mililitros

mm Hg: Milímetros de mercurio

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

MPR: Reconstrucción Multiplanar

mSv: mili-Sieverts

NADPH oxidasa: Nicotinamide Adenine Dinucleotide PHosphate-oxidase

NCEP: National Cholesterol Educational Program

NF- κ B: Factor Nuclear kappa β

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NO: Óxido Nítrico

NTG: Nitroglicerina

OASIS: Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: Presión Arterial

PAI-1: Inhibidor 1 del Activador del Plasminógeno

PCR: Proteína C Reactiva

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PFGA: Producto Final de la Glicación Avanzada

PKC: Proteína Cinasa C

PPAR- γ : Receptor gamma activado por el proliferador deperoxisomas

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa

RI: Resistencia a la insulina

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

ROI: Región de interés

RPFGA: Receptor de Producto Final de la Glicación Avanzada

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SM: Síndrome Metabólico

SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa

SOP: Síndrome de Ovarios Poliquísticos

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales)

STENO-2: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes

TAC-M: Tomografía Axial Computarizada Multicortes

TCI: Tronco Común Izquierdo

TCMD: Tomografía Computarizada Multidetector

TG: Triglicéridos

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral α

UH: Unidades Hounsfield

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

1. INTRODUCCIÓN

RAZÓN DEL ESTUDIO

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población general¹, por lo que la identificación de grupos de personas con alto riesgo de eventos isquémicos, con traducción clínica, o sin ella, constituye una estrategia necesaria con la intención de reducir las complicaciones y las muertes derivadas.

Las personas con Diabetes Mellitus (DM) muestran una condición proaterogénica que las caracteriza como uno de los grupos con alta probabilidad de accidentes coronarios², debido a la confluencia de múltiples mecanismos patogénicos. Por otra parte, la naturaleza del daño microvascular y macrovascular en este grupo ésta matizada por una mayor prevalencia de afectación neuropática que, entre otras razones, determina mayor frecuencia de isquemia miocárdica asintomática^{3,4}.

La hiperglucemia, como expresión fenotípica común a todos los diabéticos, se asocia de manera independiente con el proceso de aterosclerosis de arterias epicárdicas⁵, aunque algunos estudios no han demostrado que el control glucémico intensivo logre una reducción de las complicaciones cardiovasculares^{6,7}.

La búsqueda sistemática de daño vascular en grupos de riesgo, sin síntomas típicos de enfermedad coronaria, ha motivado la evaluación de la utilidad de variados métodos de diagnóstico, invasivos y no invasivos, disponibles gracias a la introducción de nuevas tecnologías, complementarias al método de sospecha y prevención clínica, lo que permanece como un tema de controversia⁸, particularmente en personas con DM⁹.

La Tomografía Axial Computarizada Multicorte (TAC-M) ha facilitado el estudio no invasivo del territorio coronario en pacientes con dolor torácico¹⁰ y en aquellos en los que confluyen varios

factores de riesgo ateroscleróticos¹¹ sin síntomas de cardiopatía isquémica, a través de la determinación de los depósitos de calcio en el árbol vascular (*Calcio Score*), así como con la “reconstrucción” de éste sector vascular después de la inyección de contraste radiográfico.

Teniendo en cuenta estos datos y con la aplicación en nuestro centro del TAC-M, nos motivamos a evaluar la utilidad de ésta técnica en la detección, en fase subclínica, del daño coronario en pacientes con DM tipo 2, con el objetivo de describir la frecuencia de afectación aterosclerótica asintomática, asumiendo su baja frecuencia de eventos adversos, por lo que no constituye un problema ético su indicación.

Los resultados esperados nos permitirían diseñar medidas de intervención más intensivas sobre el control de los diferentes factores de riesgo coronario, entre los que destaca la DM.

2. REVISIÓN

2.1. DIABETES MELLITUS: DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de la alteración de la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas¹². La hiperglucemia crónica de la DM se asocia con la disfunción y el fallo orgánico, especialmente de ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la DM, desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, con la consecuente deficiencia de insulina, hasta las anomalías que provocan resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas en la DM es la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana, como consecuencia de su secreción inadecuada y/o la disminución de la respuesta de los tejidos a la insulina en uno o más puntos en la compleja vía de la acción hormonal. El deterioro de la secreción de insulina y los defectos de la acción insulínica suelen coexistir en el mismo paciente, y no está establecido cuál de las anormalidades es la causa principal de la hiperglucemia, si es que actúan por sí solas¹³.

Las consecuencias agudas de la DM no controlada que ponen en peligro la vida son la hiperglucemia con cetoacidosis o el síndrome hiperosmolar no cetósico. Las complicaciones a largo plazo son la retinopatía, la nefropatía, el riesgo de neuropatía periférica, articulaciones de Charcot y neuropatía autonómica, causante de síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, además de disfunción sexual. Los pacientes con DM tienen mayor incidencia de aterosclerosis cardiovascular, arterial periférica y enfermedad cerebrovascular. También se observan hipertensión arterial y anormalidades del metabolismo de las lipoproteínas¹³. La clasificación de la diabetes (tabla 1) incluye las categorías etiológicas y los distintos estadios clínicos de la hiperglucemia¹⁴.

Tabla 1: Clasificación etiológica de las alteraciones de la glucemia¹⁵

Tipo 1 (destrucción de células beta, que conlleva una deficiencia absoluta de insulina)
Autoinmunitaria
Idiopática
Tipo 2 (puede abarcar desde una resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina a un defecto predominante de secreción con/sin resistencia a la insulina)
Otros tipos específicos
Defectos genéticos de la célula beta
Defectos genéticos en la acción de la insulina
Enfermedades que afectan al páncreas exocrino
Endocrinopatías
Inducida por fármacos o sustancias químicas (cortisona, antidepresivos, bloqueadores beta, tiacida, etc.)
Infecciones
Formas infrecuentes de diabetes autoinmunitaria
Otros síndromes que a veces se asocian con la enfermedad (síndrome de Down, ataxia de Friedreich, síndrome de Klinefelter, síndrome de Wolfram)
Diabetes gestacional

Se han identificado 4 categorías principales: DM tipo 1, DM tipo 2, otros tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional, descritas en el documento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ¹⁶.

1. *Diabetes tipo 1*. Se caracteriza por una deficiencia de la insulina debida a lesiones destructivas de las células beta del páncreas; ocurre típicamente en sujetos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad¹⁷. Las personas con anticuerpos contra las células beta del páncreas, como los anticuerpos a la decarboxilasa del ácido glutámico, es probable que desarrollen diabetes insulino dependiente, bien de aparición aguda o de progresión lenta^{18, 19}.

2. *Diabetes tipo 2*. Está causada por la disminución de secreción de insulina y una disminución de la sensibilidad a ésta. Las primeras fases de la DM tipo 2 se caracterizan por la resistencia a la insulina, la cual provoca una excesiva hiperglucemia postprandial. A esto le sigue un deterioro de la primera fase de la respuesta insulínica al aumento de la concentración de glucosa en sangre²⁰. La DM tipo 2, que afecta a más del 90% de los adultos con diabetes, se desarrolla típicamente en la edad adulta. Los pacientes son, en general, obesos y físicamente

inactivos. En esta categoría, durante un lapso prolongado y antes de que la DM sea detectada y aparezcan síntomas clínicos, puede haber un grado de hiperglucemia suficiente para causar alteraciones patológicas y funcionales en los diferentes tejidos diana.

3. *Diabetes gestacional*. Esta categoría incluye cualquier afectación de la glucosa que se presenta durante el embarazo y desaparece tras el parto. Aproximadamente el 70% de las mujeres con diabetes gestacional desarrollará diabetes a lo largo de su vida²¹.

4. *Otros tipos específicos de diabetes:*

4.1. *Defectos genéticos de las células β* . Estas formas de diabetes frecuentemente se caracterizan por la aparición de hiperglucemia a una edad temprana (generalmente antes de los 25 años). Se las conoce como diabetes de comienzo en la madurez (MODY) y se caracterizan por un deterioro en la secreción de insulina con un defecto mínimo o nulo en la acción insulínica. Se heredan en forma autosómica dominante. Hasta la fecha, se han identificado anomalías en 6 loci genéticos en diferentes cromosomas. Aunque su prevalencia es poco conocida, estudios realizados en población francesa y española sugieren que la forma más común es el MODY tipo 2 (63%), caracterizado por presentar mutaciones en el gen de la glucocinasa^{22, 23}.

4.2. *Defectos genéticos en la acción de la insulina*. Las anomalías metabólicas asociadas a las mutaciones del receptor de la insulina pueden variar desde la hiperinsulinemia, la hiperglucemia leve hasta la diabetes grave. Algunas personas con estas mutaciones pueden presentar acantosis nigricans. Las mujeres pueden virilizarse y tener agrandamiento quístico de los ovarios. En el pasado, este síndrome se denominaba resistencia a la insulina de tipo A²⁴. El leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall son dos síndromes pediátricos que tienen mutaciones en el gen receptor de la insulina con la consecuente alteración de la función del receptor insulínico y resistencia extrema a la insulina²⁵.

4.3. *Enfermedades del páncreas exocrino.* Cualquier proceso que dañe difusamente el páncreas puede causar diabetes. Los procesos adquiridos incluyen la pancreatitis, el trauma, la infección, la pancreatectomía y el carcinoma de páncreas²⁶. Con la excepción del daño causado por el cáncer, para que se produzca diabetes el daño pancreático debe ser extenso; los adenocarcinomas que comprometen sólo una pequeña parte del páncreas se han asociado con diabetes. Esto implica un mecanismo que no es la simple reducción en la masa de células β ²⁶.

Si son suficientemente extensas, la fibrosis quística y la hemocromatosis también dañan las células y afectan la secreción de insulina.

4.4. *Endocrinopatías.* Varias hormonas (por ej., la hormona del crecimiento, el cortisol, el glucagón, la epinefrina) antagonizan la acción de la insulina. Las cantidades excesivas de estas hormonas pueden causar diabetes¹⁶. En general, esto ocurre en individuos con defectos preexistentes de la secreción de insulina; pero cuando el exceso hormonal se ha normalizado, la hiperglucemia se resuelve normalmente. La hipopotasemia inducida por el somatostinoma²⁷ y el aldosteronoma²⁸ puede causar diabetes, por la inhibición de la secreción de insulina. En general, la hiperglucemia se resuelve después de lograr la supresión del tumor.

4.5. *Diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas.* Muchos medicamentos (glucocorticoides, antidepresivos, tiacidas, ácido nicotínico,...) pueden afectar la secreción de insulina y no causan diabetes por sí mismos, sino que pueden desencadenar la diabetes en individuos con cierta resistencia a la insulina previa^{29, 30}. Afortunadamente, tales reacciones son poco frecuentes.

4.6. *Infecciones.* Ciertos virus han sido asociados a la destrucción de las células β . Los pacientes con rubéola congénita pueden desarrollar diabetes, aunque la mayoría de estos pacientes tienen marcadores genéticos e inmunológicos característicos de la diabetes tipo 1³¹.

Por otra parte, los virus coxsackie B, citomegalovirus, adenovirus y de la parotiditis han sido implicados en la inducción de ciertos casos de diabetes.

4.7. Formas poco comunes de la diabetes mediada por inmunidad. En esta categoría podemos destacar el síndrome del hombre rígido (también conocido como síndrome de Moersch-Woltman); enfermedad autoinmune del sistema nervioso central caracterizado por la rigidez de los músculos axiales con espasmos dolorosos³². Los pacientes suelen tener títulos elevados de anticuerpos antiglutamato decarboxilasa (GAD), y aproximadamente un tercio desarrolla diabetes.

Los anticuerpos anti-receptores de insulina ocasionalmente se encuentran en los pacientes con lupus eritematoso sistémico³³ y otras enfermedades autoinmunes.

4.8. Otros síndromes genéticos a veces asociados a la diabetes. Muchos síndromes genéticos se acompañan de una mayor incidencia de diabetes, como las anomalías cromosómicas del síndrome de Down, el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Turner. El síndrome de Wolfram es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por diabetes con deficiencia de insulina y ausencia de células β en la autopsia³⁴. El acrónimo DIDMOAD, con el que también se conoce a dicho síndrome, corresponde a las iniciales en inglés de sus componentes principales: diabetes insípida (DI), diabetes mellitus (DM), atrofia óptica (OA) y sordera (D). Ocasionalmente se suman alteraciones del tracto urinario y sistema nervioso. Algunos autores han sugerido la denominación DIDMOADUA, dada la alta frecuencia de las alteraciones urinarias³⁵.

2.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

Durante décadas, el diagnóstico de la diabetes se ha hecho sobre la base de la glucosa, ya sea la Glucosa en Ayunas (GA) o la Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) de 75 gramos. En 1997, el primer Comité de Expertos sobre el Diagnóstico y Clasificación de la DM revisó los criterios de diagnóstico, usando la asociación observada entre la GA y la presencia de retinopatía, como factor clave para identificar el umbral de la glucosa. El Comité examinó los datos de tres estudios epidemiológicos transversales que evaluaron la retinopatía mediante fotografías del fondo de ojo o la oftalmoscopia directa y la GA, la glucemia 2 horas posprandrial y la hemoglobina glicada (Hb1Ac)³⁶. Estos estudios demostraron que la glucemia por debajo de la cual había una baja prevalencia de retinopatía y sobre la cual dicha prevalencia era mayor mostraban un aspecto lineal. Los decilos de las 3 medidas en que la retinopatía comenzó a aumentar son los mismos para cada medida dentro de cada población. Por otra parte, los valores de glucemia por encima de los cuales se observa un aumento de la retinopatía fueron similares entre las poblaciones. Estos análisis ayudaron a informar a un punto corte de diagnóstico de la GA nuevo, ≥ 126 mg/dl, y confirmó el valor diagnóstico de la glucemia posprandrial a las 2 horas ≥ 200 mg/dl.

La Hb1Ac es un indicador ampliamente utilizado de glucemia crónica, reflejando la glucemia promedio de los 2-3 últimos meses. La prueba representa un papel crítico en el manejo del paciente con diabetes³⁷, ya que se correlaciona bien con las complicaciones microvasculares y, en menor medida, con las macrovasculares; además, es ampliamente utilizada como biomarcador estándar del manejo adecuado de la glucemia. Los Comités de Expertos anteriores no recomendaban el uso de Hb1Ac para el diagnóstico de la DM, en parte debido a la falta de estandarización de la prueba. Sin embargo, los ensayos de Hb1Ac están actualmente muy estandarizados de modo que sus resultados pueden ser uniformemente aplicados tanto en el tiempo como en todas las poblaciones.

En su informe reciente, el *International Expert Committee*, después de una extensa revisión de la evidencia establecida y de la recientemente aparecida, recomendó el uso de la Hb1Ac para el diagnóstico de DM, con un umbral $\geq 6,5\%$, decisión aceptada por la ADA (American Diabetes Association) ³⁸. La prueba diagnóstica debe realizarse usando un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado ó definido por el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

La Hb1Ac presenta varias ventajas sobre la GA, incluyendo una mayor comodidad, ya que no se requiere ayuno. La evidencia muestra una mayor estabilidad preanalítica y menor variabilidad diaria durante los periodos en los que la persona está bajo la acción del estrés y la enfermedad. Estas ventajas, sin embargo, están contrarrestadas por el mayor costo, la disponibilidad limitada de la prueba en ciertas regiones del mundo en desarrollo, y la incompleta correlación entre la Hb1Ac y la glucosa promedio en algunos pacientes.

Por otra parte, la Hb1Ac puede ser engañosa en los pacientes con ciertas formas de anemia y hemoglobinopatías, quienes también pueden tener características étnicas o geográficas particulares^{39, 40}. Para los pacientes con hemoglobinopatías con eritropoyesis normal, como la anemia de células falciformes, se debe utilizar una prueba de Hb1Ac sin interferencia de hemoglobinas anormales. En el caso de un recambio anormal de eritrocitos como en las anemias hemolíticas y ferropénicas, el diagnóstico de DM debe emplear exclusivamente los criterios basados en la glucemia.

Así como hay menos concordancias entre la GA y la glucemia 2 horas posprandial, no hay plena concordancia entre la Hb1Ac y la glucosa. El análisis de los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) indican que, teniendo en cuenta el cribado universal de los no diagnosticados, el punto de corte de Hb1Ac $\geq 6,5\%$ identifica un tercio menos de los casos de DM no diagnosticada que un punto de corte de GA ≥ 126 mg/dl⁴¹. Sin embargo, en la

práctica, una gran parte de la población con DM tipo 2 sigue ignorante de su condición, por lo tanto, es concebible que la menor sensibilidad de la Hb1Ac, con el punto de corte designado, sea compensada por la mayor practicidad de la prueba.

Como en la mayoría de las pruebas de diagnóstico, un resultado que diagnostica diabetes debe ser repetido, con el fin de descartar un error de laboratorio, a menos que el diagnóstico sea claro en el terreno clínico. Para la confirmación, es preferible repetir la misma prueba, ya que habrá una mayor probabilidad de concurrencia.

2.2.1. Criterios actuales para el diagnóstico de diabetes

Para el diagnóstico de la DM se pueden utilizar cualquiera de los siguientes criterios¹³:

- HbA1c \geq 6.5%. La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) certificado y estandarizado para el Diabetes Control and Complications (DCCT).
- Glucemia en ayunas (GA) \geq 126 mg/dl. El ayuno se define como la no ingesta calórica durante por lo menos 8 horas.
- Glucemia 2 horas posprandial (GP) \geq 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe ser realizada según las indicaciones de la OMS, con una carga de hidratos de carbono equivalente a 75 gramos de glucosa disuelta en agua.
- Glucemia al azar \geq 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.

- En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado debe ser confirmado por repetición de la prueba.

Para el diagnóstico en el paciente asintomático es esencial tener, al menos, un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en la tabla 2 y 3. Si el nuevo resultado no logra confirmar la presencia de DM, se recomienda realizar controles periódicos adicionales hasta que se aclare la situación. Se deben tener en cuenta factores adicionales como la edad, presencia de obesidad, historia familiar y otras enfermedades concurrentes antes de tomar una decisión diagnóstica y terapéutica.

Tabla 2: Criterios para el diagnóstico de DM, utilizando diferentes muestras de sangre

	Glicemia en ayunas (mg/dl)	Prueba de tolerancia oral a la glucosa (mg/dl)
Plasma o suero venoso ⁽¹⁾	≥ 126	≥ 200
Sangre total venosa	≥ 110	≥ 180
Plasma capilar	≥ 126	≥ 220
Sangre total capilar	≥ 110	≥ 200

(1) El plasma o suero debe separarse mediante centrifugación tan pronto se extraiga la muestra de sangre, para evitar la glicólisis que puede originar una subestimación de la glucemia real del paciente. Si esto no es posible, la muestra debe ser conservada entre 0° y 4°C hasta la separación del plasma o suero.

Tabla 3: Criterios para el diagnóstico de trastornos de la regulación de la glucosa utilizando plasma o suero venoso⁽¹⁾

	Glicemia en ayunas (mg/dl)	Prueba de tolerancia oral a la glucosa (mg/dl)
Resultado NORMAL:	< 100	< 140
Glicemia en ayuno alterada	100 - 125	No aplica
Intolerancia a la glucosa	No aplica	140 - 199
Sangre total capilar	≥ 110	≥ 200

(1) El plasma o suero debe separarse mediante centrifugación tan pronto se extraiga la muestra de sangre, para evitar la glicólisis que puede originar una subestimación de la glucemia real del paciente. Si esto no es posible, la muestra debe ser conservada entre 0° y 4°C hasta la separación del plasma o suero.

La glucemia en ayunas (GA) es la prueba más sencilla para el despistaje de DM en personas asintomáticas que por algún motivo acuden a un servicio sanitario, sin embargo, el estándar de oro para el diagnóstico en estudios poblacionales sigue siendo la PTOG.

2.2.2. Despistaje de diabetes en pacientes asintomáticos

El despistaje para detectar DM tipo 2 y evaluar el riesgo de futura diabetes en personas asintomáticas debe ser considerado en adultos de cualquier edad con sobrepeso u obesidad (Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 25 Kg/m²) quienes presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo adicionales para diabetes¹³:

- Inactividad física.
- Familiares en primer grado o segundo grado con diabetes.
- Raza ó grupo étnico de alto riesgo (afroamericano, latino, nativo americano, asiático americano, polinesio).
- Antecedentes obstétricos de diabetes gestacional y/o hijos cuyo peso al nacer superaron los 4 kg.
- Hipertensión arterial (presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg o esté en tratamiento antihipertensivo).
- Niveles de HDL-colesterol < 35 mg/dl y/o niveles de triglicéridos > 250 mg/dl.
- Mujeres con Síndrome de Ovarios Polisquísticos (SOP).
- Una Hb1Ac $\geq 5,7\%$, alteración de la GA o alteración de la PTOG en estudios previos.
- Otra condición clínica asociada a insulinoresistencia (obesidad severa, acantosis nigricans, etc).
- Historia de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica: angina de pecho, infarto miocárdico, etc).

En ausencia de los criterios anteriores, el despistaje de diabetes debe comenzar a los 45 años.

Si las pruebas son normales, éstas deben repetirse al menos con intervalos de 3 años, con consideración de hacerlas más frecuentes dependiendo de los resultados iniciales (aquellos con prediabetes deben ser evaluados anualmente) y del estatus de riesgo.

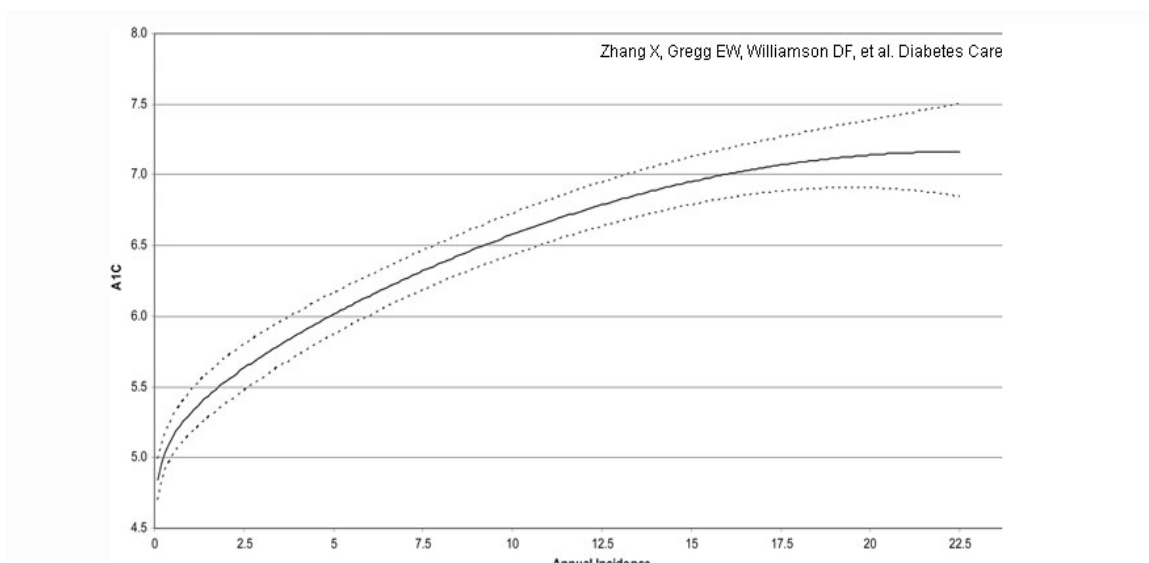
El término “Pre-Diabetes” se ha revivido para catalogar a las personas que no reúnen los criterios para el diagnóstico de diabetes, pero cuyos resultados no son normales en las pruebas diagnósticas. La prediabetes se diagnostica cuando los niveles de glucosa en ayunas están entre 100 y 125 mg/dl. Estos niveles de glucosa están por encima de lo normal, pero no lo suficientemente altos para definirse como diabetes^{42, 43}.

La condición prediabética más reconocida es la intolerancia a la glucosa (ITG) que se diagnostica mediante una PTOG. La prediabetes se diagnostica cuando la glucosa en la sangre se encuentra entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas de la PTOG. Las personas con ITG tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes, cuya magnitud depende de las características étnicas y ambientales de la población. Este riesgo puede ser reducido hasta en un 50% con intervenciones dirigidas^{44, 45, 46} a cambiar el estilo de vida y hasta en un 62% con medicamentos⁴⁷, por lo cual, es de gran importancia la identificación de estos individuos para involucrarlos en programas de prevención primaria de DM.

De la misma manera que con las mediciones de glucosa, varios estudios prospectivos que utilizaron la Hb1Ac para predecir la progresión de DM, han demostrado una fuerte y continua asociación entre los niveles de Hb1Ac y la diabetes subsecuente.

En una revisión sistemática de 44.203 individuos de 16 cohortes con un intervalo de seguimiento promedio de 5,6 años (rango entre 2,8 y 12 años), aquellos con una Hb1Ac entre 5,5 y 6,0% tuvieron un riesgo sustancialmente incrementado de diabetes, con una incidencia en 5 años entre 9-25%. Un rango de Hb1Ac entre 6,0 y 6,5% tuvo un riesgo a 5 años de desarrollar diabetes entre 25-50% y un riesgo relativo 20 veces más alto, comparado con un nivel de Hb1Ac de 5,0%⁴⁸.

Figura 1: Hb1Ac modelada como una función de la incidencia anual (las líneas punteadas representan el 95% del intervalo de confianza).



En un estudio basado en la comunidad de adultos blancos y negros sin diabetes, la Hb1Ac basal fue una predictora más fuerte de diabetes y eventos cardiovasculares que la glucemia en ayunas⁴⁹.

Por lo tanto, es razonable considerar un rango de Hb1Ac entre 5,7% a 6,4% para identificar a los individuos con alto riesgo de diabetes futura, un estado que puede ser llamado prediabetes. De la misma forma que los individuos con alteración de la GA y de la PTOG, los individuos una Hb1Ac entre 5,7 y 6,4% deben ser informados de su riesgo incrementado de diabetes, así como de enfermedad cardiovascular y aconsejados acerca de estrategias efectivas para bajar dichos riesgos.

En la actualidad también se reconoce la alteración de la glucemia en ayunas (AGA) como otra condición prediabética. Para algunas organizaciones como la ADA, los nuevos criterios para diagnosticar AGA (tabla 3) tienen la sensibilidad y la especificidad suficientes para incluir también a las personas con ITG, por lo que la PTOG se hace innecesaria. Sin embargo, la OMS y la Federación Internacional de Diabetes (FID) recomiendan que toda persona con AGA se le practique una PTOG, debido a que los pacientes con ITG probablemente se encuentran en una

etapa más avanzada de prediabetes, tienen un mayor riesgo cardiovascular y constituyen un grupo en el que se puede prevenir o retardar la aparición de la diabetes con base en la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados¹.

La presencia de AGA e ITG confieren a la persona un mayor riesgo de desarrollar diabetes. Ambos junto con la DM forman parte del Síndrome Metabólico (SM), y la presencia de diabetes incrementa significativamente el riesgo cardiovascular de estos individuos. De la misma forma, la presencia del SM en personas con diabetes, también aumenta significativamente su riesgo cardiovascular⁵⁰.

2.3. PREVALENCIA DE DIABETES Y SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA

La diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Sus proporciones son ya epidémicas en la mayor parte del mundo; se estima que actualmente existen 246 millones de personas afectadas en todo el planeta, una cifra que puede llegar a 380 millones en el año 2025 si se cumplen las últimas predicciones⁵¹.

Los costes derivados del tratamiento y prevención de la diabetes se convierten en una de las principales partidas presupuestarias que deben asumir las sanidades públicas. Por ello, conocer la prevalencia de DM tipo 2 es de importancia capital tanto para determinar el estado de salud de la población, como para la planificación de los recursos destinados a su atención y prevención.

A todo esto hay que añadirle el preocupante incremento en algunos países, cada vez más llamativo, de casos de DM tipo 2 en niños y adolescentes^{52, 53, 54}.

Los estudios de prevalencia de DM tipo 2 pueden verse influidos por diferentes factores, como el tipo de población estudiada, consideración de diabetes conocida y/o desconocida y criterios diagnósticos empleados⁵⁵. Se asume como norma general el hecho de que por cada caso conocido de DM tipo 2 existe otro pendiente de diagnosticar.

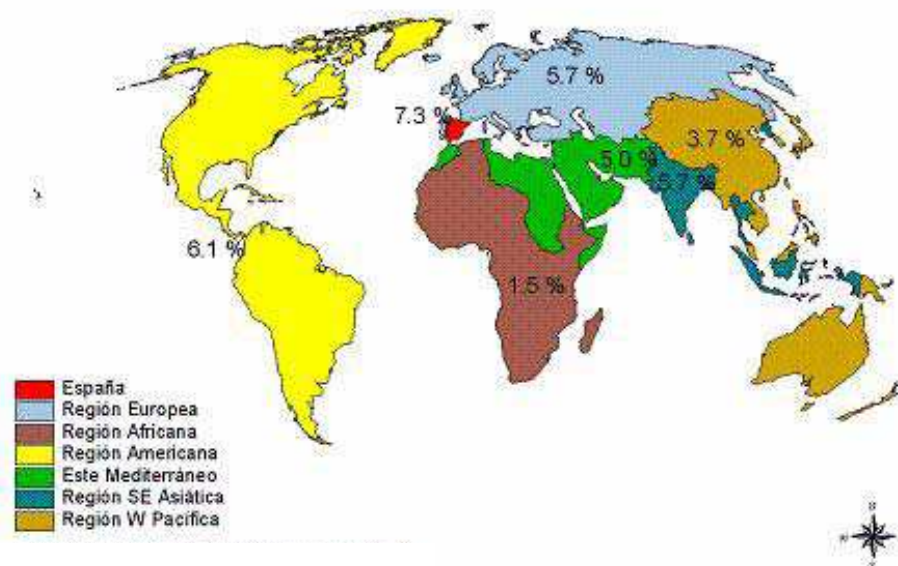
La DM tipo 2 es la forma más frecuente de la enfermedad, generalmente asintomática en los primeros estadios, pudiendo permanecer sin diagnosticar durante muchos años. A los 65 años el 18,7% de la población tiene diabetes y el 50% de ellos no está diagnosticado^{56, 57}.

Tradicionalmente, como aproximación a la prevalencia de DM tipo 2 en España, se han utilizado encuestas, registros médicos o estimaciones basadas en el consumo de fármacos. Sin embargo, estos métodos subestiman la dimensión real del problema al incluir sólo los casos de diabetes conocida. Más reales son las estimaciones basadas en estudios poblacionales con realización de SOG a muestras seleccionadas de dicha población⁵¹.

Según estudios previos en España, la diabetes conocida se sitúa alrededor del 4%. Al considerar la diabetes ignorada, esta cifra supera el 6%, y con los criterios establecidos actualmente por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la prevalencia llega hasta 8-9% de la población total^{58, 59, 60}.

Las estimaciones realizadas en España por la OMS indican un incremento de un 38% en el número de pacientes con DM tipo 2, llegando 3.8 millones en el año 2025^{51, 61}.

Figura 2. Estimación mundial de la prevalencia de DM en el año 2030 (incluye estimación en España).



Según datos publicados del *Estudio Di@bet*⁵¹, considerado como el mejor estudio epidemiológico realizado en nuestro país hasta la fecha, los datos superan los peores presagios, ya que demuestran que el 13,8% de los españoles mayores de 18 años tiene DM tipo 2, lo que equivale a más de 5,3 millones de españoles. De ellos, casi 3 millones ya estaban diagnosticados, pero 2,3 millones, el 43% del total, desconocían que padecían la enfermedad.

El trabajo también estudia las diferencias en el número de afectados según edad y sexo. Entre los 61 y los 75 años, el 29,8% de las mujeres y el 42,4% de los varones presentan DM tipo 2,

porcentajes que ascienden al 41,3% de los mujeres y el 37,4% de los varones de más de 75 años.

Es muy importante destacar la gran proporción de personas que desconocen que presentan DM. El retraso en descubrirla implica que cuando se diagnóstica la enfermedad el 50% de pacientes presenta ya alguna complicación. Esto es grave si tenemos en cuenta que el tratamiento de las complicaciones es tanto más eficaz cuanto más precoz es el mismo, y que la diabetes afecta a órganos tan importantes como los riñones, la vista, el corazón o el sistema nervioso.

Este estudio⁵¹ también ha arrojado otros datos preocupantes: el 12,6% de la población, más de 4,8 millones de personas, tienen intolerancia a la glucosa o glucosa basal alterada, situaciones que se consideran prediabéticas, mientras que cerca de 11 millones de españoles son obesos, lo que equivale al 28,2% de la población. Es bien sabido que existe una estrecha relación entre obesidad y DM tipo 2.

Tabla 4: Datos globales de prevalencia (Estudio [di@bet.es](#))

	% Personas afectadas mayores de 18 años	Nº Personas afectadas mayores de 18 años
Diabetes Mellitus conocida	7,8	2.996.395
Diabetes Mellitus no conocida	6,0	2.304.919
Diabetes Mellitus total	13,8	5.301.314
Tolerancia anormal de la glucemia	9,2	3.534.210
Glucemia basal alterada	3,4	1.306.121
Obesidad (IMC>30kg/m2)	28,2	10.863.431

El estudio⁵¹ ha aportado también información sobre el grado de adherencia de los pacientes a los programas de salud. La educación sanitaria es una pieza importante en el tratamiento de la diabetes y de la obesidad, así como otras enfermedades crónicas.

A pesar de que los programas de educación sanitaria en las personas con diabetes persiguen que hagan ejercicio, que pierdan peso o que dejen de fumar, el estudio señala que la mayoría de personas con diabetes tipo 2 no modifican sus hábitos de salud en proporción diferente a las personas no diabéticas. Por ejemplo, la proporción de fumadores es similar que en la población no diabética con similar edad y sexo a pesar de que los programas de educación incluyen el dejar de fumar. A pesar de que la obesidad es mayor en las personas con diabetes, la proporción de personas que no manifiestan preocupación por su sobrepeso es similar a los no diabéticos. Asimismo, a pesar de que el ejercicio físico forma parte de la educación sanitaria, las personas con diabetes hacen ejercicio con menos frecuencia.

Evidentemente, esta situación es preocupante. Además de la carga personal que supone la diabetes para el paciente que la padece, no podemos olvidar la repercusión económica y de sobrecarga para el sistema asistencial. A diferencia de otras enfermedades en las que una intervención ofrece resultados más dudosos, hay estudios que avalan la importancia de una terapia intensiva desde el comienzo de la enfermedad y, aún mejor, cuando se interviene en la fase prediabética, especialmente cambiando los hábitos de los grupos de riesgo.

Epidemiología del riesgo cardiovascular en la diabetes

La Enfermedad Cardiovascular (ECV), que incluye la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, constituye la principal causa de mortalidad en individuos con diabetes⁶².

Se han llevado a cabo múltiples estudios que han puesto de manifiesto un aumento de la incidencia y prevalencia de cardiopatía coronaria en pacientes con diabetes mellitus. En parte este hecho está justificado por una mayor carga de factores de riesgo cardiovascular, entre los que se incluyen la hipertensión arterial, dislipemia y obesidad. Además, en el paciente diabético se produce un trastorno del sistema de la coagulación ^{63, 64} con aumento del

Inhibidor 1 del Activador del Plasminógeno (PAI-1)⁶⁵ y del fibrinogéno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial^{66, 67}, inflamación crónica, albuminuria y trastorno de la reactividad vascular mediada por el óxido nítrico.

Estos múltiples factores de riesgo, junto con la hiperglucemia, implican un aumento de 2-4 veces el riesgo de cardiopatía coronaria y de la mortalidad de origen cardiológico en comparación con controles no diabéticos de edad y sexo similares⁶⁸. Este exceso de mortalidad es más elevado en mujeres (4-5 veces) que en varones (2-3 veces) ^{68, 69}.

El 80% de todas las muertes relacionadas con la DM es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad⁷⁰, siendo la enfermedad vascular diabética la responsable del incremento de 2 a 4 veces la incidencia de enfermedad coronaria isquémica e infarto agudo de miocardio, así como del aumento del riesgo de fallo cardíaco (de 2 a 8 veces) en comparación con pacientes no DM. Además esta mortalidad es más prematura.

En los países industrializados una tercera parte de la población general no diabética fallece por enfermedad cardiovascular aterosclerótica, proporción que asciende al 80% entre los pacientes con DM y en particular de DM tipo 2⁷⁰. Esta elevada tasa de mortalidad corresponde en un 75% a cardiopatía coronaria y el 25% restante a enfermedad cerebrovascular y vascular periférica. Además, más de las tres cuartas partes de los ingresos hospitalarios en los pacientes diabéticos se deben a manifestaciones clínicas de las complicaciones cardiovasculares.

Los conocimientos actuales sobre la relación entre la DM y el riesgo de sufrir ECV se iniciaron en 1948 con el estudio Framingham, y sus principales hallazgos han sido posteriormente corroborados por otros muchos estudios epidemiológicos.

El estudio que ha tenido mayor impacto es el de Haffner *et al*⁷¹., en el que se comparó la incidencia de infarto mortal y no mortal a los largo de siete años en 1373 individuos no diabéticos y en 1059 diabéticos, en ambos grupos con individuos con y sin infarto agudo de

miocardio (IAM) previo, los diabéticos sin infarto previo tenían riesgo de sufrir un IAM similar al de los no diabéticos con IAM previo. Estos hallazgos concuerdan con el del estudio OASIS⁷² (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), también prospectivo, con seis cohortes de diferentes países con un total de 8013 individuos y un seguimiento de dos años. La conclusión principal fue que los diabéticos sin enfermedad cardiovascular tenían la misma morbimortalidad que los no diabéticos con enfermedad coronaria, definida en estos últimos por un ingreso por angina inestable o por un infarto sin onda Q.

Se puede afirmar que el estudio de Haffner *et al*⁷¹, es uno de los de mayor impacto y en él se ha basado el Panel III del National Cholesterol Education Program y la ADA para equiparar la DM a la situación de equivalente coronario^{1, 2, 73}.

2.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA VASCULOPATÍA DIABÉTICA

2.4.1. Biología del adipocito e inflamación

El reconocimiento de la implicación de la inflamación en la patogenia de la diabetes y del síndrome metabólico (SM), va en aumento⁷⁴.

En la DM tipo 2, los mediadores inflamatorios segregados por el tejido adiposo participan probablemente en la patogenia de las complicaciones cardiovasculares de esta enfermedad. El adipocito, considerado durante mucho tiempo como un depósito de almacenamiento de los triglicéridos (TG), puede en realidad generar cantidades considerables de mediadores proinflamatorios como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α)⁷⁴. El FNT- α puede provocar resistencia a la insulina y vincular de este modo la adiposidad con la diabetes. El FNT- α y las citocinas proinflamatorias aliadas derivadas del adipocito pueden activar las células musculares lisas y endoteliales vasculares con disfunción vascular. De esta manera, los productos del adipocito pueden promover directamente la disfunción vascular y acelerar la aterogenia.

Los adipocitos también pueden elaborar moléculas quimiotácticas como la proteína quimiotáctica de los monocitos que puede atraer a los leucocitos inflamatorios a entrar en el tejido adiposo⁷⁵. Una vez presentes, estos fagocitos “profesionales” pueden amplificar la producción de mediadores proinflamatorios y perpetuar el ciclo inflamatorio relacionado con la resistencia a la insulina y con las complicaciones vasculares de la DM. Algunos indicios hacen sospechar que el tejido adiposo visceral está implicado en la perpetuación de las vías proinflamatorias mediante la producción de más mediadores en proporción que el tejido adiposo subcutáneo⁷⁶. La circunferencia de la cintura y la adiposidad visceral, determinadas con técnicas de imagen, se correlacionan con la concentración de proteína C reactiva (PCR), lo que indica una relación entre carga inflamatoria y obesidad central. Además, la liposucción,

que elimina los depósitos grasos subcutáneos pero no los viscerales, no baja la concentración de PCR, mientras que la pérdida de peso por restricción del consumo de calorías o aumento de la actividad física sí disminuye la concentración de este marcador inflamatorio. Así, igual que otros muchos factores de riesgo de aterosclerosis, la adiposidad puede promover la inflamación y potenciar la vasculopatía asociada a la diabetes y a sus complicaciones⁷⁶.

2.4.2. Disfunción vascular y metabólica en la diabetes

La diabetes se asocia a alteraciones metabólicas, como hiperglucemia, dislipemia y resistencia a la insulina, que alteran la función arterial normal y condiciona que las arterias sean susceptibles a la aterosclerosis. Altera de forma específica la función del endotelio vascular, las células musculares lisas y las plaquetas, de forma que se facilita la aterogenia. La diabetes altera la función vasodilatadora de las células endoteliales y reduce la disponibilidad de óxido nítrico (NO) ⁷⁷. Además, cada uno de los trastornos metabólicos básicos en la diabetes, como la hiperglucemia, el aumento de la concentración de ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina, pueden reducir por sí mismos la disponibilidad del NO y atenuar la función endotelial⁷⁸. La disfunción endotelial afecta también a los descendientes adultos sanos de los progenitores con DM tipo 2, lo que hace pensar también en un trastorno hereditario⁷⁹.

La hiperglucemia reduce la producción de NO por la NO sintasa endotelial (eNOS), y aumenta su degradación a través de la degeneración de especies reactivas del oxígeno (ERO). La hiperglucemia determina la producción de estas ERO en las células vasculares a través de fuentes enzimáticas (proteína cinasa c [PKC] y NADPH oxidasas) y no enzimáticas de estrés oxidativo (formación de productos finales de la glicación avanzada [PFGA] ⁸⁰. Al agravarse el estrés oxidativo, el cofactor eNOS tetrahidrobiopterina se oxida y desacopla la eNOS, lo que origina que esta enzima origine anión superóxido en lugar de NO⁸¹. El anión superóxido atrapa NO en una reacción limitada por la difusión para producir peroxinitrito. El peroxinitrito inhibe la prostaciclina sintasa y la actividad del factor hiperpolarizante dependiente del endotelio.

Igual que la hiperglucemia, los ácidos grasos libres activan las fuentes de oxidación enzimática intracelulares, dando lugar a un incremento similar del anión superóxido^{81, 82}.

El exceso de tejido adiposo que se suele asociar a la DM tipo 2 suele liberar un exceso de ácidos grasos. La menor captación por el músculo esquelético de estos ácidos grasos libres aumenta todavía más sus niveles plasmáticos⁸³. El aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres se asocia a un efecto deletéreo a varios niveles. En las personas sanas, la infusión de ácidos grasos libres altera la función endotelial y la co-infusión de un antioxidante la recupera⁸⁴. Los ácidos grasos libres también disminuyen la biodisponibilidad de la prostaciclina al inhibir la prostaciclina sintetasa. Además, los ácidos grasos libres interfieren con las vías de transmisión de señales intracelulares para determinar resistencia a la insulina, no sólo muscular y visceral, sino también vascular⁸⁵.

El incremento de los ácidos grasos libres y la hiperglucemia observados en la DM aumenta la concentración en las células del metabolito diacilglicerol⁸⁶. Este metabolito es un activador clásico de una familia de enzimas, que se denominan PKC y que realizan funciones reguladoras esenciales al fosforilar proteínas importantes para el control metabólico. Varios han sido los trabajos que han implicado la activación de la familia de la PKC en las complicaciones cardiovasculares de la diabetes⁸¹.

La activación de PKC puede inhibir la expresión de eNOS, aumentar la expresión del gen del factor tisular inducida por citocinas y la actividad procoagulante en las células endoteliales humanas, y aumentar la producción de citocinas proinflamatorias, la proliferación de las células de la pared vascular y la producción de macromoléculas de la matriz extracelular, que se acumulan durante la formación de la placa aterosclerótica⁸¹. Evidencias *in vivo* apoyan el papel de la activación de PKC en la patogenia de varios aspectos de la disfunción vascular *in vivo*. La administración selectiva de un inhibidor de PKC- β a ratas diabéticas mejora el flujo

sanguíneo retiniano y evita las alteraciones de la función endotelial en los seres humanos expuestos a hiperglucemia⁸⁷⁻⁸⁹.

Aunque típicamente se asocia a alteraciones de la captación de glucosa por el músculo esquelético, muchos tejidos de los pacientes diabéticos muestran resistencia a la insulina, como las células adiposas, hepáticas y endoteliales⁷⁸.

La resistencia endotelial a la insulina altera el patrón de activación de las vías de transmisión de señales intracelulares, favoreciendo la estimulación de las cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP) sobre la cinasa de fosfatidilinositol. Esta activación preferente de la vía de MAP cinasas reduce la producción de NO, aumenta la producción de endotelina, estimula la transcripción de genes proinflamatorios y aumenta la tendencia a la coagulación⁹⁰. La mejoría farmacológica de la sensibilidad a la insulina reduce la producción de citocinas y la activación del factor de transcripción inflamatorio, y aumenta la biodisponibilidad del óxido nítrico^{91, 92}.

Estudios recientes han identificado un mecanismo posible que media en las alteraciones de la función vasodilatadora dependiente del endotelio. Un inhibidor endógeno competitivo de la NO sintasa, que se denomina dimetilarginina asimétrica (ADMA), aumenta de forma directa con la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos y con el control de la glucemia en diabéticos⁹³, mejorando el control glucémico⁹⁴.

La acumulación de ADMA se puede producir por la inhibición de su catabolismo por reducción de la actividad de la enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolasa. Otros estudios han sugerido que la disregulación de esta enzima puede incrementar la concentración de ADMA en diabéticos⁹⁵. Estos hallazgos aportan otra vía molecular posible para las alteraciones de la función vascular en la diabetes.

La diabetes también altera la función vascular mediante la glicación no enzimática de macromoléculas. En situaciones de hiperglucemia y aumento del estrés oxidativo, muchas

proteínas e incluso lípidos sufren una glicación no enzimática. Por ejemplo la hemoglobina 1Ac (Hb1Ac), que es la forma glicada de la hemoglobina, sirviendo al clínico como medida integrada de la hiperglucemia. Las proteínas glicadas pueden formar estructuras que se conocen como productos finales de la glicación avanzada (PFGA), que determinan que la macromolécula adopte un tono pardo, similar al del azúcar tostado. Numerosos estudios químicos han demostrado la estructura de los PFGA. Los PFGA se acumulan en la pared del vaso y participan en la patobiología de las complicaciones de la DM, sobre todo en la vasculopatía acelerada característica de este trastorno⁹⁶.

La presencia de formas glicadas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pueden originar una respuesta inmunitaria y contribuir a la enfermedad macrovascular. En los pacientes con DM, se produce un incremento de las apoproteínas de la LDL modificadas por PFGA y de lípidos unidos a LDL comparados con los pacientes no DM⁹⁷.

Las células muestran en su superficie varios receptores para los PFGA que median sus efectos biológicos. La exposición a las proteínas modificadas por los PFGA puede determinar la producción de citocinas inflamatorias en las células vasculares, condicionando una alteración de la función vasodilatadora dependiente de las células endoteliales y un aumento de la expresión endotelial de varias moléculas de adhesión leucocitaria que participan en la aterogenia *in vivo*⁹⁸.

En el ser humano, el aumento de producción de PFGA se asocia a menos biodisponibilidad de NO mediante deterioro de la transcripción y actividad del eNOS, producción de radicales libres derivados del oxígeno y activación del factor nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$), potenciándose así la coagulación en la pared vascular mediante atenuación de la actividad trombosmodulina⁹⁸.

Un receptor bien definido de PFGA es el RPFGA⁹⁹. Varios estudios apoyan una intervención funcional de este RPFGA en el desarrollo de la aterosclerosis experimental. Los ratones que carecen del gen de la apolipoproteína E son susceptibles a la aterosclerosis. La administración

de un fragmento de anticuerpo que neutralice el RPFGA reduce la aterosclerosis en estos ratones mutantes. Este efecto beneficioso sobre el desarrollo de la lesión aterosclerótica no depende de cambios en el perfil de la glucemia o las lipoproteínas en la sangre¹⁰⁰, lo que confirma el papel del RPFGA en la aterogenia.

La DM aumenta la inflamación vascular a través de reducciones del NO; aumento del estrés oxidativo, incremento de la producción de PFGA y activación de su receptor y resistencia a la insulina por un mecanismo mediado por la activación y traslocación nuclear de factores de transcripción intracelulares, el factor nuclear NF- κ B y la proteína activadora 1 (AP-1). Estos factores determinan la expresión de los genes responsables de la producción de quimiocinas, citocinas, moléculas de adhesión leucocitaria y mediadores pronflamatorios, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)⁹⁹.

La DM agrava todavía más la progresión de la placa al determinar que las células endoteliales produzcan citocinas que reducen la producción de colágeno por las células musculares lisas vasculares el tiempo que aumentan la producción por parte de las células endoteliales de metaloproteinasas de la matriz y factor tisular¹⁰¹. Estos cambios pueden reducir la estabilidad de la cubierta fibrosa de la placa de aterosclerosis, aumentando el riesgo y la gravedad de la rotura de la misma.

Numerosos estudios clínicos y básicos indican un mayor grado de estrés oxidativo en la diabetes¹⁰². Las especies reactivas de oxígeno pueden aumentar la formación de especies reactivas de carbonilo. Estas especies reactivas de carbonilo pueden tener su origen en las proteínas y los lípidos. Uno de los productos de las reacciones entre las proteínas y las especies reactivas de oxígeno y carbonilo son los PFGA, que se han comentado anteriormente. Existen pocas dudas actualmente de que los productos de la glicosilación se acumulan en los diabéticos.

La diabetes altera la función del músculo liso vascular y aumenta la producción de vasoconstrictores mediados, incluida la endotelina 1 que produce crecimiento del músculo liso vascular e inflamación. Las concentraciones de otros mediadores aterogénicos, incluidos la angiotensina II y los prostanoïdes vasoconstrictores, también aumentan en los diabéticos¹⁰³.

Los enfermos con DM tipo 2 sufren una alteración de la vasodilatación, que posiblemente refleje una alteración en la transducción de señales de NO⁷⁷. Además los diabéticos muestran una vasoconstricción atenuada en la respuesta a la endotelina 1 y la angiotensina¹⁰⁴. La diabetes puede alterar la distribución subcelular de calcio en las células musculares lisas¹⁰⁵, lo que se traduce en un aumento de la vasoconstricción como respuesta a la adrenalina y fenilefrina. Sin embargo, la mayor parte de los diabéticos muestra alteraciones del sistema nervioso autónomo periférico en el momento del diagnóstico, y los lechos vasculares regulados por estos nervios tienen una menor resistencia arterial¹⁰³.

Igual que sucede en las células endoteliales, la diabetes activa los mecanismos aterogénicos en las células musculares lisas vasculares, incrementando la emigración de las mismas hacia la lesión aterosclerótica. En las lesiones evolucionadas de aterosclerosis existen menos células musculares lisas en los diabéticos que en los no diabéticos, posiblemente como consecuencia de la menor resistencia de la cápsula fibrosa, con el consiguiente aumento de rotura y trombosis luminal¹⁰⁶.

En la diabetes se producen una serie de alteraciones de las plaquetas, que son paralelas a las encontradas en las células endoteliales e incluyen la activación de PKC, reducción de la producción de NO derivado de las plaquetas e incremento del estrés oxidativo¹⁰⁷. La DM altera la homeostasis del calcio en las plaquetas, lo que puede contribuir a una función plaquetaria alterada, dado que el calcio regula los cambios en la forma de las plaquetas, su secreción, agregación y la formación de tromboxano. Además, las plaquetas de los diabéticos muestran una expresión aumentada de las glucoproteínas de adherencia GPIb y GPIIb/IIIa¹⁰³. Los

pacientes con DM tipo 2 tienen menor antagonismo mediado por la insulina de la activación plaquetaria y mayor concentración de micropartículas plaquetarias protrombóticas. La DM tipo 2 y sus alteraciones metabólicas asociadas facilitan un desequilibrio entre los sistemas de coagulación y fibrinólisis, que estimula la formación y estabilidad de los coágulos. En la DM tipo 2 se produce un incremento de las concentraciones de inhibidor de activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), lo que altera la capacidad fibrinolítica en las lesiones ateroscleróticas¹¹⁰. Además también aumenta la expresión del factor tisular y de los factores de la coagulación plasmáticos, al tiempo que se reducen las concentraciones de anticoagulantes endógenos¹¹⁰. Estos trastornos pueden contribuir todos a la mayor susceptibilidad a las complicaciones trombóticas en la aterosclerosis.

2.5. DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CORONARIA

Aunque en esta revisión utilizaré el término diabetes mellitus (DM) de manera genérica, debo aclarar que la mayor parte de la evidencia obtenida en la investigación clínica que relaciona la incidencia de enfermedades cardiovasculares, su evolución, pronóstico y prevención con la DM se ha desarrollado en pacientes con DM tipo 2. Ésta aparece a una edad más avanzada que la DM tipo 1 y su prevalencia es mucho mayor, por lo que es la forma de diabetes más comúnmente valorada en el ámbito clínico cardiológico. Sin embargo, es importante reseñar que la mayoría de las recomendaciones realizadas para los pacientes con DM tipo 2 es aplicable a los pacientes con DM tipo 1.

La causa más común de muerte entre los europeos adultos con diabetes es la enfermedad coronaria. En diversos estudios se ha demostrado que este grupo tiene un riesgo 2 o 3 veces mayor que las personas sin diabetes¹¹¹.

En varios estudios se ha comparado la magnitud del riesgo de cardiopatía isquémica asociada con historia de DM tipo 2 o con la presencia de cardiopatía isquémica previa. En 51.735 mujeres y varones finlandeses de 25-74 años de edad en los que se realizó un seguimiento medio de 17 años, entre los que se contabilizaron 9.201 muertes, las *hazard ratio* (HR) combinadas para la mortalidad coronaria ajustadas a otros factores de riesgo¹¹² entre varones con diabetes aislada, infarto de miocardio aislado y con ambas enfermedades fueron de 2,1; 4,0 y 6,4, respectivamente comparado con la de varones sin ninguna de estas enfermedades. Las HR correspondientes a las mujeres fueron de 4,9, 2,5 y 9,4.

Por ello una historia de diabetes e infarto de miocardio aumenta notablemente la incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas.

El marcado aumento del riesgo ajustado de muerte asociado con la diabetes después de la fase aguda de los eventos coronarios indica la importancia del papel de las perturbaciones del

metabolismo de la glucosa. Cualquier grado de disglucemia provoca alteraciones en el metabolismo del sustrato energético, incluida la resistencia a la insulina, el aumento de las concentraciones de ácidos grasos no esterificados y el excesivo estrés oxidativo^{78,113}.

Además, un valor alto de glucosa plasmática en el momento del ingreso hospitalario es un poderoso predictor de la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos^{114,115}.

2.5.1. Principales factores de riesgo cardiovascular en la diabetes

La identificación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y su corrección a través de medidas preventivas ha contribuido de forma crucial en la reducción de las tasas de incidencia y mortalidad de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la prevalencia de los factores de riesgo sigue siendo elevada, a pesar de los esfuerzos realizados por las diferentes áreas de prevención primaria y secundaria.

Tabla 5: Principales factores de riesgo cardiovascular asociados a diabetes.

Generales	Propios y más frecuentes de la diabetes
Dislipemia ↑ cLDL (↑ de c-NO-HDL) ↑ TG ↓ cHDL ↑ CT/cHDL ↑ Apo B Predominio de LDL pequeñas y densas Cúmulo de partículas residuales Hipertensión arterial Tabaquismo	Hiperglucemia Glucosilación de lipoproteínas Aumento del estrés oxidativo Resistencia a la insulina y síndrome metabólico Alteraciones de la coagulación Disfunción endotelial Inflamación crónica Microalbuminuria

Dislipemia

La dislipemia diabética se caracteriza por la asociación de hipertrigliceridemia, aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de los niveles de colesterol HDL (cHDL), aumento leve-moderado de la concentración de colesterol LDL (cLDL), aumento del índice colesterol total (CT)/cHDL, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de la apoproteína B, aumento de los ácidos grasos libres y lipemia posprandial prolongada¹¹⁶. Estas alteraciones en el perfil lipídico por resistencia a la insulina agravan esta situación, particularmente porque las concentraciones elevadas de Ácidos Grasos libres o No Esterificados (AGNE), disminuyen la captación de glucosa por el músculo esquelético y aumentan el depósito intracelular (p.ej., músculo, islotes de Langerhans) de TG, empeorando aún más dicha situación (lipotoxicidad).

Si bien la elevación de cLDL es el principal factor pronóstico de riesgo en la diabetes, y por tanto, el objetivo terapéutico primario a conseguir, el cHDL y los triglicéridos son FRCV que contribuyen de forma decisiva al exceso de riesgo cardiovascular de la diabetes. La prevalencia de la dislipemia es 2-3 veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética, aproximadamente 40-60%¹¹⁷.

En los principales estudios de prevención cardiovascular, se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante produce una reducción del riesgo cardiovascular del 25-55%, además con una relación coste-beneficio favorable¹¹⁸. En la DM el tratamiento intensivo de la dislipemia reduce: las muertes cardiovasculares en un 17-50%, la mortalidad total en un 12-40%, los episodios coronarios en un 24-40% y los ictus en un 27-40%¹¹⁹.

El objetivo primario es cLDL <100 mg/dL y en diabéticos con enfermedad cardiovascular cLDL <70 mg/dL.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) en la población diabética es muy frecuente, alcanzando una prevalencia del 40-55%. Los estudios de intervención sobre la HTA en DM han evidenciado una importante reducción (32-44%) de la morbimortalidad cardiovascular, tanto para las manifestaciones coronarias como para las cerebrovasculares. Cifras de presión arterial sistólica ≥ 130 mm Hg o ≥ 80 mm Hg de diastólica se consideran de riesgo en la diabetes. En aquellos diabéticos con proteinuria, las cifras recomendadas son aún menores: sistólica <120 mm Hg y diastólica <75 mm Hg¹²⁰.

El descenso de la presión arterial ha evidenciado claros beneficios en la disminución del riesgo cardiovascular y de la nefropatía diabética. El tratamiento intensivo de la HTA en DM reduce significativamente las complicaciones cardiovasculares: complicaciones diabéticas en un 24%, muertes relacionadas con la DM en un 32%, ictus en un 44%, insuficiencia cardíaca en un 56% y complicaciones microvasculares en un 37%⁵⁷.

Los diuréticos tiacídicos, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA II) y los antagonistas del calcio son útiles para reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular y de accidente cerebrovascular en los pacientes con diabetes. Los tratamientos fundamentados en los IECA o en los ARA II influyen de manera favorable en la progresión de la nefropatía diabética y disminuyen la albuminuria¹²¹.

Hiperglucemia

La hiperglucemia, *per se*, es un factor de riesgo de enfermedad micro y macrovascular. La hiperglucemia, tanto en situación de ayuno como posprandial, es responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La glicosilación de

las apoproteínas es proporcional a la concentración de glucosa en plasma, existiendo una buena correlación entre glucemia y LDL glicosilada¹²².

La Hb1Ac es un buen marcador de riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos y un marcador continuo de riesgo de enfermedad cardiovascular. Existe una relación directa entre el descenso de Hb1Ac y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares¹²³.

Síndrome Metabólico

Consiste en una amplia constelación de alteraciones entre las que se incluyen la obesidad viscer abdominal y la asociación de disglucemia o diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial, hiperuricemia, microalbuminuria, inflamación crónica y otras alteraciones que lo convierten en un marcador de riesgo para la ECV prematura y muy especialmente en los pacientes con DM^{124,125}.

Hipercoagulabilidad

La diabetes conlleva un estado de hipercoagulabilidad, con aumento fibrinogéno, haptoglobina y tromboxano entre otros factores. Están descritas alteraciones de la función plaquetaria, con aumento de la agregabilidad y adhesividad. Diversos estudios han mostrado que la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) contribuye a disminuir los episodios cardiovasculares hasta en un 15%, estableciendo que en los diabéticos, sobre todo en aquellos con un factor de riesgo mayor asociado, el tratamiento preventivo es adecuado, superando los beneficios a los posibles riesgos del tratamiento¹²⁶.

2.5.2. Características de la enfermedad cardiovascular en la diabetes

La enfermedad vascular aterosclerótica de los grandes vasos no es específica de la DM. Afecta principalmente a los vasos coronarios, cerebrovasculares y de las extremidades inferiores. La lesión anatomopatológica no es en nada diferente a las lesiones ateroscleróticas

que aparecen en individuos no diabéticos. Sin embargo, los pacientes con DM parecen tener cierta predisposición a una forma más extensa y grave de afectación vascular, siguiendo un curso más activo, lo que ha sido especialmente apreciado en las arterias coronarias.

Cardiopatía Coronaria

Existe evidencia clara de que las complicaciones de la cardiopatía coronaria, entre las que se incluyen angina de pecho, IAM, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita, representan una complicación importante de la DM tipo 2.

A) Angina e infarto agudo de miocardio

La aparición prematura de cardiopatía coronaria en pacientes DM, la presencia de enfermedad más generalizada en el momento del diagnóstico¹²⁷ y el aumento de la morbilidad y mortalidad tras el IAM plantean la cuestión de si el proceso aterosclerótico en la diabetes es diferente. Varios estudios anatomopatológicos han indicado que la placa aterosclerótica de las arterias coronarias de pacientes DM se muestran morfológicamente similar a la placa existente en los individuos no DM. Sin embargo, existe evidencia tanto anatomopatológica como angiográfica de que las arterias coronarias muestran una afectación más difusa y que ésta puede extenderse más distalmente en la diabetes. En los pacientes con DM, la cardiopatía coronaria puede asociarse a disfunción endotelial generalizada, así como anomalías de los vasos de pequeño calibre. El hecho más importante es que los pacientes diabéticos presentan más a menudo afectación de múltiples vasos coronarios en el momento en el que se establece el diagnóstico de enfermedad coronaria o bien en el momento en el que se produce un IAM.

El curso de los episodios coronarios agudos es peor que en pacientes no DM¹²⁸; de hecho, varios estudios han mostrado un aumento del 25-100% en la mortalidad intrahospitalaria tras un IAM en pacientes diabéticos. El aumento de la mortalidad en esta población parece estar asociado con la mayor frecuencia de choque cardiogénico e insuficiencia cardíaca¹²⁹.

Otros factores asociados a la mayor mortalidad hospitalaria en estos pacientes son:

- El tamaño del infarto. No parece haber diferencias significativas en la mayoría de los trabajos en cuanto al nivel enzimático tras un IAM, ni con la valoración electrocardiográfica del tamaño de éste.
- Localización del infarto. Se ha descrito que el aumento de mortalidad está limitado a los pacientes con infarto anterior, siendo esta localización ligeramente más común en pacientes con DM.
- Aterosclerosis más extensa y difusa. Estudios autópsicos demuestran una distribución más extensa de la aterosclerosis en pacientes diabéticos que en otros individuos ajustados por edad¹³⁰. Esto aumenta la prevalencia del ateroma complicado con fisura de la placa y calcificación.
- Reperusión arterial espontánea y alteraciones de la hemostasia. Tanto la reperusión espontánea como la inducida farmacológicamente producen una mejoría de la función miocárdica, limitando el tamaño del infarto. Las alteraciones de la hemostasia y la fibrinólisis en los pacientes con DM podrían dificultar esta reperusión¹³¹. La elevación de PAI-1, observada en pacientes con DM, se asocia a una peor reperusión tras el tratamiento fibrinolítico y a una mayor tasa de reinfarto precoz.
- Presencia subyacente de miocardiopatía diabética. Diversos trabajos han mostrado un empeoramiento de la función miocárdica tras un infarto en áreas no infartadas¹³² en pacientes diabéticos, lo cual pudiera estar justificado por la presencia de microangiopatía¹³³.
- Alteraciones metabólicas. Una posible explicación para el exceso de fallo de bomba es el efecto metabólico del déficit absoluto o relativo de insulina ante la presencia de hormonas coninsulares (cortisol y catecolaminas); originando un incremento de la

glucemia y estimulando la lipólisis, con el aumento de ácidos grasos no esterificados, que alterarán el metabolismo miocárdico al reducir la contractilidad^{134, 135}, incrementar el consumo de oxígeno y desencadenar la lesión isquémica.

- Existencia de neuropatía autonómica. Los pacientes con diabetes de larga evolución con síntomas de neuropatía diabética muestran un mayor riesgo de muerte súbita e insuficiencia cardíaca congestiva mortal¹³⁶, más acusada en el sexo femenino.

No parece haber diferencia en cuanto a trastornos de la frecuencia del ritmo cardíaco, alteraciones de la conducción u otras causas de mortalidad tras un IAM. A pesar de ello, algunas series han demostrado una mayor frecuencia de trastornos de la conducción atrioventricular e intraventriculares no mortales.

Las enfermedades tromboembólicas, que también parecen ser más frecuentes en diabéticos, no contribuyen de manera significativa al aumento de la mortalidad asociada a episodios coronarios agudos en estos pacientes.

La mortalidad, de hecho, podría estar también aumentada, no sólo en la DM, sino también en individuos con otras alteraciones más leves de la homeostasis glucídica, como la intolerancia a los hidratos de carbono. Parece haber un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca izquierda y choque cardiogénico ya desde niveles de hiperglucemia en rango no diabético.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes diabéticos supervivientes a un IAM muestra aumento de la mortalidad de 2 a 3 veces. La peor función ventricular izquierda es, al igual que en los pacientes no diabéticos, el factor más estrechamente relacionado con el pronóstico a largo plazo. El exceso de mortalidad a largo plazo y reinfarto parece concentrarse en las mujeres con DM.

La mayoría de los trabajos comentados hacen referencia a individuos con DM tipo 2, sin estudios que separen claramente las características de estos episodios en pacientes con DM tipo 1. Tampoco hay datos en cuanto a la afectación de diferentes grupos étnicos.

B) Isquemia silenciosa

En los pacientes diabéticos de larga evolución es más frecuente la presencia de IAM indoloro, que puede presentarse como disnea, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, deterioro del control glucémico, vómitos o colapso vascular.

Se sugiere que esto puede ser debido a la elevación del umbral del dolor por la afectación de las fibras aferentes simpáticas y parasimpáticas cardiacas¹³⁷, todo ello en relación con la presencia de neuropatía diabética.

La frecuencia de ergometrías positivas en diabéticos asintomáticos de mediana edad varía del 14 al 23% en comparación con una prevalencia del 6 al 12% en individuos asintomáticos no diabéticos.

C) Miocardiopatía diabética

Los diabéticos asintomáticos muestran alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo, lo que se relaciona con la duración de la diabetes y otras complicaciones microvasculares. Estudios con ecocardiografía Doppler han confirmado la existencia de alteraciones en la función diastólica¹³⁸, lo cual representa un indicador precoz de miocardiopatía en los diabéticos. Su patogénesis parece estar relacionada con la enfermedad de pequeño vaso, fibrosis intersticial, cambios microvasculares y alteraciones metabólicas¹³⁹. El papel de la HTA también es significativo.

2.6. CONTROL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE DIABÉTICO

La diabetes debe ser considerada como un factor mayor e independiente de riesgo cardiovascular. La alta prevalencia de otros factores mayores de riesgo cardiovascular asociados con la diabetes comporta una situación de alto riesgo y elevada mortalidad, por lo que deben ser abordados de forma global, como situación de riesgo equivalente a la de prevención secundaria.

Prevención y tratamiento de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular¹⁴⁰

La situación de resistencia a la insulina (RI) debe sospecharse en individuos pertenecientes a grupos de riesgo: sobrepeso, sobre todo con obesidad abdominal, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico o antecedentes de diabetes gestacional, y en cualquier individuo con hiperglucemia, hipertrigliceridemia o HTA.

La RI y el síndrome metabólico (SM) son frecuentes y representan una importante causa de morbimortalidad por enfermedad macrovascular y, además se correlacionan con un elevado riesgo de DM tipo 2. La obesidad, la inactividad física y la dieta rica en grasa son factores modificables que desarrollan y agravan la RI y el SM, por lo que la prevención y el tratamiento deben basarse en la corrección de estos factores, siendo necesario en ocasiones añadir tratamiento farmacológico¹⁴¹. La “dieta mediterránea”, que será hipocalórica y baja en grasas cuando se requiera perder peso, y el ejercicio físico aeróbico han demostrado ser factores importantes en la prevención de la diabetes y de complicaciones cardiovasculares en individuos con intolerancia a la glucosa^{142, 143}.

A) Tratamiento del SM y factores de riesgo cardiovascular asociados

Consiste en el control y tratamiento individualizado de todos los componentes del SM, dependiendo del número de factores y su intensidad.

-Dislipemia: Objetivos¹⁴⁰: cLDL <130 mg/dL o colesterol no HDL <160, apo B <100 mg/dL, cHDL >40 mg/dL en varones y >50 mg/dL en mujeres y TG <150 mg/dL.

El tratamiento consiste en medidas higiénico-dietéticas y añadir fármacos hipolipemiantes cuando sea necesario: estatinas, fibratos, ezetimibe o asociaciones.

-HTA y microalbuminuria: Objetivo¹⁴⁰: mantener la PA <130/85 mm Hg. Junto con las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el SM son los IECA y los ARA II, que frecuentemente necesitan ser asociados a otros fármacos.

El tratamiento global de la RI se basa en la dieta equilibrada y adecuada para perder peso, y en ejercicio físico adaptado a la edad y estado cardiovascular. Una pérdida de peso corporal del 5-10% se relaciona con una importante reducción de la grasa abdominal y de las alteraciones metabólicas del SM.

Los fármacos que disminuyen la RI son la metformina y los agonistas de los PPAR- γ (tiazolidinedionas o glitazonas), que tienen efectos beneficiosos en la RI y el SM; aunque actualmente las glitazonas, en concreto, Pioglitazona (Rosiglitazona fue retirada en 2010 por la FDA y la EMEA por las sospechas fundadas de su efecto aumentando el riesgo cardiovascular) sólo están indicadas en pacientes con DM tipo 2 en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

B) Tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes

-Control glucémico: Objetivo¹⁴⁰: Con las evidencias disponibles se recomienda mantener el objetivo de control de HbA1c < 7% para la mayoría de pacientes, aunque es necesario individualizar el tratamiento. En algunos pacientes puede intentarse un objetivo algo menor, HbA1c ≤ 6,5%, si éste se consigue sin hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento (según datos del metaanálisis de Ray et al¹⁴⁴, que incluye a más de 33.000 pacientes, se identificó un efecto protector del estricto control glucémico en enfermedad cardiovascular e IAM no fatal, sin beneficio en el ictus ni en la mortalidad total). En este grupo se incluirían aquellos diabéticos con un tiempo corto de evolución, esperanza de vida larga y sin enfermedad cardiovascular significativa. En otros pacientes el objetivo de control debería ser superior al 7%. Fundamentalmente en individuos con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida limitada y complicaciones micro o macrovasculares avanzadas.

Datos de seguimiento de población entre 12 y 16 años indican que el SM y la intolerancia a la glucosa aumentan la mortalidad un 42-77% y la mortalidad cardiovascular un 15-54%. Asimismo, los pacientes con SM tienen un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular superior a los individuos sin SM, y se mantiene este aumento de riesgo cardiovascular en pacientes con SM para aquellos con tolerancia normal a la glucosa, intolerancia a la glucosa e incluso diabéticos, riesgo que oscila entre 1,2 y 1,7¹⁴⁵ respecto a individuos sin SM. En un metanálisis¹⁴⁶ se constata que los pacientes con SM tienen un riesgo relativo para episodios coronarios de entre 1,3 y 3,4 y para ictus de entre 1,5 y 2,6.

Medidas no farmacológicas: pérdida ponderal mediante ejercicio físico aeróbico y dieta hipocalórica equilibrada con el objetivo de conseguir al menos un IMC < 27 Kg/m².

Los insulinosensibilizadores como metformina y glitazonas, en monoterapia o en combinación con insulinosectores e inhibidores de las glucosidasas, facilitan el control de la DM tipo 2.

La insulino terapia es necesaria en la DM tipo 2 cuando no se consiga control con las medidas anteriores y en situaciones especiales, así como, obviamente en la DM tipo 1.

-Dislipemia: El objetivo¹⁴⁰ primario es mantener cLDL <100 mg/dL o, cuando los TG son \geq 200 mg/dL, el c-no-HDL < 130 mg/dL y la apo B <80 mg/dL.

El tratamiento se centrará en conseguir el objetivo primario. En los casos con muy alto riesgo cardiovascular (enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, nefropatía, asociación con múltiples factores de riesgo o síndrome metabólico completo), el objetivo será <70 mg/dL o c-no-HDL <100 mg/dL y apo B <60 mg/dL.

Si tras cambios en el estilo de vida y control de la glucemia no se consiguiera dicho objetivo, se iniciará tratamiento con estatinas en las dosis requeridas, ya que hay claras evidencias del beneficio del tratamiento con estatinas en los individuos con DM¹⁴⁷. Los objetivos secundarios¹⁴⁰: cHDL >40 mg/dL y TG <150 mg/dL. El uso de fibratos se considerará cuando los TG sean superiores a 200 mg/dL o el cHDL <40 mg/dL y será imperativo con TG >400 mg/dL. Las hipertrigliceridemias con apo B \geq 120 mg/dL representan un alto riesgo cardiovascular.

Tabla 6: Objetivos primarios en la prevención cardiovascular en el SM y la DM

	Objetivos		
	SM	DM	DM alto riesgo*
Dislipemia			
• cLDL	<130 mg/dL	<100 mg/dL	<70 mg/dL
• c-no-HDL	<160 mg/dL	<130 mg/dL	<100 mg/dL
• Apo B	<100 mg/dL	<80 mg/dL	<60 mg/dL
• TG	<150 mg/dL	<150 mg/dL	<150 mg/dL
Presión arterial	<130/85 mmHg	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg <125/75 mmHg con macroalbuminuria o insuficiencia renal
HbA_{1c}			
• DM1		<7% (ideal <6%)	<7% (ideal <6%)
• DM2		<6,5 (ideal <6%)	<6,5 (ideal <6%)
AAS	Valorar según riesgo y edad	Sí en >40 años con un factor de riesgo	Sí

*Enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, presencia de microalbuminuria, síndrome metabólico caracterizado por la presencia de 4 o 5 de los componentes clásicos o asociación con múltiples factores clásicos de riesgo (hipercolesterolemia, tabaco, etc.).

La dislipemia mixta puede requerir la asociación de estatinas y fibratos, controlando las posibles complicaciones hepáticas y musculares.

-Hipertensión arterial: Objetivo¹⁴⁰: PA <130/80 o <125/75 mm Hg si hay nefropatía con macroalbuminuria o insuficiencia renal.

Junto con las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el diabético hipertenso son los IECA y los ARA II, por su efecto protector renal. Otros fármacos, como los diuréticos, betabloqueadores y antagonistas del calcio, han demostrado igualmente su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Conviene corregir otros factores de riesgo cardiovascular, como el consumo de tabaco. Asimismo, el uso en prevención primaria de dosis bajas de AAS se recomienda en pacientes diabéticos de más de 40 años, y opcionalmente, en mayores de 30 años.

Por todo lo expuesto anteriormente, los pacientes con DM o con SM deben ser considerados como individuos de alto riesgo cardiovascular y, en consecuencia, candidatos a una intervención enérgica para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Existen claras evidencias de que la corrección de todos los FRCV lleva a una importante reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

2.7. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA Y CRIBADO DE CARDIOPATÍA CORONARIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

En el ámbito cardiovascular, la DM es uno de los factores de riesgo más relevantes de enfermedad arterial coronaria, que está aumentado de frecuencia y cursa a menudo de forma asintomática. De hecho, pacientes diabéticos sin infarto previo o enfermedad cardiovascular conocida previa tienen el mismo pronóstico que pacientes sin diabetes pero con infarto o enfermedad cardiovascular⁷¹, como hemos comentado anteriormente. La afectación macrovascular, especialmente la enfermedad coronaria, es la principal causa de morbimortalidad en este grupo de pacientes diabéticos, pues la DM no tratada o no bien controlada se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular de 2 a 4 veces superior comparado con los pacientes diabéticos bien controlados y el resto de población general^{148,149}.

Según los resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos de cohorte realizado en pacientes con DM tipo 2 se concluyó que, por cada 1% de incremento en la HbA1c, el riesgo cardiovascular se incrementaba en un 18% (RR: 1,18 [IC 95%: 1,10-1,26])¹⁵⁰.

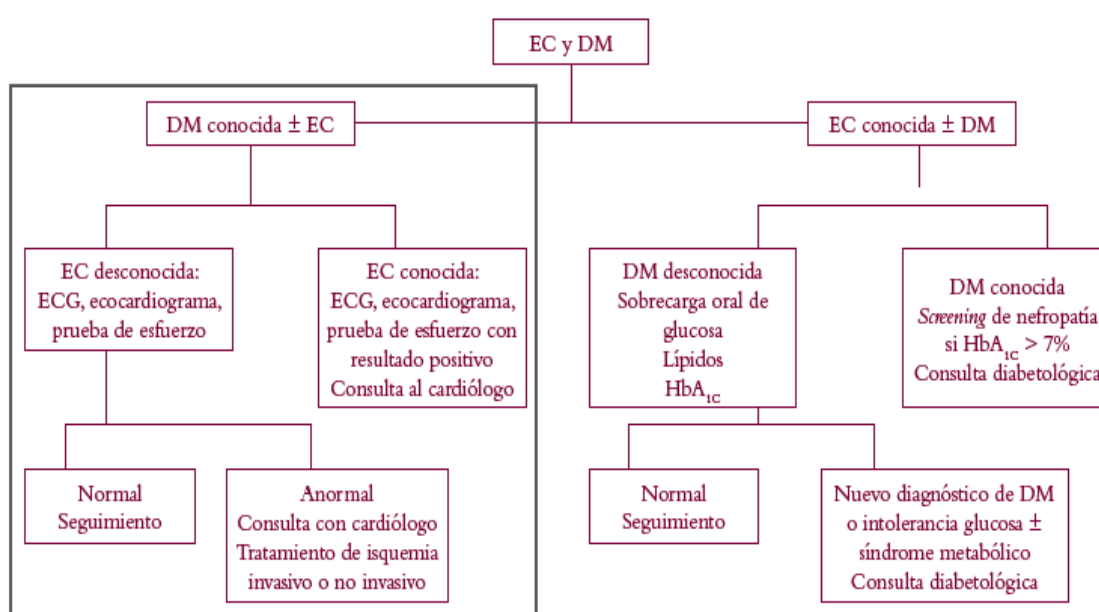
Estas complicaciones, atribuibles a la arteriosclerosis, representan el 75% de las hospitalizaciones por complicaciones diabéticas y un 70-80% de las causas de muerte entre los pacientes diabéticos.

En diabéticos con síntomas cardiovasculares, existe consenso internacional en aconsejar como método de diagnóstico no invasivo la combinación de estudios de esfuerzo con control electrocardiográfico y pruebas de imagen [ecografía, tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT), resonancia magnética nuclear (RMN), TAC-M]. De manera que si las pruebas realizadas permiten clasificarlos en pacientes de bajo riesgo, el manejo clínico ha de basarse en un tratamiento médico agresivo de control de factores de riesgo, pasando a un tratamiento invasivo en caso de persistencia o aumento de los síntomas. El período de tiempo

de garantía de un test no invasivo normal en estos pacientes sintomáticos se considera de 2 años, por lo que se aconseja realizar estudios rutinarios de seguimiento cada 2 años^{151,152}.

En 2007 se publicaron las guías de la Sociedad Europea de Cardiología^{8,15} sobre la DM y la enfermedad coronaria (EC); guías que hasta el momento no han sido actualizadas, a pesar del cambio reciente de los criterios diagnósticos de la ADA sobre Diabetes.

Figura 3: Adaptado de *The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*¹⁵.



DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Estas guías tienen sus limitaciones en ambas ramas, tanto en la del paciente con EC ya establecida en el que hay que hacer un cribado para descartar DM tipo 2 como en la rama del paciente diabético en el que hay que descartar la presencia de EC. En el capítulo que aquí se desarrolla, se trata de abordar precisamente éste último grupo de pacientes, mediante el repaso de la evidencia hasta ahora disponible sobre la actitud diagnóstica ante el paciente diabético en cuanto a la búsqueda de EC.

En los pacientes diabéticos con historia establecida de cardiopatía coronaria hay que realizar una estratificación del riesgo, como hemos comentado anteriormente. Sin embargo, el reto

consiste en identificar con precisión aquellos que carecen de historia previa de un episodio isquémico y a los que no manifiestan síntomas que sugieran con rotundidad la existencia de cardiopatía coronaria, en quienes está indicado realizar pruebas adicionales.

Centrándonos en la EC, la importancia de establecer un diagnóstico precoz en fase asintomática en pacientes con diabetes radica en poder establecer programas preventivos para disminuir la morbimortalidad coronaria de estos pacientes e instaurar tratamiento precoz de los pacientes que precisan revascularización.

En varias conferencias organizadas para desarrollar un consenso sobre el diagnóstico de la EC en pacientes con DM se han establecido cuáles son las indicaciones para realizar pruebas cardiológicas^{140,153}.

Deben llevarse a cabo en las siguientes circunstancias (adaptado de ADA¹⁵³):

- Síntomas cardiológicos típicos o atípicos.
- Electrocardiograma (ECG) en reposo sugestivo de isquemia o IAM.
- Enfermedad arterial oclusiva periférica.
- Enfermedad carotídea.
- Aneurisma abdominal de origen arteriosclerótico.
- Estilo de vida sedentario, edad 35 años o más e intención de iniciar un programa de ejercicio físico intenso.
- Dos o más FRCV citados a continuación, además de la DM:
 - ✓ Nivel de CT ≥ 240 mg/dL, cLDL ≥ 160 mg/dL, o bien cHDL ≤ 35 mg/dL.
 - ✓ PA $> 140/90$ mm Hg.

- ✓ Tabaquismo.
- ✓ Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.
- ✓ Microalbuminuria positiva (algunos autores recomiendan siempre estudio cardiológico).

Es preciso considerar la neuropatía autonómica cardíaca, ya que existe evidencia clínica que la asocia a un pronóstico más desfavorable¹³⁶; sin embargo, no hay suficientes datos para considerarla un FRCV independiente y no se incluye entre los factores de riesgo que justifican la realización de pruebas cardiológicas. Sin embargo, cuando existe evidencia clínica concluyente de neuropatía autónoma cardíaca en un paciente de 35 años o más y con DM de larga evolución debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas cardiológicas.

2.7.1. Pruebas para detectar cardiopatía coronaria¹⁵⁴

La elección de una determinada prueba cardiológica depende del objetivo para el que se realiza, de la evaluación clínica inicial del paciente, de si el paciente es sintomático o asintomático, e incluso de la experiencia local con cada prueba.

Las pruebas diagnósticas cardiológicas validadas hasta el momento actual son:

A) *Ergometría o prueba de esfuerzo*: En pacientes que puedan realizar ejercicio físico sobre cinta rodante y en los que se espera obtener ECG interpretable durante el ejercicio físico. Se alcanza una sensibilidad del 68% y una especificidad del 77%, aunque no llega a ser concluyente en el 30% de los pacientes. Obviamente, la sensibilidad varía en función de la gravedad de la cardiopatía isquémica, en relación con la afectación de 1, 2 o 3 vasos coronarios¹⁵⁵.

Una prueba completamente normal constituye un marcador pronóstico favorable, a pesar de su sensibilidad relativamente baja para detectar patologías de un único vaso. Una prueba inadecuada, es aquella en la que el paciente no ha alcanzado el 85% de la respuesta prevista

máxima de la frecuencia cardíaca al esfuerzo, reduciéndose el valor predictivo de la prueba, siendo preciso realizar otras pruebas cardiológicas.

B) Imágenes de perfusión en situaciones de esfuerzo: Estas imágenes detectan una distribución del flujo sanguíneo cardíaco durante el ejercicio físico o la vasodilatación farmacológica. Permite la cuantificación de las anomalías de perfusión, aporta la posibilidad de estratificar a los pacientes desde un punto de vista pronóstico y también proporciona una medición de la fracción de eyección.

En pacientes con EC con afectación de un único vaso sanguíneo, la obtención de imágenes de perfusión en situaciones de esfuerzo puede mostrarse superior a la ecocardiografía de esfuerzo, mientras que ambas técnicas son similares para detectar enfermedad con afectación de múltiples vasos.

La obtención de imágenes de perfusión normales, incluso cuando se asocian a una cardiopatía coronaria angiográficamente detectable, confiere un pronóstico favorable. Por el contrario, en pacientes con angiografía coronaria normal, la existencia de anomalías de perfusión puede sugerir disfunción endotelial y una mayor probabilidad de eventos coronarios.

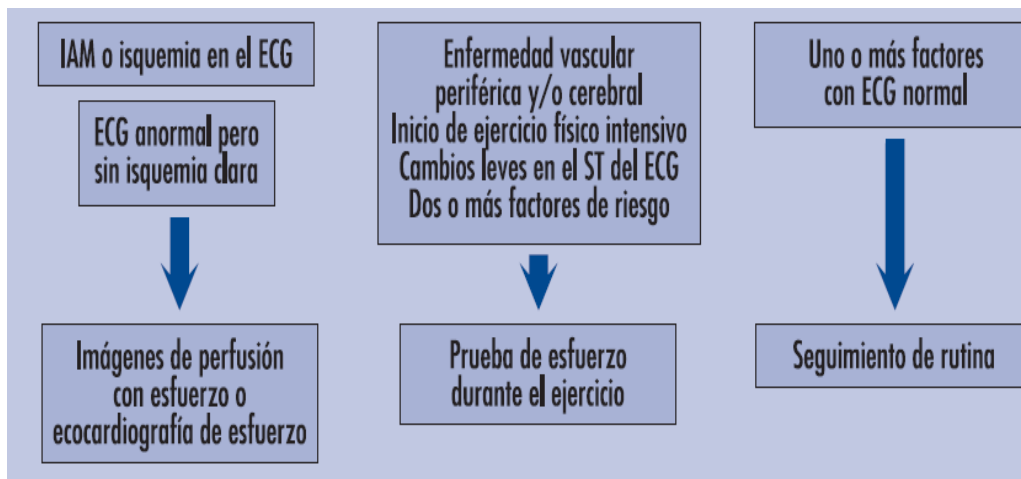
En casos de déficit de perfusión comparables, los pacientes con DM presentan tasas de episodios coronarios más elevados comparados con no diabéticos.

C) Ecocardiografía de esfuerzo: Detecta anomalías regionales en la movilidad de la pared cardíaca inducidas por isquemia miocárdica, así como la obtención de imágenes nítidas del endocardio (se precisa buena ventana acústica y ecocardiografista experimentado).

Como se ha comentado, la ecocardiografía de esfuerzo es comparable a las imágenes de perfusión en cuanto a la capacidad de detectar cardiopatías coronarias con afectación de múltiples vasos.

Existen unos algoritmos de consenso^{153,154} para valorar qué prueba diagnóstica debe realizarse según las características del paciente.

Figura 4: Pruebas cardiológicas recomendadas en el paciente diabético asintomático¹⁵⁴



Albers y cols.¹⁵⁶ y Di carli y cols.¹⁵⁷ publicaron minuciosas revisiones de la evidencia disponible acerca de la prevalencia de isquemia miocárdica estudiada con ergometría, radioisótopos o ecocardiografía, de la sensibilidad y especificidad de estos métodos para detectar EC con la angiografía como control y, asimismo, una evaluación del valor pronóstico de estos hallazgos y las indicaciones de dichos procedimientos diagnósticos en pacientes diabéticos asintomáticos.

En el estudio DIAD¹⁵⁸ (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*), un estudio prospectivo multicéntrico integrado por pacientes diabéticos asintomáticos reclutados en la comunidad y estudiados mediante SPECT con adenosina, la prevalencia de isquemia fue del 22%, con el 6% de casos con criterios de alto riesgo¹⁵⁸. Por el contrario, en un estudio de 1.427 pacientes realizado en la Clínica Mayo con metodología similar, la detección de isquemia fue del 6% y el 18% de alto riesgo¹⁵⁹.

Estas diferencias se explican porque el último grupo estaba integrado por pacientes con mayor duración de la diabetes, hemoglobina glicosilada más elevada, mayor incidencia de enfermedad arterial periférica, más dislipemia e hipertensión, con una tasa menor de

utilización de estatinas, mayor proporción de pacientes con ondas Q en el ECG y mayor cantidad de pacientes estudiados con fines prequirúrgicos, es decir, una población con mayor riesgo clínico. Las variables que más se asociaron con alto riesgo fueron la enfermedad arterial periférica y ondas Q en el ECG¹⁵⁸, duración de la diabetes y pruebas disautonómicas positivas¹⁵⁹.

En el estudio de la Clínica Mayo se efectuó coronariografía en los pacientes de alto riesgo y se hallaron lesiones coronarias significativas en el 61% de los casos.

Estos datos muestran la confiabilidad de las pruebas funcionales evocadoras de isquemia, dado que cuando son anormales predicen lesiones coronarias significativas con bastante precisión.

Albers y cols.¹⁵⁶ estiman que la sensibilidad global de las pruebas funcionales con imágenes para detectar enfermedad coronaria en diabéticos asintomáticos oscila entre el 80% y el 90%, algo superior para los radioisótopos que para la ecocardiografía, mientras que la ergometría arroja cifras inferiores. La especificidad de los tres métodos es de alrededor del 80%, levemente superior para la ecocardiografía, intermedia para la ergometría e inferior para los radioisótopos.

Es necesario reconocer que considerar a la coronariografía como patrón de comparación (*gold standard*) de las pruebas funcionales no invasivas tiene algunas limitaciones. Una de ellas es metodológica, el sesgo de selección, ya que tanto en la práctica clínica como en los estudios publicados la decisión de realizar la coronariografía se halla influida por el resultado de la prueba funcional. Esto hace que la muestra analizada esté compuesta por los pacientes de mayor riesgo, lo que invalida la extrapolación de los resultados a la población general.

La prueba ergométrica convencional aporta más información pronóstica que diagnóstica. Wei y cols.¹⁶⁰ estudiaron 1.263 pacientes con diabetes, a los que siguieron durante 12 años, y

encontraron una estrecha relación entre la capacidad funcional y la mortalidad; concluyeron que cada MET (unidad de trabajo externo realizado) de incremento se asociaba con un 25% de reducción en la mortalidad.

El valor pronóstico del ecocardiograma de estrés fue analizado por Marwick y cols.¹⁶¹ en 937 diabéticos seguidos durante 4 años. Una respuesta anormal fue un predictor independiente de mortalidad, aunque el marcador más fuerte fue la selección por parte del médico de los pacientes para realizar el ejercicio físico, es decir que el solo hecho de poder realizar el estudio indicaba un riesgo clínico menor y por ende mejor pronóstico.

El estudio de la Clínica Mayo¹⁵⁹ es el más extenso de los que investigaron el valor del SPECT en diabéticos asintomáticos. Entre los que no fueron intervenidos, la mortalidad anual fue del 1,6% en los de bajo riesgo y del 3,4% en los de alto riesgo, expresado por la extensión de los defectos de perfusión.

2.7.2. ¿Hay una estrategia terapéutica eficaz para la enfermedad cardiovascular en diabéticos?

El argumento en el cribado de afectación cardiovascular asintomática en diabéticos, está en el hecho de que, para algunos, la identificación temprana de esta alteración tendría que contribuir a intensificar el tratamiento de los FRCV. Sin embargo, no es éste un motivo suficiente teniendo en cuenta que las recomendaciones actuales ya favorecen tratar agresivamente los FRCV en presencia de diabetes¹⁶². El estudio DIAD¹⁵⁸ mostraba que la presencia de isquemia inducida, valorada de nuevo tres años después, disminuía hasta el punto de resolverse en un 79% de los enfermos que presentaban alteraciones de la perfusión al inicio del estudio (podría interpretarse debido a la intensificación de tratamientos, sin poder establecer relación causal ya que el DIAD no es un ensayo terapéutico).

El planteamiento entonces a favor del cribado cardiovascular en diabéticos no sería establecer un riesgo cardiovascular aumentado, que ya tienen, sino definir una población de alto riesgo que se podría beneficiar de intervenciones de revascularización, es decir, identificar enfermos diabéticos con afectación coronaria suficientemente grave y con lesiones aptas para tratar, a pesar de que puedan estar asintomáticos, lo que permitiría intervenirlos incluso antes de presentar acontecimientos cardíacos.

En este contexto mencionaremos los resultados del estudio DIAD¹⁵⁸, en el cual la prueba de estrés (adenosina + perfusión miocárdica) si sirvió para discriminar riesgo, pero no sirvió para modificar la evolución clínica. La tasa de eventos acumulada fue del 2,9% con un seguimiento medio de 4,9 años con una media de eventos por año del 0,6%, es decir una baja incidencia de acontecimientos clínicos, teniendo en cuenta, que en ambos grupos se intensificaron las medidas preventivas de control de los FRCV.

La tasa de revascularización fue baja en ambos grupos: 5,5% en el grupo de cribado y 7,8% en el grupo de no cribado.

En el estudio BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*)¹⁶³ se incluyeron 2.368 pacientes con DM2 y cardiopatía isquémica estable y se aleatorizaron a dos grupos: uno a revascularización quirúrgica y otro a revascularización percutánea. En cada grupo, a su vez, se aleatorizaban a revascularización y terapia médica intensiva o a sólo terapia médica intensiva. La supervivencia a los cinco años fue del 88,3% en el grupo revascularizado y del 87,8% en el grupo tratado medicamente, una diferencia que no alcanzó la significación estadística ($p = 0,97$).

La tasa de eventos cardiovasculares mayores tampoco difirió significativamente entre ambos grupos. La conclusión más importante que se derivó de este estudio fue que a la vista de los resultados lo razonable sería revascularizar sólo a los pacientes diabéticos con cardiopatía

isquémica estable que continúan sintomáticos, pese a la terapia médica óptima, y a los que tienen enfermedad multivaso e isquemia extensa inducible.

Resultados similares se obtuvieron en el estudio STENO-2 (*Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*)¹⁶⁴; el objetivo primario de este ensayo abierto paralelo fue un objetivo combinado de muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, ictus no mortal, revascularización y amputación, en pacientes con DM2 y microalbuminuria. Ochenta pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento convencional de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes y 80 a recibir un tratamiento intensivo junto a educación sobre modificación del estilo de vida y tratamiento específico multifactorial de todos y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular. En este estudio se vio cómo la intensificación del tratamiento médico multifactorial de la DM2 redujo en un 50% las complicaciones cardiovasculares y las microvasculares.

Así pues podemos concluir que la DM se asocia a un incremento importante de EC, y que cuando ésta aparece, generalmente es más grave y con afectación multivaso. Múltiples estudios confirman peores resultados en cuanto a las estrategias de revascularización en pacientes diabéticos, ya sea mediante fibrinólisis, intervencionismo coronario percutáneo (ICP) o cirugía de revascularización coronaria (CRC).

Sea cual sea el modo de revascularización elegido, es importante individualizar según la situación de cada paciente, además de acompañarlo de un tratamiento médico estricto, con especial atención al control metabólico y lipídico, un adecuado régimen antiagregante y la optimización en el uso de betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

2.7.3. Nuevas técnicas de imagen en la detección de enfermedad coronaria

Más recientemente, pruebas de imagen no invasivas para la detección de la EC, como la tomografía axial computarizada y la angiografía por tomografía computarizada, han ganado popularidad. Estas pruebas detectan la presencia de aterosclerosis coronaria mediante la medición de la cantidad de calcio (*score* calcio) en las arterias coronarias y, en algunas circunstancias, por la visualización directa de estenosis luminal.

El *score* de calcio coronario es un excelente marcador de la carga aterosclerótica coronaria global e identifica individuos con mayor riesgo de presentar isquemia inducible. En la actualización científica de la Asociación Americana del Corazón¹⁶⁵ se afirma que el *score* calcio no es valioso en individuos con bajo riesgo según la escala Framingham, pero pueden ser útiles como una herramienta de cribado en los individuos con un riesgo intermedio, que incluiría los pacientes con diabetes.

Varios estudios han demostrado que la cuantificación del *score* calcio en arterias coronarias es valioso en la identificación de pacientes con una alta probabilidad de isquemia de miocardio inducible^{166,167}. Estos estudios han observado que la probabilidad de isquemia en pacientes con un *score* de calcio <100 es insignificante, mientras que aquellos con una puntuación de > 400 presentan una probabilidad relativamente alta de isquemia inducible.

Cabe señalar que estos estudios evaluaron los pacientes sometidos a pruebas de estrés por diversas indicaciones clínicas, en los cuales la probabilidad de EC sería mayor que en la población que podría ser seleccionada para el cribado, y no estudian específicamente los pacientes con diabetes.

Sin embargo, Anand *et al.*¹⁶⁸ estudiaron pacientes asintomáticos con diabetes, confirmándose la mayor incidencia de isquemia inducible en pacientes con mayores puntuaciones de *score*

calcio. Casi un tercio de los pacientes tenían una puntuación de calcio > 400, de los cuales, el 28% tenían grandes defectos isquémicos.

La decisión de realizar la detección de *score* calcio coronario debe basarse en el buen juicio clínico y la prueba se debería realizar solamente si los resultados tienen el potencial para cambiar el manejo del paciente. Hay poblaciones, incluidos los ancianos y aquellos con insuficiencia renal, con muy alta prevalencia de calcificación coronaria, pero en los cuales las puntuaciones de *score* calcio son menos predictivos de isquemia, lo que limita el valor de tales ensayos. En tales pacientes, cualquier prueba de detección puede estar considerada como inapropiada.

Según la actualización de Enero de 2012 de la ADA³⁵, el balance final de los beneficios, costes y riesgos de este enfoque en pacientes asintomáticos continua siendo controvertido, especialmente en el entorno moderno de control agresivo de los FRCV, así pues establece:

- En el paciente diabético se deben evaluar todos los FRCV y estratificar a estos pacientes según el riesgo a 10 años.
- La isquemia miocárdica debe sospecharse cuando el paciente tenga síntomas sugestivos o electrocardiograma patológico.
- No existe beneficio clínico demostrado de realizar pruebas de despistaje de isquemia miocárdica a pacientes diabéticos asintomáticos:
 - ✓ La isquemia detectada es escasa.
 - ✓ El pronóstico global es favorable.
 - ✓ El cribado no modifica el pronóstico.
- La mejor medida en esta población de pacientes es el tratamiento médico intensivo de los factores de riesgo cardiovascular.

En todo caso, el algoritmo diagnóstico en estos pacientes sigue sin consenso. Igual que en pacientes sintomáticos de bajo riesgo, la recomendación general en estos pacientes asintomáticos, es un adecuado control de todos los factores de riesgo, además de la diabetes.

En este contexto surge nuestro trabajo, cuyo objetivo fue determinar la utilidad clínica de la Tomografía Axial Computarizada Multicorte (TAC-M) en la detección precoz de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos que no habían presentado síntomas típicos ni eventos cardiovasculares previos y evaluar sus implicaciones pronósticas.

2.8. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA MULTICORTE DE ARTERIAS

CORONARIAS: FUNDAMENTOS

La coronariografía invasiva convencional sigue siendo el patrón de referencia clínico en el diagnóstico de la enfermedad coronaria (EC) y en la graduación de estenosis cuando ésta existe, siendo un examen indispensable para planear y guiar procedimientos endovasculares o cirugías en caso que exista indicación en tal sentido. Sin embargo, la acumulación de placa aterosclerótica en la pared de las arterias coronarias comienza mucho antes que el desarrollo de estenosis luminal¹⁶⁹, y en las primeras etapas se asocia a remodelamiento positivo del vaso¹⁷⁰, sin estar en esa etapa adecuadamente representado el compromiso con el estudio angiográfico. Otra limitación del estudio invasivo lo constituyen los riesgos involucrados por la punción arterial, de embolización, de arritmias y de perforación de estructuras vasculares, riesgos que son por lo general muy bajos, pero inevitables.

En este contexto resulta útil un examen no invasivo que permita evaluar el compromiso aterosclerótico tanto en fases precoces como más avanzadas de la enfermedad. Actualmente es bien conocido que la mayoría de eventos cardiovasculares son secundarios a placas que previamente no eran estenóticas¹⁷⁰; lo que ha puesto de manifiesto la necesidad de técnicas de imagen que puedan identificar no sólo el grado de estenosis de las lesiones ateromatosas, sino también su composición y niveles de inflamación, y así poder identificar las posibles placas de alto riesgo (placas vulnerables) antes de su manifestación clínica.

Dentro de estas técnicas de imagen, las hay invasivas: ecografía intravascular (IVUS), angioscopia, tomografía por coherencia óptica; y no invasivas: resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía axial computarizada (TAC).

La coronariografía mediante tomografía computarizada multidetector (TCMD) constituye una herramienta diagnóstica atractiva para un análisis no invasivo de la enfermedad coronaria.

Perspectiva histórica de la tomografía computarizada cardíaca

Desde el primer equipo de tomografía computarizada comercializado en 1972, por el que Godfrey Hounsfield y Alan Cormack recibieron el Premio Nobel en 1979, la capacidad de obtener imágenes axiales de una región anatómica del cuerpo de forma cada vez más rápida ha revolucionado la medicina clínica. Inicialmente esta tecnología se aplicaba exclusivamente al cerebro y se requerían varios minutos para escanear y procesar una única imagen. A lo largo de las siguientes décadas los avances tecnológicos han permitido mejorar los tiempos de adquisición de las imágenes de un espesor submilimétrico y con gran detalle anatómico.

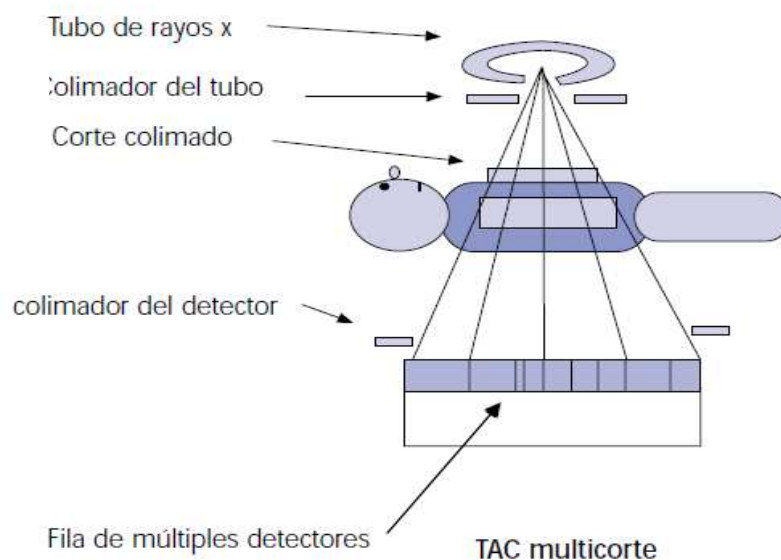
El reto para detectar la EC venía condicionado por la necesidad de visualizar el corazón en movimiento. Esta meta se alcanzó al desarrollarse la tomografía computarizada de haz de electrones (en inglés, *electro-beam CT* o *EBTC*) y la tomografía computarizada multidetector (TCMD).

A) Tomografía computarizada de haz de electrones o *EBTC*: A principios de los 80, la evaluación cardíaca se efectuaba con *EBTC*, centrándose principalmente en la cuantificación del calcio coronario, la función y los volúmenes cardíacos¹⁷¹. Brevemente, el EBTC consiste en una guía de ondas que acelera un haz de electrones dirigido hacia una diana de tungsteno semicircular situada debajo de la mesa del paciente, generando rayos X sin necesidad de elementos mecánicos rotatorios, y una fila de detectores fija que recibe la señal atenuada. Esta tecnología ofrece buena resolución temporal (50-100 ms), escasa resolución espacial, estando limitada por su alto coste y mantenimiento y en la clínica diaria ha sido sustituida por la TCMD.

B) Tomografía computarizada multidetector (TCMD): La técnica que ha experimentado un avance más rápido después de la introducción de la tomografía computarizada helicoidal a principios de los años 90 ha sido la TCMD. Esquemáticamente consiste en una fuente de rayos X que produce un haz colimado de rayos X que atraviesan al paciente. Los fotones atenuados

resultantes son recogidos por los detectores opuestos al haz de rayos X y convertidos en señales eléctricas que posteriormente son transformadas en información digital. El tubo de rayos X y los detectores están integrados en un bastidor, llamado *gantry* (en inglés).

Figura 5: Representación esquemática de un equipo de tomografía computarizada multidetector



Desde su aparición se ha producido un aumento constante del número de detectores pasando por 4, 8, 16, 40, 64 y recientemente disponemos de equipos de 128, 256 y 320 filas de detectores. Estos equipos permiten obtener simultáneamente un gran número de imágenes en un periodo muy breve, mejorando la resolución temporal y espacial, y consiguiendo una óptima evaluación de los segmentos coronarios.

La tomografía computarizada multicorte de arterias coronarias (angio-TAC coronario) es un estudio angiográfico no invasivo de las arterias coronarias, siendo éste un examen técnicamente más complejo que el resto de las tomografías computarizadas, porque tiene por objeto visualizar estructuras muy pequeñas como son las arterias coronarias, que además tienen un rápido movimiento. Las múltiples filas de detectores y la mayor velocidad de giro del tubo de rayos X permiten cubrir un mayor volumen corporal en menor tiempo con mejor resolución espacial y temporal. La resolución espacial, capacidad que tiene el equipo

tomográfico para realizar cortes de menor espesor, es indispensable para poder analizar las arterias coronarias de fino calibre y de curso tortuoso. La resolución temporal, que corresponde al tiempo necesario para adquirir una imagen nítida, es fundamental para poder evaluar las arterias coronarias “quietas”, sin artefactos producidos por el latido cardiaco. Con el equipo multicorte de 64 canales se logra obtener el volumen de información necesaria en aproximadamente 8-12 segundos, lo que permite hacer el estudio en una sola apnea evitando el artefacto producido por el movimiento respiratorio. Se logran imágenes con una resolución espacial de 0,4 x 0,4 x 0,4 mm en los ejes X, Y y Z. Se obtiene una resolución temporal de aproximadamente 165 mseg, lo que permite reconstruir en diástole el volumen completo, momento en que el corazón está más quieto. Esto sigue siendo inferior a la angiografía convencional, la que permite resolución espacial de aproximadamente 0,1 x 0,1 mm, y temporal menor a 20 mseg¹⁷².

Desde hace poco más de cinco años apareció el escanógrafo de doble fuente (doble tubo de rayos X o *dual-source*), cuya novedad permite mejorar la resolución temporal, que pasa de 165 mseg (que se obtiene con el equipo de 64 cortes, tubo único) a 83 mseg, favoreciendo una adquisición ultrarrápida con escasa dependencia de la frecuencia cardíaca. Esto se logra gracias a las fuerzas centrífugas de rotación del tubo dentro del *gantry*, el cual por lo general alcanza a realizar tres giros por cada segundo. Generalmente, en los equipos con único tubo de rayos X se logra la adquisición de imágenes cuando ha llegado a 180° de rotación. Con los dos tubos, sólo se adquieren imágenes a 90° por cada tubo y se superponen las imágenes adquiridas por cada uno de ellos, situación que permite mejorar la resolución temporal con el mismo giro.

No obstante, es importante destacar que los últimos equipos de tomografía computarizada multidetector alcanzan una resolución espacial de 0,1 mm y una resolución temporal menor a 20 mseg^{173, 174}.

2.9. PROTOCOLOS DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES EN ANGIO-TAC

CORONARIO

La obtención de imágenes de buena calidad está relacionada con una correcta selección y preparación de los pacientes, así como una optimización del medio de contraste, del protocolo de adquisición, y de las técnicas de análisis y visualización de las imágenes.

2.9.1. Preparación del paciente

Antes de la realización del examen es importante conocer las contraindicaciones absolutas o relativas de la prueba. El estudio de las arterias coronarias por TCMD requiere el uso de un medio de contraste yodado que está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al mismo. Así mismo dicho contraste puede ser perjudicial para pacientes con insuficiencia renal. Por otro lado si el paciente no puede realizar una apnea de unos 10-12 segundos o no puede permanecer quieto en la mesa, no es un buen candidato para esta prueba, excepto si contamos con equipos de última generación, donde las apneas son muy cortas (respirar durante la adquisición supone un compromiso de la calidad de las imágenes dando lugar a artefactos que pueden producir que segmentos de las arterias coronarias no sean evaluables). En los pacientes muy obesos ($IMC >40 \text{ kg/m}^2$) no se aconsejan estos estudios, debido a que la dosis efectiva de radiación es muy elevada para obtener un estudio de buena calidad.

Resumiendo las contraindicaciones para dicha prueba son:

- ✓ Contraindicaciones absolutas: Embarazo y reacción severa al medio de contraste yodado.
- ✓ Contraindicaciones relativas: Insuficiencia renal (creat $>1.5 \text{ mg/dl}$), obesidad mórbida, arritmia* o extrasistolia frecuente e imposibilidad para hacer una apnea mayor de 10-12

seg* (*teniendo en cuenta que los nuevos equipos permiten escanear pacientes en tiempos muy cortos y en fibrilación auricular).

En cuanto al acceso intravenoso se establece preferentemente por una vena cubital, generalmente por el brazo derecho (para evitar artefactos de endurecimiento del haz provocados por la alta concentración del material de contraste en la vena subclavia izquierda). Dado que se necesitan velocidades de inyección a alto flujo (hasta 5-6 ml/s), siempre que sea posible deberá utilizarse un catéter de diámetro 18G o mayor.

En cuanto a la aplicación de los electrodos del ECG, normalmente se utiliza un ECG de tres derivaciones. El requisito para poder sincronizar retrospectivamente la angio-TAC es una gráfica regular con un complejo QRS fácilmente identificable.

Los pacientes están tumbados en la camilla en posición supina durante la adquisición de las imágenes, es importante adopten una posición cómoda. Antes de empezar la prueba y para evitar artefactos de movimiento, tendríamos que informar al paciente de que debe permanecer sin moverse, incluso si nota sensación de cosquilleo o calor en ciertas partes de su cuerpo durante la inyección de contraste, al mismo tiempo convendría también practicar las instrucciones respiratorias para estar seguros que el paciente pueda realizar la apnea correctamente, aprovechando para observar la variabilidad de su frecuencia cardíaca (FC) con la apnea.

En lo relacionado al control de la frecuencia cardíaca, es importante remarcar la necesidad de que el paciente tenga una FC baja, ya que las FC lentas prolongan relativamente las fases cardíacas con menor movimiento miocárdico (es decir, la relajación al final de la diástole y la contracción al final de la sístole), de manera que se puede colocar con seguridad un intervalo de reconstrucción de una duración definida dentro de estas fases sin incluir porciones del ciclo cardíaco con movimiento. Muchos estudios han demostrado que la mejor calidad de imágenes se consigue con FC lentas y regulares inferiores a 65 latidos por minuto (lpm)¹⁷⁵. A estas FC la

mejor fase del ciclo cardíaco corresponde a una fase diastólica, entre el 60 y 70% del intervalo R-R. Por esta razón se suelen utilizar estas fases para la reconstrucción de las imágenes.

Para conseguir este ritmo entre 55-65 lpm se recomienda la administración de betabloqueantes orales en los días previos a la realización de la prueba o endovenosos en los minutos previos a la realización de la misma (esmolol, metoprolol, propranolol,...). Si los betabloqueantes están contraindicados se puede valorar el uso de antagonistas del calcio (tipo diltiazem o verapamilo), así como ivabradina, aunque su eficacia clínica demostrada es más limitada.

Los nuevos tomográficos de doble fuente o con 256, 320 detectores permiten estudiar las arterias coronarias de pacientes con FC más rápidas o incluso con frecuencias irregulares consiguiendo imágenes de gran calidad diagnóstica^{176, 177}.

Además de premedicar al paciente con cronotropos negativos, se recomienda utilizar nitroglicerina sublingual (si no existe contraindicación para su uso) en los 2-3 minutos previos a la adquisición las imágenes debido a su efecto vasodilatador, mejorando así la visualización de las arterias coronarias, especialmente de los segmentos distales y evitándose el espasmo coronario.

El efecto secundario más habitual es la cefalea, que es pasajera y debe, incluso, interpretarse como buen pronóstico, ya que se ha demostrado que cuando aparece hay menor enfermedad de vasos arteriales y, en el caso de existir estenosis, esta no suele ser severa¹⁷⁸. Es importante reseñar que el vasodilatador no suele producir taquicardia refleja cuando el paciente ha sido previamente betabloqueado, pero sí es esperable si se usa de forma aislada. En pacientes muy ansiosos se aconseja administrar un ansiolítico (lorazepam, diazepam,...) unos minutos antes del escáner. El paciente debe acudir a la prueba en ayunas, pero aquellos que toman medicación habitual no deben alterar su pauta, pudiendo ingerirla con una pequeña cantidad

de líquido. El tiempo de ayuno debe ser menor en pacientes diabéticos para evitar una hipoglucemia.

2.9.2. Administración de contraste

Para visualizar la luz de las arterias coronarias se requiere el uso de un medio de contraste yodado. Hay algunos factores que contribuyen a optimizar y conseguir un mayor contraste en la luz coronaria: el tipo de contraste (concentración de yodo), la velocidad, el volumen y la técnica de inyección¹⁷⁹.

-Tipo de contraste, velocidad y volumen: en la TCMD se usa un medio de contraste yodado soluble. Este puede ser iónico o no iónico. El iónico tiende a crear mayor osmolaridad en sangre y puede causar más reacciones adversas en algunos pacientes. Las formas no iónicas son casi isotónicas, por eso tienen menos efectos secundarios (calor, rubor) y menos reacciones alérgicas.

En la práctica clínica, los medios de contraste no iónicos son los más usados y presentan concentraciones de yodo que varían entre los 300-400 mg de yodo por mililitro (mg I/ml). Se recomienda una concentración de contraste de 350 mg yodo/ml, usando un flujo de inyección a 5-6 ml/seg en el caso de TCMD de 64 cortes.

Generalmente se usa un volumen constante de contraste que se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Tiempo de escáner (seg)} \times \text{velocidad de inyección (ml/s)} + 10$$

Si bien es cierto que para calcular la cantidad de contraste se han descrito varias fórmulas, quizá la más sencilla sea la de 1ml/kg de peso.

Una buena guía para el correcto uso de los contrastes yodados son las guías del *American College of Radiology*¹⁸⁰.

-Técnica de inyección: La administración de contraste supone uno de los aspectos más relevantes en la tecnología de la TCMD cardíaca. En general diferenciamos dos estrategias de inyección.

a) *Inicio automático o bolus tracking:* se posiciona una región de interés o ROI (region-of-interest) en la aorta ascendente o descendente. La adquisición de estos cortes axiales empieza 10 segundos después de inyectar el contraste y cuando éste obtiene un valor predeterminado de Unidades Hounsfield (100-150 UH) en la región de interés, comenzando dicha adquisición de forma manual o automática. En este momento la mesa se desplaza a la posición craneal y se le dan las instrucciones al paciente para que realice la apnea¹⁸¹.

b) *Test bolus o timing bolus:* se administra un pequeño bolo de contraste (10-20 ml) calculando el tiempo de llegada del mismo a la aorta ascendente. Este tiempo será el que debemos fijar como retraso entre la inyección del volumen total correspondiente y el comienzo de la adquisición de las imágenes. Aunque este método permite ensayar las apneas de los pacientes y hacer un test de inyección intravenosa, implica un 20% más de contraste y alarga el estudio unos pocos minutos más.

Para administración del contraste usamos un inyector de doble cabezal capaz de inyectar contraste y suero salino separadamente. En ambos métodos la inyección de contraste se sigue inmediatamente de un bolo de suero fisiológico (30-50 ml) que contribuye a mejorar el realce, reduce el volumen de contraste un 15-20% y disminuye los artefactos de alto contraste en las cavidades cardíacas.

Para el cálculo de la función ventricular derecha y medición del tabique interventricular se emplean protocolos bifásicos de administración de contraste, donde se comienza con una inyección de 60-70 ml de contraste yodado a 5 ml/seg seguido de 20-30 ml a 2.5-3 ml/seg y finalmente bolus de 50 ml de suero fisiológico a 5.0 ml/seg¹⁸².

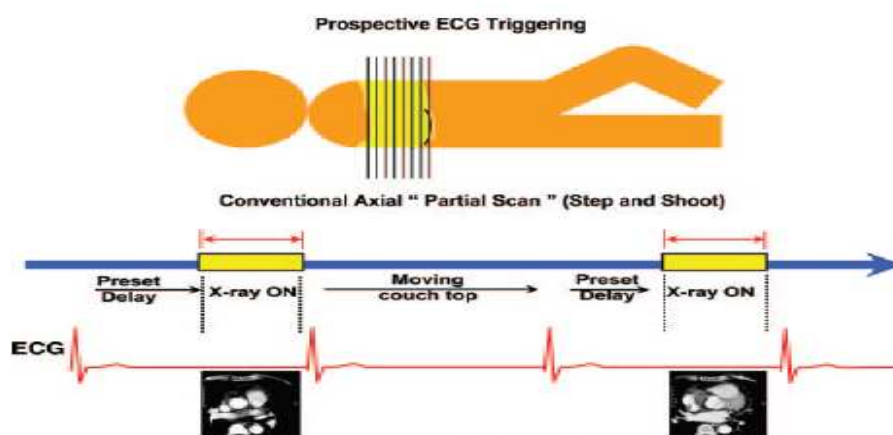
2.9.3. Protocolo de adquisición de las imágenes

Las imágenes se pueden obtener de varios modos:

A) Adquisición en modo secuencial con sincronismo prospectivo (prospective gating):

En este método secuencial (*step and shoot*) la adquisición de las imágenes se sincroniza con la onda R del ECG del paciente y el tubo de rayos X se dispara durante la fase del intervalo RR preseleccionada (fase diastólica), encontrándose la mesa fija. Una vez finalizada esta adquisición se produce un movimiento de la mesa y se espera al nuevo intervalo RR preseleccionado para encender de nuevo el tubo de rayos X y así sucesivamente hasta que se cubre la distancia deseada. Este método permite una reducción significativa de la radiación, ya que sólo se administran rayos X durante un pequeño intervalo del ciclo cardíaco. En la práctica, es el método más utilizado en el *score* de calcio y actualmente se está utilizando cada vez más para el análisis de la anatomía coronaria con buenos resultados¹⁸³. Como desventaja, es muy susceptible a las arritmias durante la adquisición, pudiendo dar artefactos que se traducen en segmentos de las arterias coronarias no diagnósticos.

Figura 6: Adquisición en modo secuencial con sincronismo prospectivo

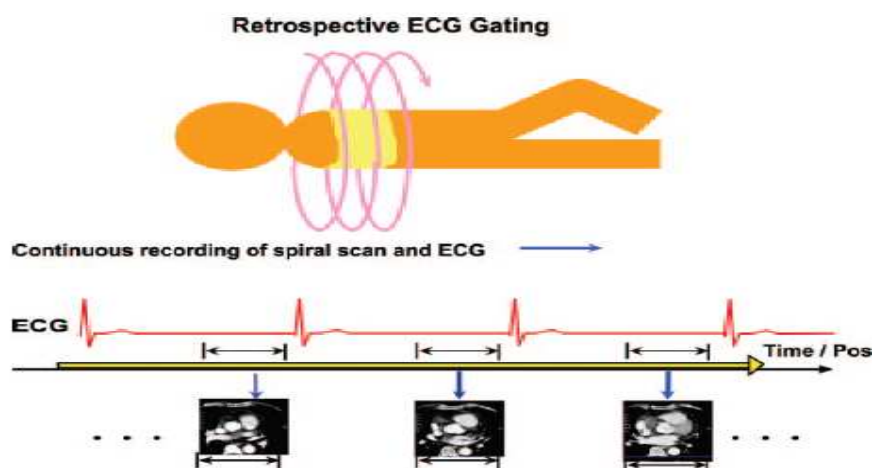


B) Adquisición en modo helicoidal con sincronismo retrospectivo (retrospective gating):

Es el método de adquisición más utilizado hasta el momento para evaluar la anatomía

de las arterias coronarias mediante TCMD. Esta adquisición se realiza con una sincronización continua del ECG del paciente y con una rotación del tubo y un movimiento de la mesa continuo en dirección del eje longitudinal. Como ventajas de este modo se adquieren imágenes durante todo el ciclo cardíaco, lo que permite valorar en modo cine el movimiento cardíaco y realizar un análisis de la función cardíaca en la misma exploración¹⁸⁴. Además en muchas ocasiones es necesario reconstruir en más de una fase cardíaca e incluso ver cada arteria coronaria en una fase diferente para conseguir imágenes de mayor calidad^{185,186}. Como desventaja, comporta una mayor dosis de radiación que el modo prospectivo.

Figura 7: Adquisición en modo helicoidal con sincronismo retrospectivo



La dosis de radiación tiene una considerable importancia en estas exploraciones, estimándose entre 8 y 20 mili-Sieverts (mSv), para el equipo de 64 cortes¹⁸⁷. Existen diferentes estrategias para reducir la dosis efectiva de radiación. Una de ellas es la modulación del tubo de rayos X sincronizada con el ECG, que consiste en utilizar la máxima intensidad del tubo durante la diástole, disminuyendo un 80% la intensidad en la sístole. Con FC regulares y por debajo de 65 lpm, la exposición a la radiación puede reducirse al 30-50%. De la misma manera, si el paciente presenta un ritmo cardíaco lento y estable, se podría emplear el método prospectivo, tal y como se comentó anteriormente, con una considerable reducción de la radiación y con buenos resultados¹⁸³. Otra técnica posible, es aquella que emplea una modulación automática de la

corriente del tubo durante la adquisición dependiendo de la zona adquirida y del hábito corporal del paciente (*CAREdose*)¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

La realización del estudio completo, incluyendo la instalación de la vía venosa y preparación del paciente, dura aproximadamente 30 minutos, sin embargo el tiempo en adquirir todas las imágenes es sólo 5-10 minutos, si no aparecen incidencias durante su realización.

El examen consta de dos etapas, la primera sin contraste intravenoso para cuantificar calcificaciones en las arterias coronarias (*score de calcio o score Agatston*), y la segunda con contraste intravenoso, que corresponde al angio-TAC o angiografía no invasiva como tal.

Cuando las calcificaciones son extensas, con *score Agatston* mayor a 1000 UH, la evaluación endoluminal tras la administración de contraste intravenoso suele ser limitada por el artefacto producido por el calcio de alta densidad, que opacifica el lumen arterial, por ello si nos encontramos ante esta situación, debemos sopesar cautelosamente, si continuar con la fase contrastada, por la poca fiabilidad que se tendrá en los hallazgos.

Una vez adquirido el volumen de imágenes del estudio, se reconstruyen en las diferentes fases del ciclo cardíaco y se analizan en la estación de trabajo.

2.10. INDICACIONES ACTUALES DE ANGIO-TAC CORONARIO

Por no haber una base extensa y volumen de evidencia suficiente, en lo referente a estudio prospectivos, aleatorizados, meta-análisis y, especialmente, estudios con desenlaces fatales (IAM o muerte cardiovascular), es difícil establecer una clasificación de indicaciones exhaustiva al estilo de los *Task Force*, razón por la que ninguna guía de tomografía actual, podría comprometerse con la presentación clínica de conductas taxativas para indicar o no indicar un estudio de angio-TAC cardíaco.

Diferentes estudios han demostrado que la angiografía no invasiva tiene un alto valor predictivo negativo en pacientes de bajo riesgo, que alcanza el 99%. En una reciente publicación se establece que cuando no se encuentra enfermedad coronaria significativa en el angio-TAC, es raro que se presente un evento cardiovascular fatal en los siguientes años, pero éstos se incrementan en la medida en que se encuentre mayor compromiso coronario¹⁹¹. Este volumen de evidencia que comienza a acumularse paulatinamente, ésta gestando la plataforma suficiente para demostrar, con contundencia científica, las bondades de una estrategia no invasiva y lo que está puede significar en la gama de posibilidades diagnósticas del paciente cardiológico.

En este capítulo las indicaciones se enunciarán como conductas recomendadas o no recomendadas. La conducta de solicitud del estudio queda a criterio del clínico, una vez comparados los riesgos inherentes de dicho procedimiento (radiación, aplicación de medio de contraste,...) y el beneficio que puede aportar para el proceso diagnóstico del paciente.

En cuanto a la graduación de los niveles de evidencia a los que nos referimos, siguen los estándares internacionales acerca de los niveles de evidencia¹⁹², como se aprecia en la tabla 7.

Tabla 7: Niveles de evidencia y características

Nivel de evidencia	Características
A	Múltiples estudios clínicos (más de tres) donde se caracterizan sub-poblaciones, en las cuales existe una clara consistencia entre el efecto benéfico o de utilidad del procedimiento.
B	Estudios clínicos limitados (dos a tres estudios).
C	Estudios clínicos muy limitados (uno a dos estudios).

2.10.1. Detección de enfermedad coronaria en pacientes con dolor torácico agudo y posible síndrome coronario agudo

Las indicaciones recomendadas en la tabla 8, obedecen a los recientes criterios de uso apropiado en las instancias de pacientes con dolor torácico agudo con probabilidad baja a intermedia de que el dolor sea de origen coronario, y que tengan ECG normal, no diagnóstico o no interpretable, aún con biomarcadores cardíacos normales o equívocos.

Tabla 8: Recomendaciones angio-TAC coronario en pacientes con dolor torácico agudo

Recomendado	Nivel de Evidencia
• Dolor torácico de etiología no clara (cuando la sospecha de síndrome coronario agudo es menor frente a descartar tromboembolismo pulmonar o disección aórtica).	B
• Probabilidad clínica baja a intermedia, con electrocardiograma y biomarcadores enzimáticos normales.	C
• Probabilidad clínica baja a intermedia y electrocardiograma no interpretable.	B
• Probabilidad clínica baja a intermedia, electrocardiograma no diagnóstico o biomarcadores enzimáticos equívocos.	B
No recomendado	Nivel de Evidencia
• Probabilidad clínica alta, cambios electrocardiográficos del segmento ST y elevación enzimática.	A

El alto valor predictivo negativo (mayor a 96% en las diversas series) y la rapidez en la toma y obtención de resultados permiten acortar los tiempos del flujograma decisorio y la toma de conductas clínicas^{193, 194}. También es clave el concepto de la probabilidad pre-test.

Adicionalmente, el angio-TAC posibilita descartar en el mismo estudio diagnósticos diferenciales como la patología aórtica y el tromboembolismo pulmonar. Este se conoce como “triple descarte diagnóstico”, por lo que el angio-TAC coronario constituye un arma diagnóstica de primera línea en el dolor torácico agudo, con probabilidad pre-test intermedia para Síndrome Coronario Agudo (SCA) ^{195, 196}. En este punto, el último consenso de Criterios de Uso Apropiado, publicado en el año 2010, ubica esta indicación como incierta¹⁹⁷; sin embargo, existe un volumen de evidencia abundante sobre los potenciales beneficios de este estudio y podría ser recomendable si la posibilidad de diagnóstico etiológico alternativo es igual o mayor al que sea de origen coronario. Adicionalmente, el angio-TAC redundante en disminución de costes hospitalarios y tiempos de estancia de los pacientes en los servicios de urgencias, y posibles hospitalizaciones innecesarias en unidades de cuidados intensivos^{198, 199}. Aunque, como anotan los expertos, su realización impone altos estándares logísticos y de protocolo de administración de medio de contraste, teniendo en cuenta los requerimientos de este último en tres ubicaciones diferentes en una misma adquisición²⁰⁰.

En pacientes con alta probabilidad pre-test¹⁹⁷ de presentar un SCA pudiera considerarse eventualmente más apropiado pasar a una estrategia invasiva. De igual forma, los pacientes con cambios ECG típicos, y alteraciones enzimáticas, específicamente de troponina, claramente se benefician de pasar a una estrategia invasiva.

2.10.2. Detección de enfermedad coronaria en pacientes con dolor torácico no agudo sospechoso de angina o equivalente anginoso

En la medida en que se hace más frecuente el uso de angio-TAC coronario, se hace más recomendable el criterio de paciente con ECG interpretable y capacitado para hacer ejercicio, pero con probabilidad pre-test intermedia de que la clínica sea de origen coronario¹⁹⁷. De manera semejante, el hecho de que los pacientes con probabilidad pre-test baja e intermedia quienes tienen ECG no interpretable o están incapacitados para el ejercicio, se incluyó como criterio apropiado para la realización de coronariografía no invasiva por angio-TAC¹⁹⁷.

Por otro lado cuando el paciente tiene cuadro de dolor torácico y las pruebas funcionales para la detección de isquemia no son suficientes, sea por resultados equívocos, discordantes o por dificultades de interpretación, puede ser beneficioso pasar a una exploración anatómica no invasiva^{197, 201}.

En aquellos pacientes que serán reintervenidos para cirugía cardíaca y tienen antecedentes de revascularización miocárdica con arteria mamaria interna o injertos venosos, por el riesgo inherente a que durante la esternotomía se pueda seccionar el injerto, podría recomendarse esta exploración, siendo de gran utilidad para evitar complicaciones²⁰².

Por consenso de expertos^{197, 202}, en pacientes que serán sometidos a cirugía cardíaca coronaria, no coronaria o mixta, a quienes no se les pueda canular selectivamente un vaso coronario y no se obtiene una adecuada visualización por inyección no selectiva, el angio-TAC puede ofrecer una ventaja significativa para completar la evaluación anatómica de forma no invasiva.

Tabla 9: Recomendaciones angio-TAC coronario en pacientes con dolor torácico no agudo

Recomendado	Nivel de Evidencia
• Probabilidad clínica pre-test intermedia, electrocardiograma interpretable y capacitado para hacer ejercicio.	C
• Probabilidad pre-test baja o intermedia, electrocardiograma no interpretable o imposibilidad para realizar ejercicio.	C
• Que continúa sintomático a pesar de prueba de esfuerzo electrocardiográfica negativa, o pruebas funcionales de isquemia por imágenes con resultado negativo.	C
• Pruebas funcionales de isquemia por imágenes (eco estrés o perfusión con Medicina Nuclear) que arrojan resultados equívocos, discordantes o no interpretables.	B
• Historia previa de revascularización miocárdica, previo a ser reintervenido.	B
• Imposibilidad para canulación selectiva de coronarias en paciente estudiado para cirugía cardíaca.	C
• Antecedentes de enfermedad coronaria, intervencionismo con <i>stents</i> coronarios, cuyo diámetro sea igual o mayor a 3,0 mm.	B
• Antecedentes de revascularización miocárdica y persistencia de síntomas.	B
• Cuando existe sospecha de anomalías coronarias o fístulas arteriovenosas torácicas.	B
No recomendado	Nivel de Evidencia
• Riesgo cardiovascular bajo, baja probabilidad clínica pre-test de etiología coronaria y pruebas funcionales para isquemia negativas.	A

En lo referente a pacientes con implante de *stents*, el angio-TAC coronario ya ha demostrado ser útil en varios estudio clínicos, especialmente para *stents* de mayor calibre (>3 mm), con valores predictivos negativos altos para descartar re-estenosis intra-*stent* de más del 50%²⁰³⁻²⁰⁵. En los *stents* de menor calibre muchas veces no es posible la adecuada evaluación endoluminal y sólo se logra definir permeabilidad distal al *stent* y posibles sitios de estenosis adyacente a sus extremos.

En varias publicaciones y consensos de expertos se demostró que la sospecha de anomalías en las arterias coronarias o fístulas arteriovenosas torácicas es una clara indicación para la evaluación no invasiva del árbol coronario^{197, 200, 202, 206}, ya que la información anatómica que otorga el examen en estos casos es superior a la que brinda la coronariografía convencional.

2.10.3. Detección de enfermedad coronaria en el paciente sin síntomas de angina

Para la Cardiología moderna, volcada al estudio de la placa aterosclerótica²⁰⁷, es ya una realidad incontrovertible que algunos pacientes pueden tener placas, que, aún sin obstruir el flujo sanguíneo de forma significativa, si pueden ser susceptibles a ruptura y ocasionar un SCA^{208, 209}. Hasta puede demostrarse cómo el comportamiento hemodinámico de la estenosis tiene repercusiones e implicaciones en los estudios de reserva de flujo fraccional (FFR)²¹⁰.

Con frecuencia se utiliza el IVUS para evaluar la pared vascular, reportándose sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos por encima de 90% al comparar los hallazgos de lumen y pared entre coronariografía no invasiva por angio-TAC versus IVUS²¹¹⁻²¹³. En una revisión sistemática se observó una excelente correlación entre la caracterización de la placas ateroscleróticas entre angio-TAC e IVUS²¹⁴. En este sentido el angio-TAC coronario puede convertirse en una herramienta poderosa como marcador imaginológico no invasivo para la detección o el descarte de la EC.

Tabla 10: Recomendaciones angio-TAC coronario en pacientes asintomáticos

Recomendado	Nivel de Evidencia
• Historia previa de revascularización miocárdica con arteria mamaria interna, previo a intervención para cirugía torácica o cardíaca no coronaria.	B
• Programado para cirugía cardíaca no coronaria con probabilidad intermedia de tener enfermedad coronaria concomitante.	C
• Programado para cirugía mayor no cardiovascular o cirugía vascular, con baja clase funcional y riesgo cardiovascular intermedio o alto.	C
• Riesgo cardiovascular intermedio, con alta sospecha de isquemia silente y pruebas funcionales equívocas o no interpretables, o prueba de esfuerzo con score de Duke intermedio.	C
• Antecedentes de enfermedad coronaria, intervencionismo con <i>stent</i> en tronco principal de más de 3 mm coronario y/o revascularización miocárdica, y alta sospecha de isquemia silente a pesar de pruebas funcionales negativas.	C
• Falla cardíaca o baja fracción de eyección de reciente diagnóstico para búsqueda etiológica, con probabilidad baja o intermedia de tener origen coronario.	B
No recomendado	Nivel de Evidencia
• Riesgo cardiovascular bajo, baja probabilidad clínica de isquemia silente y pruebas funcionales o coronariografía invasiva previa con resultado negativo.	B

Existen estudios recientes donde se demuestra que la presencia de criterios de remodelamiento extrínseco del vaso con placa blanda demostrada por bajos coeficientes de atenuación intraplaca (<150 UH) documentadas en angio-TAC, se asocian con la aparición de un evento coronario agudo²¹⁵. Adicionalmente el *Prospect Trial*²¹⁶, cuyos resultados se han publicado recientemente, demuestra cómo las placas ateroscleróticas angiográficamente leves, se relacionaron con nuevos eventos cardiovasculares, en particular aquellas que mediante IVUS mostraron una capa fibrosa, una carga significativa de placa aterosclerótica (mayor a 70%) y un área luminal de 4,0 mm² o menos.

Por tanto, el reconocimiento de la placa vulnerable aún sin obstrucción crítica ni isquemia, favorecerá una intervención farmacológica más agresiva y una mayor conciencia de la enfermedad por parte del paciente, que le facilitará la modificación de sus hábitos de vida y el control de sus factores de riesgo.

De otro lado, en pacientes asintomáticos, programados para cirugía cardíaca no coronaria con historia de revascularización previa, pero con probabilidad intermedia para tener EC concomitante, se recomienda el angio-TAC coronario¹⁹⁷. También es útil frente al paciente con insuficiencia cardíaca de reciente comienzo, para el estudio etiológico de la misma²⁰².

En cuanto a los casos de cirugía mayor no cardíaca, con historia previa de EC, pueden beneficiarse de una exploración no invasiva del árbol coronario²¹⁷, quedando excluidos aquellos pacientes en evaluación previa a trasplante renal (ver contraindicaciones).

Incluso en los escenarios en donde se ha realizado ergometría y ECG a pacientes asintomáticos, sedentarios, con riesgo intermedio, como parte de estratificación de riesgo cardiovascular o evaluación de la clase funcional (clase IIb, nivel de evidencia B)²¹⁸, la versión actualizada del Consenso de Criterios Apropriados, contempla la realización de angio-TAC coronario cuando la prueba ha arrojado un índice de Duke intermedio. Así mismo, puede haber casos de pacientes asintomáticos, con historia familiar de enfermedad coronaria, con

score cálcico elevado (Clase IIb, nivel de evidencia A), intervencionismo previo o revascularizados, o pacientes diabéticos, a quienes por alta sospecha de enfermedad silente, se les realizan pruebas funcionales tipo perfusión miocárdica o eco estrés que arrojan resultados no concluyentes o equívocos. Por esta alta sospecha de EC silente, pudiera optarse por realizar un angio-TAC coronario para descartar la presencia de EC significativa.

En general, la controversia se da en pacientes asintomáticos pero con riesgo cardiovascular intermedio o alto, puesto que no se ha logrado llegar a consenso sobre cuáles serían los casos ideales para evaluar de forma no invasiva²¹⁹. Buena parte de esta discusión se establece porque muchos ejemplos de pacientes sintomáticos con angina estable se benefician tan solo de manejo médico óptimo^{220, 221}, argumento clínico que no puede extrapolarse a los pacientes asintomáticos con riesgo cardiovascular, especialmente intermedio o alto, dado que pueden estar más relacionados o ser portadores de placas de características blandas²²² en lugar de calcificadas (estas últimas parecen presentarse más y estar asociadas con cuadros clínicos estables).

Se requiere por lo tanto, un volumen mayor de evidencia para que el angio-TAC coronario pueda implementarse categóricamente en el paciente sin síntomas como prueba de cribado^{215, 223, 224}.

Por último como posible indicación futura, podemos destacar los pacientes pos-trasplante cardíaco; por protocolo continúan realizándose coronariografías de seguimiento, con resultado normal, la mayoría de las veces. Existe un volumen de evidencia cada vez mayor tendiente a la implementación de la coronariografía no invasiva con angio-TAC, dado que con este método, además de evaluar el lumen, también es posible explorar la pared vascular con buena correlación, tal como se expuso anteriormente²⁰⁰; aunque el exceso de riesgo para enfermedad neoplásica de esta población, debido a la terapia inmunosupresora a largo plazo, y las dosis acumulativas de radiación, podrían limitar la implementación de dicha indicación.

2.10.4. Otras indicaciones de angio-TAC coronario con o sin coronariografía no invasiva

El intervencionismo electrofisiológico requiere cada vez más del aporte imaginológico del angio-TAC de corazón para la definición de trayectos y drenajes venosos pulmonares, así como del seno coronario. Nuevas indicaciones establecidas de angio-TAC cardíaco lo constituyen el mapeo venoso para ablación con radiofrecuencia en casos de arritmias. De igual forma, aunque no de manera rutinaria, en procedimientos fallidos de implante de marcapasos tricameral o biventricular para resincronización cardíaca^{197, 200, 202, 206}.

También destacamos en este apartado la utilidad del angio-TAC coronario en la implementación de procedimientos endovasculares, como es el caso del implante percutáneo de endoprótesis valvulares aórticas en pacientes con estenosis aórtica severa^{225,226}. Parte del éxito primario y a largo plazo depende de la información obtenida por angio-TAC acerca de las características anatómicas del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el plano valvular aórtico y su anillo, y la región sinotubular^{227, 228}. Por tanto, la planificación del procedimiento con medidas combinadas entre ecocardiografía y angio-TAC parece ser determinante.

Las masas intracardíacas, al igual que la patología pericárdica son susceptibles de evaluación mediante angio-TAC cardíaco, pero no como indicación inicial, sino en aquellos casos en los que otras modalidades diagnósticas no hayan logrado esclarecer la condición clínico-patológica¹⁹⁷.

En cuanto a la evaluación de la función ventricular, tanto izquierda como derecha¹⁹⁷, aunque se puede realizar adecuadamente mediante angio-TAC, raras veces se solicita como indicación, dado que la ecocardiografía es un método más versátil, rápido y seguro de evaluación estructural y funcional, sin embargo puede ser crucial en casos en los que la ventana acústica

ecocardiográfica sea limitada, o cuando haya contraindicación para evaluación funcional por RMN cardíaca.

Tabla 11: Otras recomendaciones de angio-TAC coronario

Recomendado	Nivel de Evidencia
• Mapeo de venas pulmonares previo a ablación con radiofrecuencia para fibrilación auricular.	B
• Mapeo venoso de corazón previo a implantación de marcapasos tricameral.	C
• Evaluación de características anatómicas de plano valvular aórtico previo al implante de endoprótesis valvular aórtica.	C
• Condiciones cardiológicas estructurales o funcionales valvulares (nativas o protésicas), con sospecha de disfunción no esclarecida con otras modalidades imaginológicas.	C
• Evaluación de masas cardíacas (trombo o tumor) en pacientes con limitación de imágenes por ecocardiografía o resonancia magnética cardíaca (o contraindicaciones).	C
• Evaluación de condiciones pericárdicas (masas, constricción o complicaciones de cirugía cardíaca) en pacientes con limitación de imágenes por ecocardiografía o resonancia cardíaca (o contraindicaciones).	B
• Evaluación de morfología cardíaca en pacientes con cardiopatía compleja.	
• Evaluación de función ventricular izquierda y derecha.	
No recomendado	Nivel de Evidencia
• Como estudio morfológico y funcional cardíaco inicial para evaluar masas cardíacas, válvulas cardíacas, pericardio, función ventricular y cardiopatías congénitas complejas en adultos.	B

2.10.5. Valoración del calcio en el territorio coronario

El fundamento de la medición de calcio en las coronarias, es que existe una correlación entre la cantidad de placa aterosclerótica del árbol coronario y la cantidad de calcio detectada por medios radiológicos finos²²⁹.

La cuantificación de calcio coronario y su rendimiento pronóstico tiene una larga historia de seguimiento epidemiológico de cohortes²³⁰⁻²³³, porque está disponible a través de la técnica

de tomógrafo ultra rápido, también llamado *EBTC* (*Electron Beam Tomography* o tomografía de haz de electrones), mencionado anteriormente, desde la década de los 80.

Estos estudios permitieron demostrar que el conocimiento de la cantidad de calcio (o su ausencia), agrega información a la que se puede obtener a través de la evaluación convencional de FRCV tradicionales, en el contexto de la prevención primaria. Así pues, aunque la presencia de calcio se considera un fenómeno dependiente de la edad, también discrimina el riesgo de mortalidad en pacientes de edad avanzada²³⁴.

Actualmente disponemos de dos técnicas para cuantificar el calcio coronario : *EBTC* y la tomografía con multidetectores (TCMD), siendo la más utilizada la segunda, debido a su mayor disponibilidad y a la buena correlación que tiene con el *electron-beam*, incluso con mejor reproducibilidad^{235, 236}.

La técnica descrita por Agatston *et al* ²³⁷, consiste en medir el área total de placa coronaria calcificada en píxeles, corte por corte, asignándole una puntuación (*score*). El *score* cálcico de Agatston se obtiene como resultado de la multiplicación del área de la lesión calcificada por un factor dependiente de la señal pico de intensidad de la lesión. Puede haber problemas con artefactos de ruido y con variaciones del protocolo de escaneo. Por este motivo, se han diseñado nuevas aproximaciones para el cálculo del volumen cálcico y la masa de calcio, que presentan una mayor reproducibilidad y consistencia de la técnica²³⁸.

El *score* cálcico proporciona una estimación precisa de la carga aterosclerótica coronaria y es un predictor potente de eventos cardíacos en pacientes asintomáticos²³⁰. Los pacientes sin calcio coronario o con *score* cálcico bajo tienen menor probabilidad de presentar eventos clínicos que aquellos con *scores* altos²³⁹.

Como líneas generales y basado en un consenso se considera que la carga aterosclerótica coronaria es:

- Mínima: si *score* cálcico 0-10
- Leve: si *score* cálcico 11-100
- Moderada: si *score* cálcico 101-400
- Severa: si *score* cálcico >400

Un *score* cálcico mayor a 1000 va asociado a un 25% de riesgo anual para padecer un evento cardiovascular (y por lo tanto traduce una necesidad de medidas agresivas de tratamiento en estos pacientes). No obstante estos valores hay que ajustarlos por edad y sexo, basándonos en los percentiles de la población general, pues no es lo mismo un *score* cálcico de 45 en un hombre de 45 años (riesgo moderado ya que estaría por encima del percentil 95 para su edad) que el mismo *score* en un varón de 75 años (que se encontraría por debajo del percentil 10)²⁴⁰.

Destacar que, también se han descrito variaciones raciales en la carga cálcica aterosclerótica y que no se explican por los factores de riesgo convencionales conocidos²⁴¹.

Es importante reseñar que no está demostrado que el *score* cálcico coronario sea un factor predictor de eventos independiente de los factores de riesgo convencionales²⁴⁰.

La V Conferencia sobre prevención cardiovascular de la Sociedad Americana de Cardiología²⁴², celebrada en el año 2000, estableció el uso del *score* cálcico entre otros test no invasivos, en poblaciones seleccionadas asintomáticas. Esto fue respaldado por la NCEP (*National Cholesterol Educational Program, Panel III*)¹. Por ejemplo, pacientes asintomáticos que tienen un riesgo intermedio (10-20% en 10 años, 2 o más FRCV según criterios Framingham) comprenden el grupo que más se puede beneficiar de un cambio en los hábitos de vida y tratamiento, y por lo tanto sería el grupo en el que la cuantificación del *score* cálcico estaría más indicado.

Además, habría también algunos subgrupos de pacientes seleccionados con riesgo bajo que se podrían beneficiar de la técnica, como por ejemplo pacientes jóvenes con historia familiar precoz de cardiopatía isquémica²⁴³.

Varios autores indican que la combinación del *score* cálcico con los FRCV convencionales sería una mejor aproximación a la hora de estimar el riesgo en pacientes asintomáticos.

En las últimas actualizaciones¹⁹⁷, sobre el uso apropiado de la cuantificación de calcio coronario, realizadas en el año 2010, cabe destacar:

Tabla 12: Recomendaciones y niveles de evidencia para cuantificación de *score* cálcico

Recomendado	Nivel de Evidencia
<ul style="list-style-type: none"> • Puede considerarse útil como estrategia de re-estratificación de riesgo en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio. • Historia familiar de enfermedad coronaria prematura en paciente con riesgo cardiovascular bajo. 	<p>B</p> <p>C</p>
No recomendado	Nivel de Evidencia
<ul style="list-style-type: none"> • Tamizaje en pacientes con riesgo cardiovascular alto. • Tamizaje en pacientes con riesgo cardiovascular bajo. 	<p>A</p> <p>A</p>

Así pues podría considerarse la realización de *score* cálcico sin coronariografía en aquellos pacientes asintomáticos con riesgo cardiovascular intermedio y en quienes tengan riesgo cardiovascular bajo con historia familiar de enfermedad coronaria prematura²⁴⁶, como se indicaba anteriormente.

Con respecto al riesgo cardiovascular alto, este grupo de pacientes por sí mismo, ya requiere un tratamiento específico, por lo que un *score* cálcico alto no aportaría mayor información. De igual manera en pacientes con riesgo cardiovascular bajo, que se asemejan a la población general, el consenso de expertos no recomienda el cribado con la cuantificación de calcio coronario²⁴⁷.

Se establece con claridad que los pacientes con riesgo cardiovascular intermedio y *score* Agatston por encima de 400, se re-estratifican a una escala mayor de riesgo cardiovascular, y por tanto, deben optimizarse las metas terapéuticas para el control de sus factores de riesgo²⁰⁰. Esto no significa que deban ser conducidos necesariamente a un estudio invasivo, pero ya deben ser catalogados a una escala de riesgo cardiovascular alto^{234, 248, 249}.

Cabe aclarar que los resultados de *score* Agatston >400, de ninguna manera constituyen una recomendación para no continuar con el estudio coronariográfico no invasivo contrastado¹⁹⁷.

En cuanto a pacientes sintomáticos, el *score* de calcio también ha mostrado un interesante papel, tanto en el diagnóstico como en el pronóstico. Presenta una buena sensibilidad (90%) pero una especificidad moderada, para el diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva. En pacientes con dolor torácico agudo se ha observado ausencia de calcio coronario en un 2-8% de los pacientes con enfermedad coronaria severa, por lo que su empleo en este contexto es discutido.

El calcio coronario mantiene una adecuada capacidad en la estratificación del riesgo en los pacientes sintomáticos observándose una relación lineal entre la severidad de la calcificación coronaria y la incidencia de eventos en el seguimiento de estos pacientes.

En lo relacionado con los pacientes diabéticos asintomáticos, la prevalencia de calcio coronario es similar a la de pacientes no diabéticos con EC obstructiva²⁵⁰. Pero en pacientes diabéticos una puntuación de calcio baja no excluye EC. En el estudio de Raggi et al.¹¹, que incluyó a 10.377 pacientes (903 pacientes con DM tipo 2) seguidos durante más de 5 años, la mortalidad aumentó de forma proporcional a la puntuación de calcio, tanto en pacientes diabéticos, como en no diabéticos, pero fue mayor en los diabéticos.

2.10.6. Caracterización de la placa coronaria y su valor en la práctica clínica

La ventaja fundamental del uso de la angiografía con TCMD es que el mismo estudio podemos evaluar no sólo la luz del vaso, sino que también es posible estudiar las características de la placa de ateroma²⁵¹.

Las placas ateroscleróticas pueden presentarse en diferentes estadios evolutivos y se han establecido tres tipos de placas en base a su composición:

1. Blanda: este tipo de placa presenta un gran contenido lipídico que se traduce en una baja atenuación (50 ± 20 UH) en los estudios con TCMD.
2. Fibrosa: el componente fundamental es el colágeno, presentando una atenuación intermedia (100 ± 30 UH).
3. Calcificada: las placas calcificadas presentan UH >130 .

Se ha relacionado la presencia de un tipo u otro de placa con la situación clínica del paciente. Así se ha observado que en pacientes con angina de esfuerzo estable es más frecuente la presencia de placas calcificadas, mientras que en pacientes con un síndrome coronario agudo es frecuente observar placas de tipo blando o mixto²⁵². Por este motivo se ha considerado que las placas blandas o mixtas se asocian a una mayor incidencia de eventos durante el seguimiento de estos pacientes.

En un estudio publicado en 2010²⁵³ se observó que la presencia de placas blandas o mixtas tiene el mismo valor pronóstico que la presencia de placas obstructivas.

La prevalencia de EC en pacientes asintomáticos con DM tipo 2 es superior a la prevalencia en la población no diabética, que alcanza el 80% en el trabajo de Scholte *et al*²⁵⁴. En pacientes diabéticos se ha documentado un porcentaje más alto de lesiones calcificadas y no

calcificadas, y un menor porcentaje de placas mixtas²⁵⁵. La precisión diagnóstica de la técnica es similar en pacientes diabéticos.

La combinación de la angiografía y del estudio de las características de la placa hace que la TCMD sea una técnica con un gran potencial no sólo en el diagnóstico sino también en el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria.

2.11. LIMITACIONES DE LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

Si bien la visualización no invasiva de las arterias coronarias por tomografía computarizada multidetector (TCMD) tiene enormes ventajas para el paciente, hay que tener en cuenta que esta técnica presenta ciertas limitaciones detalladas a continuación.

2.11.1. Exposición a radiación

Una de las principales limitaciones del TAC en general, y del angio-TAC en particular, es la radiación a la que es sometido el paciente. La cantidad de radiación ionizante empleada es un factor que determina la calidad de la imagen, y a medida que aumenta el número de detectores empleados, se incrementa progresivamente la radiación necesaria para hacer un estudio cardiológico. Por tanto es de gran importancia tener presente este factor a la hora de realizar uno de estos estudios.

Esto ha facilitado que en ocasiones se vea cuestionado su valor clínico, debido a la dosis de radiación efectiva (DRE) que recibe cada paciente, lo que limitaría la repetición de estos estudios para el seguimiento. Sin embargo, es importante señalar que la DRE no es mayor a la de otros estudios, como la tomografía computarizada de tórax (18 mSv), la tomografía computarizada de abdomen (hasta 25 mSv) o la tomografía computarizada de *emisión simple de fotones* (SPECT) reposo-esfuerzo con tecnecio 99m-sestamibi (9 mSv) o talio (41 mSv)²⁵⁶.

Estas cifras de radiación también deben compararse con la angiografía invasiva convencional (6 a 9 mSv)¹⁸⁷, pero la coronariografía invasiva presenta además un riesgo de complicación grave del procedimiento del 0,11% (inexistente en la TCMD)²⁵⁷.

No obstante, en el ámbito cardiológico, como también entre los diferentes fabricantes de equipos, es motivo de permanente preocupación la búsqueda de diferentes estrategias para reducir la DRE sin detrimento en la calidad de la imagen y en la certeza diagnóstica²⁵⁸⁻²⁶⁰.

En la actualidad, la DRE para la evaluación con angiografía coronaria mediante TCMD, realizada con técnica de adquisición helicoidal con sincronización ECG retrospectivo en equipos de 64 filas de detectores oscila entre 8 y 20 mSv²⁵⁸.

Una de las estrategias propuestas fue la técnica de modulación de corriente del tubo de rayos X, comentada anteriormente, que permite una reducción de la DRE de entre el 30% y el 40%²⁵⁹,
²⁶⁰.

Sin embargo, está demostrado ya, la mayor reducción de la DRE, con la adquisición axial con sincronización ECG prospectiva, en la cual el tubo de rayos X sólo emite radiación durante la fase fisiológica de menor movimiento cardíaco, y que consigue reducir la DRE hasta un 70-80%, sin detrimento en la calidad de imagen y la certeza diagnóstica de dicha técnica^{183, 261-263}.

Un reciente estudio muestra que con la aplicación de las nuevas técnicas y los equipos de última generación, es posible reducir en forma muy importante las DRE administradas (1.1 a 3 mSv), sin un compromiso importante de la calidad de imagen¹⁸³.

2.11.2. Empleo de agentes de contraste

Para la realización de angio-TAC coronario es necesaria la administración de contrastes yodados hidrosolubles. Este tipo de contrastes no están exentos de efectos secundarios. Por una parte su administración tiene efectos directos sobre el corazón y el aparato cardiovascular como tal: produce alteraciones en el ritmo, la conducción y el inotropismo cardíaco²⁶⁴. Estos efectos se ven reducidos con la administración de agentes isosmolares²⁶⁵. Además, estos contrastes presentan una ligera acción anticoagulante.

Sin embargo, la nefrotoxicidad es uno de los efectos más significativos y frecuentes de la administración de contrastes yodados²⁶⁶. Cuando aparece este efecto adverso, se eleva la creatinina sérica, alcanzando su pico máximo a los 3-7 días y se normaliza a los 10-14 días. Su incidencia se sitúa en el 2-7% y resulta más frecuente en pacientes con deterioro renal previo

(diabéticos, deshidratados, mayores de 70 años, pacientes con insuficiencia cardíaca y aquellos en los que se administran de forma concomitante otros fármacos nefrotóxicos). Para prevenir su aparición se recomienda la hidratación abundante²⁶⁷ en los días previos y posteriores al estudio, así como la suspensión (siempre que sea posible) de fármacos nefrotóxicos y de metformina en las 24-48 horas previas a la realización del estudio.

Destacar también, aunque menos frecuentemente, que esta clase de medios de contraste produce en ocasiones reacciones adversas de tipo cutáneo o gastrointestinal. En caso de que existan antecedentes de esta clase de reacciones, y fuera necesario realizar el estudio, deberá emplearse previamente profilaxis basada en fármacos antihistamínicos H1 y H2 y corticoides

2.11.3. Necesidad de control de la frecuencia cardíaca

En la mayoría de los pacientes a los que se les realiza el estudio, es necesaria la administración de medicación cronotropa negativa (betabloqueo versus calcioantagonistas), ya sea vía oral en los días previos o vía intravenosa en los minutos previos a la realización del estudio, ya que como hemos remarcado anteriormente se precisan frecuencias cardíacas inferiores a 60-70 latidos por minuto y un ritmo cardíaco estable.

Los pacientes con frecuencias superiores a las descritas y aquellos con extrasistolia frecuente o fibrilación auricular son candidatos a obtener imágenes difíciles de interpretar.

2.11.4. Necesidad de apnea

Aunque con los nuevos avances técnicos, especialmente con los equipos de última generación, el tiempo de apnea requerido es mínimo (8-12 seg), se necesita que el paciente colabore para poder obtener unas imágenes de la calidad adecuada a fin de ser interpretables.

Aquellos pacientes que no colaboran con la realización del estudio generalmente van a proporcionar unas imágenes de peor calidad, y por tanto, de más difícil interpretación.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

En este trabajo de investigación proponemos como hipótesis general la existencia de una mayor prevalencia de arterioesclerosis (ATC) oculta en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2, a pesar de presentar una situación clínica estable, desde el punto de vista cardiovascular.

Así pues también apoyamos una mayor prevalencia de ATC oculta en pacientes con DM tipo 2, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, que presentan un mal control metabólico (valores de Hb1Ac elevados).

La tomografía computarizada multicorte de arterias coronarias (angio-TAC coronario) constituye una herramienta diagnóstica con gran impacto para la estratificación del riesgo en pacientes de mediana edad, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, y que presentan probabilidad moderada de enfermedad coronaria; siendo útil, tanto en la identificación y cuantificación del calcio coronario (*score* cálcico cuantificado mediante *score* Agatston), como marcador de aterosclerosis subclínica, proporcionando una importante información pronóstica en adicción a la valoración de factores de riesgo cardiovascular tradicionales, así como en la identificación de lesiones coronarias en el caso de que estuvieran presentes.

OBJETIVOS

Los objetivos principales del presente estudio se especifican en los siguientes puntos:

OBJETIVOS PRIMARIOS:

- 1.- Determinar la mayor prevalencia de ATC oculta en pacientes con DM tipo 2, con situación clínica cardiovascular estable, en comparación con pacientes no diabéticos.
- 2.- Determinar la mayor prevalencia de ATC oculta en pacientes con DM tipo 2 estables y que presentan mal control metabólico (cifras de Hb1Ac \geq 7%), en comparación a pacientes con DM tipo 2 y buen control glucémico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 3.- Conocer la prevalencia de enfermedad coronaria no diagnosticada en pacientes con perfil de riesgo cardiovascular al menos moderado y sin clínica sugerente de la misma.
- 4.- Determinar la prevalencia y los predictores clínicos de enfermedad coronaria oculta en pacientes con DM tipo 2, no complicada desde el punto de vista cardiovascular.
- 5.- Conocer si existe buena concordancia entre la presencia de lesiones coronarias obstructivas definidas mediante angiografía no invasiva por TAC-M y la presencia de las mismas mediante angiografía invasiva convencional.
- 6.- Determinar si existe buena correlación entre *score* Agatston y la presencia de lesiones coronarias significativas en angiografía no invasiva por TAC-M en pacientes sin clínica sugerente de enfermedad coronaria.
- 7.- Identificar si existe buena correlación entre *score* Agatston y la presencia de lesiones coronarias significativas en angiografía invasiva convencional en pacientes sin clínica sugerente de enfermedad coronaria.

- 8.- Determinar la validez de la angiografía no invasiva mediante TAC-M como herramienta clínica en el cribado de enfermedad coronaria oculta de pacientes con DM tipo 2 estables.
- 9.- Determinar la validez del *score* cálcico como marcador de la presencia de enfermedad coronaria subclínica en pacientes asintomáticos cardiovascular de mediana edad.
- 10.- Identificar la capacidad predictiva de la angiografía no invasiva mediante TAC-M respecto a angiografía invasiva convencional para lesiones coronarias significativas.
- 11.- Conocer si existe relación entre *score* Agatston elevado y mal pronóstico a corto plazo en un grupo de pacientes clínicamente estables.
- 12.- Conocer la influencia del grado de control metabólico de la DM tipo 2 en el desarrollo de eventos cardiovasculares en el seguimiento.

4. PACIENTES Y METODOLOGÍA

4.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

En nuestro estudio se incluyen un total de 80 pacientes consecutivos derivados a la realización de angio-TAC coronario por diferentes motivos, detallados a continuación, procedentes de las consultas externas del Servicio de Cardiología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, durante un periodo de tres años (de Septiembre de 2008 a Septiembre de 2011, ambos incluidos. Se reclutaron sólo aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión detallados a continuación).

El total de la muestra se divide en dos grupos, del mismo tamaño, según la presencia o no de diabetes mellitus tipo 2 (40 pacientes con DM tipo 2 y 40 pacientes no diabéticos).

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión de los pacientes:

a) Criterios de inclusión: Todos debieron cumplir los siguientes criterios:

- Edad \geq 18 años.
- Remitidos para realización de angio-TAC asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.
- Consentimiento informado del paciente para la realización de dicha prueba.

b) Criterios de exclusión:

- Edad $<$ 18 años.
- DM tipo 1.
- Síndrome Coronario Agudo (SCA) en el momento de realización del angio-TAC.
- Evidencia de ATC previa (IAM previo, necesidad de revascularización coronaria previa, lesiones coronarias previamente conocidas,...)

- Síntomas de enfermedad coronaria crónica estable (molestia o presión retroesternal precipitada por el ejercicio físico o estrés emocional y que alivia con reposo o nitratos en menos de 10-15 min).
- Alteraciones en ECG basal compatibles con isquemia o necrosis miocárdica (ondas Q patológicas, descenso segmento ST mayor o igual a 1 mm, ondas T negativas profundas o bloqueo completo de rama izquierda).
- Alergia severa previa a contrastes yodados.
- Insuficiencia renal severa (definida como aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Estudio incompleto o no valorable técnicamente.
- Expectativa de vida limitada (enfermedad neoplásica avanzada, enfermedad hepática terminal,...)
- Rechazo del consentimiento informado para la realización del estudio.

Se incluyeron por tanto aquellos pacientes, que en el momento de la realización del estudio, no presentaban antecedentes, ni clínica sugerente para enfermedad coronaria, a los cuales su facultativo de referencia les indicó un angio-TAC coronario por diferentes motivos:

- Valoración previa a cirugía no cardíaca en presencia de FRCV.
- Hallazgo casual de alteraciones electrocardiográficas inespecíficas en ECG basal (excluyendo aquellas alteraciones compatibles con isquemia o necrosis miocárdica mencionadas anteriormente).
- Disnea inespecífica no explicada por otras causas, no sugerente de equivalente anginoso.

- *Screening* de enfermedad coronaria con tests de isquemia previos no concluyentes (ecocardiograma transtóracico, ergometría, gammagrafía de perfusión miocárdica).
- Planificación de realización de ejercicio físico vigoroso, con vida sedentaria previa.

4.2.- METODOLOGÍA

4.2.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico, de casos-control, para valorar la presencia de enfermedad coronaria en pacientes sin antecedentes, ni clínica sugerente para la misma en el momento de la inclusión, valorados mediante angio-TAC coronario; así como si existen diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de ATC oculta en pacientes diabéticos tipo 2 versus pacientes no diabéticos, y su relación con el grado de control metabólico (determinado mediante Hb1Ac).

4.2.2. Ámbito del estudio

- Servicio de Cardiología del H.R.U. Carlos Haya de Málaga
- Servicio de Endocrinología del H.R.U. Carlos Haya de Málaga
- Servicio de Radiología del H.R.U. Carlos Haya de Málaga.

4.2.3. Estudio de variables

La recogida de los datos de filiación, clínicos y epidemiológicos de los enfermos se realizó de forma prospectiva, complementándose con los datos aportados por el historial médico de los mismos prospectivamente.

De todos los pacientes se estudiaron los siguientes apartados:

4.2.3.1. Características clínicas y demográficas

4.2.3.1.1. Sexo

4.2.3.1.2. Edad

4.2.3.1.3. Peso/talla/índice de masa corporal (IMC: Peso/talla²)

4.2.3.1.4. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): diagnosticados clínicamente (ya sea previamente o en la consulta con o sin tratamiento específico), acorde a las Guías Internacionales^{13, 268, 269}.

- Diabetes Mellitus tipo 2¹³.
- Hipertensión arterial²⁶⁸.
- Dislipemia²⁶⁹.
- Hábito tabáquico: Se consideraron fumadores a los pacientes que habían fumado habitualmente en el año previo a la realización del estudio.
- Sobrepeso: $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.
- Obesidad: $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$.
- Insuficiencia renal previa²⁶⁸: Definida como una función renal disminuida en los tres meses previos a la realización del estudio (aumento de la creatinina plasmática, en varones 1,3-1,5 mg/dl y en mujeres 1,2-1,4 mg/dl; filtrado glomerular bajo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; aclaramiento creatinina $< 60 \text{ ml/min}$ o microalbuminuria 30-300 mg/24 horas).

- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz: Presencia de familiares de 1º grado con antecedentes de cardiopatía isquémica antes de los 65 años para la mujer y antes de los 55 años para el hombre.

4.2.3.1.5. Otras patologías asociadas: Se consideraron como tal si el paciente estaba diagnosticado por un médico con anterioridad a la realización del estudio:

- Retinopatía diabética
- Nefropatía diabética
- Neuropatía diabética
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad vascular periférica

4.2.3.1.6. Tratamiento farmacológico: Se analizó el empleo de fármacos en el momento de realización del estudio, recogándose el uso de antiagregantes, beta-bloqueantes (BB), IECAs, ARA-II, estatinas, fibratos, antagonistas del calcio (dihidro y no dihidropiridínicos), alfa-bloqueantes, diuréticos, nitratos, ranolazina, antidiabéticos orales (ADOs), insulino terapia, pentoxifilina, antidepresivos.

4.2.3.1.7. Otras características basales:

- Tiempo de evolución de DM tipo 2: En el grupo de pacientes con DM tipo 2 se consideró el tiempo de evolución en años desde el diagnóstico.
- Pruebas realizadas previamente: Se evaluó la realización de pruebas diagnósticas efectuadas de forma previa a la realización del estudio mediante angio-TAC coronario, incluyéndose la ecocardiografía-doppler cardíaca, ergometría convencional o gammagrafía cardíaca de perfusión.

- Motivo para la realización del estudio: Se analizó el motivo de petición del estudio, según lo detallado anteriormente.

4.2.3.2. Parámetros analíticos: A todos los pacientes se les realizó una analítica que incluía perfil lipídico (incluyendo colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) , hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) y creatinina plasmática, así como orina de 24 horas para análisis de microalbuminuria.

4.2.3.3. Parámetros realización Angio-TAC coronario: A todos los pacientes se les realizó el estudio coronario por prescripción de su facultativo responsable, recogiendo los siguientes parámetros:

- Fecha de realización del estudio.
- Frecuencia cardíaca basal.
- Presión arterial.
- Presencia de bloqueo de rama (derecha completo/incompleto o izquierda incompleto) en ECG basal.
- Necesidad de beta-bloqueante (BB) intravenoso previa a la adquisición de imágenes, considerándose necesario su uso cuando FC > 70 lpm.
- Dosis de BB empleada, en el caso de que fuera necesario su uso.
- Dosis de contraste empleada, para la realización de las fases contrastadas del estudio.
- Protocolo de adquisición de las imágenes: Se analizó la técnica de adquisición helicoidal con gatillado electrocardiográfico retrospectivo o prospectivo.

4.2.3.4. Parámetros resultados Angio-TAC coronario:

- Exposición a radiación: La DRE (dosis de radiación efectiva) del estudio se calculó multiplicando el producto de la longitud del *scan* y la dosis de radiación aplicada (*dose length product*, DLP) por el coeficiente de conversión correspondiente para el tórax ($K=0,017$ mSv/mgy.cm), según lo propuesto por las Guías en Criterios de Calidad de Tomografía Computarizada del grupo de trabajo europeo²⁷⁰.
- Calidad de la imagen: Fue evaluada por segmentos, y se clasificó como buena (ausencia de artefactos), intermedia/adecuada (presencia de artefactos de imagen, pero viable para una correcta evaluación) o mala/pobre (presencia de artefactos de imagen que impiden una evaluación correcta).
- *Score* cálcico (Agatston): Los resultados de dicho *score* se clasificaron en cinco grupos, según las recomendaciones de la literatura actual:
 - < 10: mínima calcificación coronaria.
 - 11-100: leve calcificación coronaria.
 - 101-400: moderada calcificación coronaria.
 - 401-1000: severa calcificación coronaria
 - >1000: calcificación coronaria muy extensa.
- Presencia de artefactos: Ya fueran por movimiento, por estructuras vecinas o por sobrepeso/obesidad.
- Hallazgos no cardíacos: Se analizó también el hallazgo casual de otras patologías diferentes a la patología coronaria (enfermedad neoplásica, patología aórtica, tromboembolismo pulmonar, patología pericárdica, patología digestiva,...).

- Incidencias durante realización angio-TAC: Se recogió la presencia de incidencias tales como angina, cefalea, hipotensión sintomática, presíncope/síncope, convulsión, arritmias, alergia,...
- Presencia de lesiones coronarias: Definidas como la presencia de estenosis coronarias (significativas o no) descritas en el informe final del estudio. Así pues, se analizó también la localización y número de las mismas, así como el número de vasos coronarios afectados en el caso de la existencia de lesiones múltiples. Se consideró afectación multivaso a la presencia de lesiones en dos o más vasos coronarios.
- Tipo de lesión: Se consideró la naturaleza de la placa, teniendo en cuenta su densidad en Unidades Hounsfield (UH), diferenciándose entre placas calcificadas, fibrocalcificadas, fibrolipídicas, ulceradas o trombóticas (según venían referidas en el informe final de la prueba).
- Presencia de lesiones coronarias significativas: Definidas como la existencia de una o más estenosis coronarias demostradas, mayores o iguales al 50% en las arterias coronarias epicárdicas. Se consideró además el vaso afecto, así como el número de vasos enfermos en el caso de la existencia de lesiones significativas múltiples. Se consideró afectación multivaso a la presencia de lesiones en dos o más vasos coronarios.

4.2.3.5. Parámetros realización de coronariografía invasiva: En aquellos pacientes que presentaban lesiones coronarias significativas diagnosticadas mediante angio-TAC coronario, se realizó posteriormente coronariografía invasiva convencional. Se analizó en este grupo de pacientes:

- Presencia de lesiones coronarias: Definidas como la presencia de estenosis coronarias (significativas o no) descritas en el informe final del estudio. Así pues, se analizó

también la localización y número de las mismas, así como el número de vasos coronarios afectados en el caso de la existencia de lesiones múltiples. Se consideró afectación multivaso a la presencia de lesiones en dos o más vasos coronarios.

- Presencia de lesiones coronarias significativas: Definidas como la existencia de una o más estenosis angiográficamente demostradas, mayores o iguales al 70% en las arterias coronarias epicárdicas, salvo en el TCI donde el límite se establece en mayor o igual al 50%. Se analizó también la localización de la lesión, así como el número de vasos afectados en el caso de la existencia de lesiones múltiples. Se consideró afectación multivaso a la presencia de lesiones en dos o más vasos coronarios.

- Revascularización coronaria: Se analizó la necesidad de revascularización coronaria, ya fuera percutánea y/o quirúrgica tras los resultados del estudio invasivo. En el caso de la revascularización percutánea, se analizó el vaso afecto, así como el tipo de *stent* implantado, diferenciándose entre los *stents* convencionales (*Bare Metal Stent*, BMS) y los *stents* farmacoactivos (*Drug-Eluting Stent*, DES).

4.2.3.6. Parámetros fase seguimiento: En el año posterior a la realización de angio-TAC coronario se analizó la existencia de complicaciones cardiovasculares, entre las que se incluyeron:

- Muerte de origen cardiovascular, incluida la muerte súbita.
- Ingreso hospitalario por evento coronario (tipo angina o IAM no letal).
- Ingreso hospitalario con necesidad de revascularización coronaria no programada.
- Ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca descompensada.

El seguimiento de estos enfermos se realizó revisando los datos recogidos en las bases informatizadas del Servicio de Cardiología, así como de los Servicios de Urgencias de nuestro hospital. También se revisaron las historias clínicas del Área de Consultas Externas y se realizó entrevista personal/telefónica de aquellos pacientes de los que no se disponían de los datos requeridos durante el seguimiento. No se perdieron pacientes durante el seguimiento.

4.2.4. Técnica realización Angio-TAC coronario

4.2.4.1. Protocolo:

Todos los estudios se realizaron con un tomógrafo de 64 filas de detectores (Brilliance CT 64; Philips Medical System).

A todos los pacientes se les canalizó una vía periférica (vena antecubital derecha, abocath 20).

Todos los pacientes presentaban ritmo sinusal en ECG basal de inclusión y el día del estudio.

A los pacientes en tratamiento previo con metformina, se les suspendió la administración en las 24 horas previas y las 72 horas posteriores a la realización del estudio. Todos los pacientes fueron estimulados a una abundante ingesta hídrica, en el mismo periodo, con la intención de evitar nefropatía por contraste yodado.

Inicialmente a todos los pacientes se les realizó medición del calcio coronario, con el programa incorporado para dicha determinación. Se emplearon cortes axiales continuos de 3 mm, desde la carina hasta el diafragma; el tiempo de exploración fue de 100 mseg por corte, con sincronización electrocardiográfica (40% del intervalo R-R).

El *score* Agatston fue clasificado en cinco categorías, basándonos en los puntos de corte que han sido ampliamente utilizados en la literatura:

- ≤ 10 : mínima o insignificante enfermedad coronaria (EC).

- 11-100: leve EC.
- 101-400: moderada EC.
- 401-1000: EC severa.
- >1000: EC muy extensa, general.

Para la segunda parte del estudio, la fase contrastada, se tuvo en cuenta la FC basal y se administró tratamiento cronotropo negativo vía oral (BB, antagonistas del calcio o ivabradina) de forma transitoria en los tres días previos cuando la FC era mayor o igual a 70 lpm.

Los pacientes con una FC > 70 lpm el día del estudio, a pesar de tratamiento en los días previos, recibieron Esmolol intravenoso (Brevibloc®, Baxter Healthcare Ltd. Caxton Way) en los 3-5 minutos previos a la adquisición de las imágenes, para alcanzar FC deseada, a dosis de 1mg/kg.

Todos los pacientes recibieron una dosis única de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual (Vernies®, Pfizer) en los 2-3 min previos del inicio de la adquisición de imágenes.

Se aplicó un protocolo de análisis estándar, los parámetros de adquisición fueron:

-Prospectivo: colimación 64 x 0,625 mm; corrida de mesa 31,2 mm; tiempo de rotación del *gantry* 400 mseg; voltaje del tubo 120 kV y corriente del tubo 150-210 mA, con dependencia del IMC del paciente. Con una cobertura en el eje z de 40 mm, el área cardíaca se estudio con 4-5 paquetes de imágenes.

-Retrospectivo: colimación 64 x 0,625 mm; *pitch* 0,2; tiempo de rotación del *gantry* 400 mseg; voltaje del tubo 120 kV, corriente del tubo 800-1050 mA y modulación de la corriente del tubo de rayos X.

La elección del protocolo de adquisición se realizó según la FC el día del estudio, presencia de obesidad o extrasistolia (supraventricular o ventricular); de modo que en aquellos pacientes con FC > 65 lpm, obesos o que presentaban extrasistolia frecuente en la monitorización ECG se empleó el protocolo retrospectivo.

El protocolo de inyección del contraste fue el mismo en todos los pacientes. Se administró un volumen promedio de 80 ml (dosis habitual 1ml/Kg peso) de contraste yodado no iónico (Omnipaque 350 mg I/ml, Sanofi Synthelabo Rec®) a través de inyector dual a un flujo de 4-5 ml/seg, seguido de 40 ml de solución fisiológica en bolo.

La región de interés (ROI) fue colocada en aorta descendente y la adquisición de las imágenes se inició automáticamente una vez alcanzado el umbral seleccionado (110 UH, técnica *bolus tracking*).

Las imágenes axiales se reconstruyeron con un espesor de corte de 0,9 mm y un intervalo de 0,45 mm, con el empleo de un filtro de reconstrucción estándar.

4.2.4.2. Análisis de las imágenes:

Las imágenes se evaluaron en una estación de trabajo (Brilliance Workspace, Philips Medical Systems) en plano axial y multiplanar con un programa de análisis específico para estudios cardíacos (Cardiac Viewer and Comprehensive Cardiac Analysis; Philips Medical Systems). Todos los estudios fueron analizados independientemente por dos personas expertas (un cardiólogo y un radiólogo). Después de realizar evaluaciones independientes de los estudios, se alcanzó una interpretación de consenso para obtener un diagnóstico final.

Cada lesión se analizó aplicando la proyección de máxima intensidad (MIP, *Maximum Intensity Projection*) y la técnica de reconstrucción multiplanar (MPR).

Las placas fueron definidas como estructuras que provocaban engrosamiento intimo-medial > 1mm dentro o adyacente a la luz del vaso, las cuales podían distinguirse claramente de la luz vascular y el tejido pericárdico circundante.

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas están expresadas como media \pm desviación estándar, y las comparaciones entre grupos fueron realizadas mediante T de Student tras comprobar que las variables siguen una distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov) y la igualdad de las variancias (Test de Levene). En los casos en los que existieron más de dos grupos por comparar, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Las variables cualitativas están expresadas como frecuencias y porcentajes, y las comparaciones fueron realizadas usando el Test de Chi-cuadrado o en su defecto el Test de Fisher.

Realizamos modelo de análisis multivariante mediante regresión logística binaria, calculando *odds ratio* (OR), acompañadas de su intervalo de confianza (IC) al 95%.

La precisión diagnóstica de la angiografía coronaria no invasiva mediante angio-TAC para detectar estenosis significativas utilizando la coronariografía invasiva convencional como estándar de referencia se expresa como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. El grado de concordancia entre ambas pruebas diagnosticas se evaluó utilizando el índice Kappa. Por último, se realizó estudio de la fiabilidad del *score* Agatston como predictor de enfermedad coronaria mediante curva ROC.

Para la realización del análisis estadístico se procedió a la utilización del Software SPSS 17.0 para Windows. En todos los casos las comparaciones del análisis se realizaron de forma bilateral y se consideraron diferencias significativas a las estimaciones con $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA TOTAL

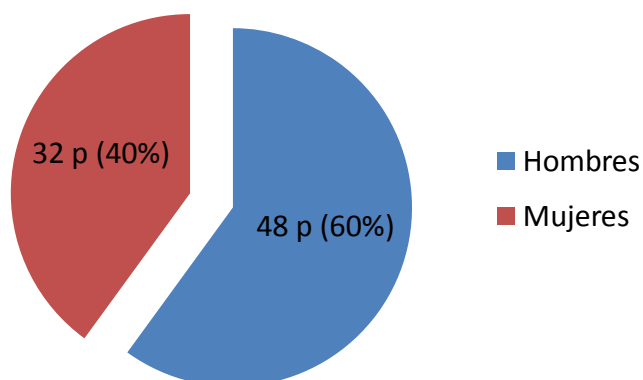
5.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

5.1.1.1. Descripción global de la muestra

La **edad media** del total de la muestra (80 pacientes) fue de 57,9 años con una desviación estándar de $\pm 11,4$ años, y un rango entre 29-77 años, con predominio del **sexo** masculino (48 hombres; 60%) sobre el femenino (32 mujeres; 40%). (Figura 8).

Se observó una diferencia significativa en la edad media en función del sexo, siendo menor en los hombres $55,9 \pm 12,7$ años comparado con las mujeres incluidas, cuya edad media fue $60,9 \pm 8,6$ años ($p = 0,040$).

Figura 8: Distribución por sexo de la población de estudio



En cuanto a los parámetros antropométricos, el **índice de masa corporal** medio fue de 27,7 kg/m², con una desviación estándar $\pm 4,3$. No se observó diferencia significativa en el IMC medio en función del sexo (27,6 y 27,8 kg/m² para hombres y mujeres respectivamente, $p = 0,8$).

5.1.1.2. Antecedentes personales de los pacientes

Dentro de los **factores de riesgo cardiovascular**, el más prevalente fue la HTA (66,3%) seguido de la dislipemia (58,8%). El resto de factores de riesgo se detallan en la tabla 13.

Tabla 13: Factores de riesgo cardiovascular de la muestra total

	Global n (%)
HTA	53 (66,3%)
Dislipemia	47 (58,8%)
DM tipo 2	40 (50%)
Obesidad	21 (26,3%)
Sobrepeso	33 (41,3%)
Tabaquismo activo	22 (27,5%)
Extabaquismo	26 (32,5%)
Antecedentes familiares	29 (36,3%)
Insuficiencia renal previa	12 (15%)

En cuanto a la presencia de **otras patologías concomitantes**; la más frecuente fue la presencia de enfermedad arterial periférica (13 pacientes; 32,5% del total de la muestra). No se observaron diferencias significativas en la presencia de otras patologías en función del sexo.

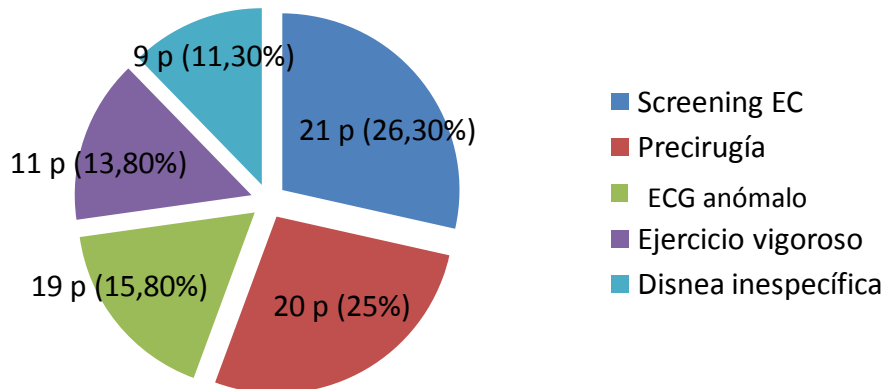
5.1.1.3. Datos clínicos de los pacientes

En cuanto al grupo de pacientes diabéticos, el **tiempo medio** desde el diagnóstico de DM tipo 2 fue de 7 años con una desviación estándar de $\pm 4,6$ años, y un rango entre 1-18 años. Las mujeres diabéticas presentaron una media de evolución desde el diagnóstico mayor, ($8 \pm 4,2$ años) que los varones ($6,3 \pm 4,9$ años), sin diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,24$).

Ninguno de los pacientes incluidos presentaba antecedentes para intervenciones cardíacas.

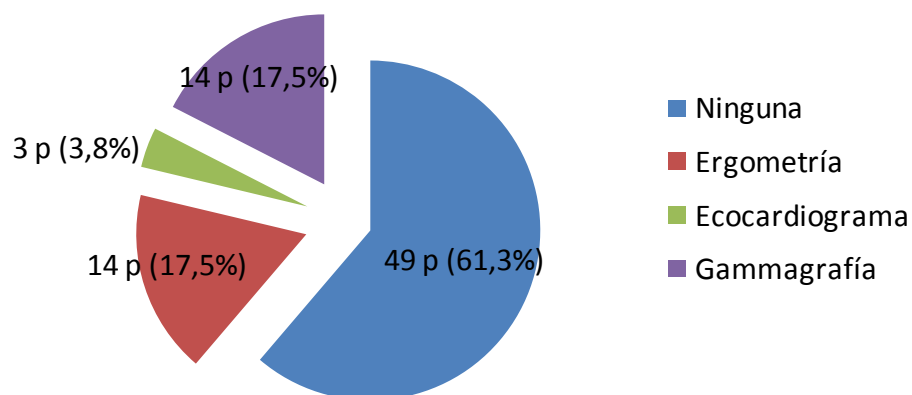
Respecto a la **indicación para la realización de angio-TAC**, la más frecuente fue *screening* de enfermedad coronaria (EC) con tests de isquemia previos no concluyentes (26,3%), seguido de valoración previa a cirugía no cardíaca en presencia de FRCV (25%). El resto se detalla en la figura 9.

Figura 9: Distribución de las indicaciones para realización angio-TAC de la muestra total



En cuanto a la realización de **pruebas diagnósticas efectuadas de forma previa** a la realización del estudio mediante angioTAC coronario (incluyéndose la ecocardiografía-doppler cardíaca, ergometría convencional o gammagrafía cardíaca de perfusión), se detallan en la figura 10.

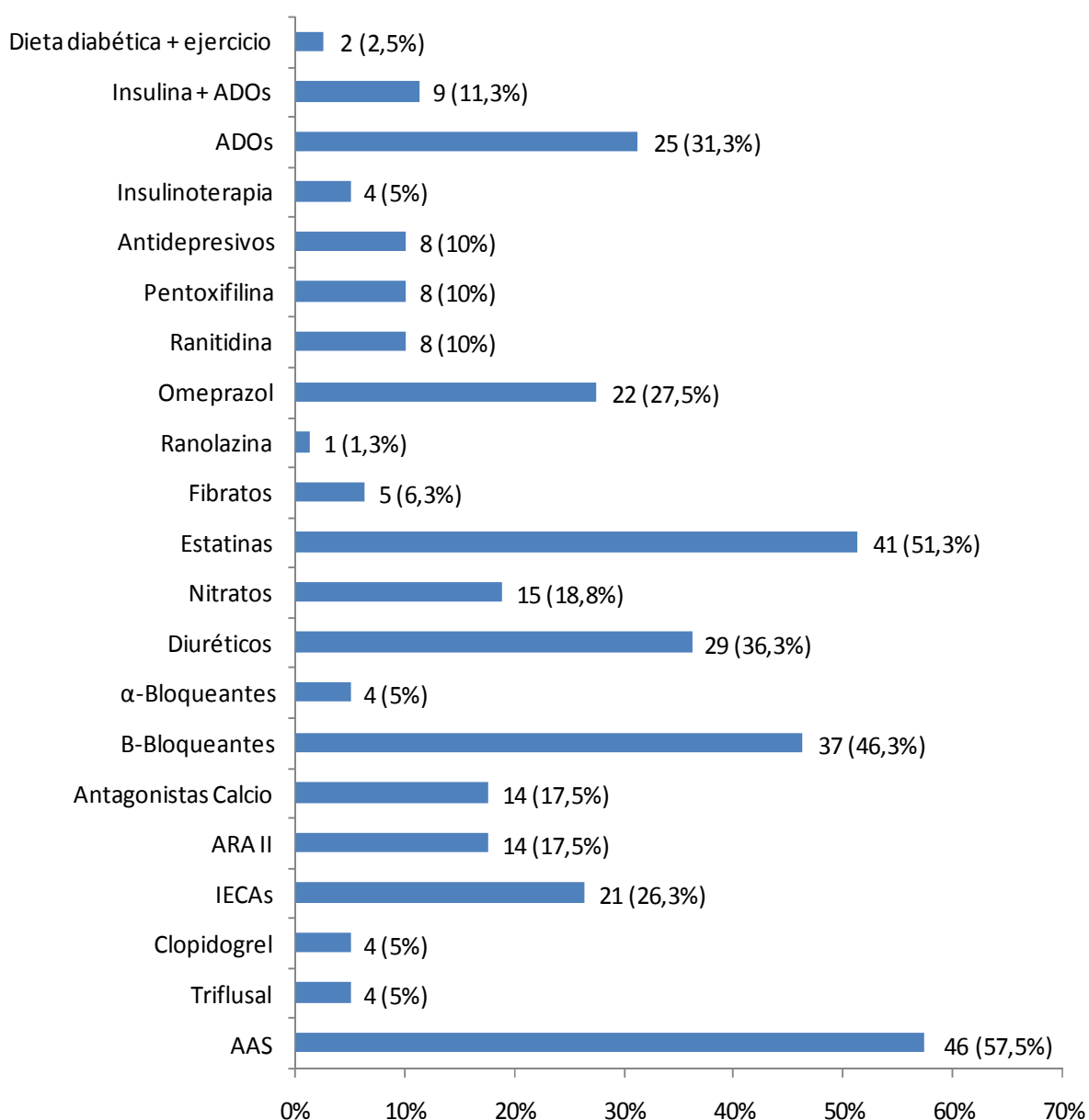
Figura 10: Realización de pruebas diagnósticas previas de la muestra total



5.1.1.4. Tratamiento farmacológico

El fármaco más frecuentemente prescrito fue AAS en 46 pacientes (57,5%), seguido de estatinas en 41 pacientes (51,3%) y B-Bloqueantes en 37 pacientes (46,3%). El resto de tratamiento de los pacientes está detallado en la figura 11.

Figura 11: Tratamiento farmacológico de la muestra total



5.1.2. PARÁMETROS ANALÍTICOS DE LA MUESTRA TOTAL

En relación a los resultados analíticos, nos limitamos a referir los valores promedio de los parámetros recogidos de la muestra general, expresados en media \pm desviación estándar. (Tabla 14).

Tabla 14: Parámetros analíticos de la muestra total

	Global
Hb1Ac (%)	6,5 \pm 1,1
Colesterol total (mg/dl)	205,8 \pm 44,9
LDL-colesterol (mg/dl)	123,7 \pm 36,7
HDL-colesterol (mg/dl)	49,5 \pm 17,8
Ratio Colesterol total/HDL-colesterol	4,5 \pm 1,5
Triglicéridos (mg/dl)	161,2 \pm 90,6
Creatinina (mg/dl)	1,0 \pm 0,3
FGe (MDRD) (ml/min/ 1.73m ²)	77,5 \pm 30,4
Microalbuminuria (mg/dl)	70,7 \pm 85,4

5.1.3. PARÁMETROS REALIZACIÓN ANGIO-TAC DE LA MUESTRA TOTAL

En las tablas 15 y 16 presentamos los valores promedio de la muestra general en cuanto a las constantes observadas el día de realización angio-TAC, así como la utilización de fármacos intravenosos (iv.) el día de realización del estudio.

Tabla 15: Costantes día realización angio-TAC de la muestra total

	Global
FC (lpm)	67 ± 9
TA sistólica (mm Hg)	135,2 ± 18,0
TA diastólica (mm Hg)	77,3 ± 11,6
Ritmo sinusal	80 (100%)
Bloqueo rama izquierda (incompleto)	11 (13,8%)
Bloqueo rama derecha	16 (20%)

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

Tabla 16: Utilización fármacos día angio-TAC de la muestra total

	Global
Uso esmolol iv.	67 (83,8%)
Dosis media esmolol iv.(ml)	51 ± 35,1
Dosis media Omnipaque iv.(ml)	80,9 ± 9,6
NTG sublingual	80 (100%)

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

En relación a las dosis globales de radiación del estudio; la dosis de exposición global fue de 519,2 ± 263,4 mGrey (rango 182-1227 mGrey) y la DRE global de 8,8 ± 4,5 mSv (rango 3,1-20,8).

El análisis de la dosis media de radiación recibida en función al protocolo empleado para la adquisición de imágenes, queda detallado en la tabla 17.

Objetivamos mayores dosis de radiación recibidas en los pacientes en los cuales se utilizó el protocolo de adquisición retrospectivo ($p=0,000$).

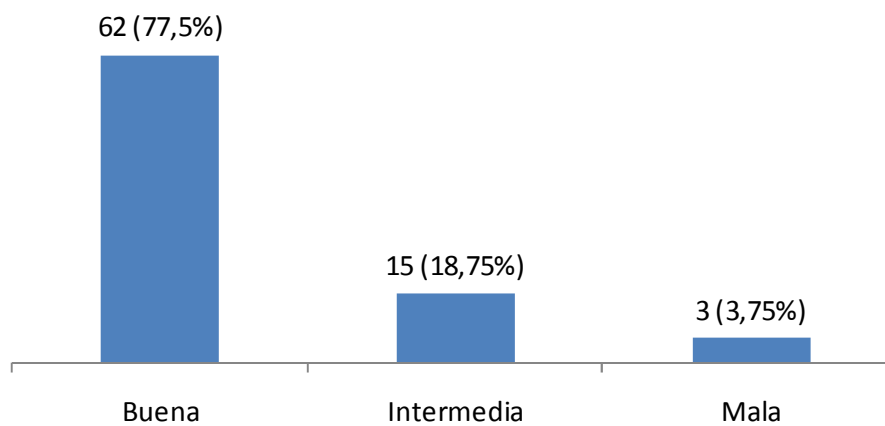
Tabla 17: Protocolo empleado y dosis de radiación de la muestra total

	Retrospectivo	Prospectivo	Ambos	P
Global n (%)	41 (51,3%)	36 (45%)	3 (3,8%)	-
Dosis exposición media (mGrey)	678,9 ± 156,2	282,0 ± 56,6	1181,7 ± 41,0	p = 0,000
DRE (mSv)	11,5 ± 2,6	4,8 ± 0,9	20,0 ± 0,7	p = 0,000

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo).

En relación a la calidad de la imagen del estudio se detalla en la figura 12.

Figura 12: Calidad imagen angio-TAC de la muestra total



En cuanto a la presencia de artefactos en las imágenes obtenidas, se detalla en la tabla 18.

Tabla 18: Presencia artefactos imagen de la muestra total

	Global n (%)
No	53 (66,3%)
Si, por movimiento	18 (22,5%)
Si, por obesidad	5 (6,3%)
Si, por estructuras vecinas	4 (5%)

En un total de 31 pacientes (38,8%) se observaron otros hallazgos, siendo el más frecuente la patología pulmonar.

Tabla 19: Otros hallazgos de la muestra total

	Global n (%)
Patología pulmonar	9 (11,3%)
Patología digestiva	8 (10%)
Patología aórtica	7 (8,8%)
Anomalía coronaria	4 (5%)
Degeneración ósea significativa	3 (3,8%)

No se observaron en ningún paciente imágenes compatibles con enfermedad neoplásica, ni tampoco se observó patología pericárdica de interés.

Durante la realización del estudio ocurrió algún tipo de incidencia en 17 pacientes (21,3%). Siendo la más frecuente la aparición de cefalea, seguido de hipotensión sintomática, en relación a la administración de nitrato sublingual. El resto se detallan en la tabla 20.

Tabla 20: Incidencias de la muestra total

	Global n (%)
Cefalea	5 (6,3%)
Hipotensión sintomática	4 (5%)
Síncope/presíncope	3 (3,8%)
Arritmia no maligna	3 (3,8%)
Angor	1 (1,3%)
Reacción alérgica	1 (1,3%)

5.1.4. RESULTADOS ANGIO-TAC DE LA MUESTRA TOTAL

En cuanto al *score* calcio cuantificado mediante Agatston, el valor promedio de la muestra general fue $203,3 \pm 252,4$. La distribución de pacientes en función a los intervalos establecidos, se detalla en la tabla 21.

Tabla 21: Agatston de la muestra total

	Global n (%)
< 10 (mínima EC)	13 (16,3%)
11-100 (leve)	30 (37,5%)
101-400 (moderada)	20 (25%)
401-1000 (severa)	15 (18,8%)
>1000 (muy extensa)	2 (2,5%)
Score Agatston >400	17 (21,3%)

En relación a la presencia de **lesiones coronarias** objetivadas por angio-TAC en la muestra general, se hallaron en 58 pacientes (72,5%). De los cuales 24 pacientes (30%) presentaban un único vaso afectado; 10 pacientes (12,5%) presentaban afectación en dos vasos coronarios y

24 pacientes (30%) presentaban 3 o más vasos afectados. Se consideró afectación multivaso a la presencia de lesiones coronarias en dos o más vasos.

En relación a la localización de la lesión objetivada se detalla en la tabla 22.

Tabla 22: Localización de la lesión angio-TAC de la muestra total

	Global n (%)
Arteria Descendente Anterior (DA)	14 (24,1%)
Arteria Circunfleja (Cx)	5 (8,6 %)
Arteria Coronaria Derecha (CD)	4 (6,9 %)
Tronco Común Izquierdo (TCI)	1 (1,7 %)
Multivaso	34 (58,6%)

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones).

En cuanto a las características de la composición de la placa se detalla en la tabla 23.

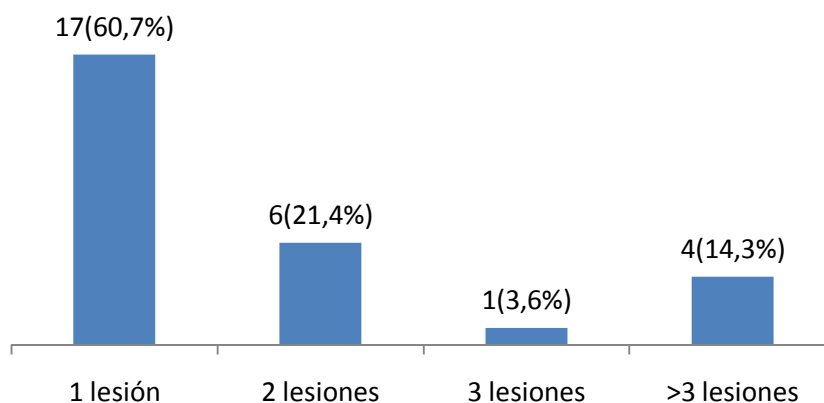
Tabla 23: Composición de la placa de la muestra total

	Global n (%)
Calcificada	17 (29,3%)
Fibrocalcificada	24 (41,4%)
Fibrolipídica	13 (22,4%)
Úlcerada	3 (5,2%)
Trombótica	1 (1,7%)

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones).

En relación a la presencia de **lesiones coronarias significativas** (definidas como aquellas estenosis coronarias $\geq 50\%$ en las arterias coronarias epicárdicas), se objetivaron en 28 pacientes (35% de la muestra global; 48,3% de las lesiones objetivadas por angio-TAC).

Figura 13: Número de lesiones significativas por angio-TAC de la muestra total



En cuanto a la localización de las lesiones coronarias significativas halladas se detallan en la tabla 24.

Tabla 24: Localización lesiones significativas por angio-TAC de la muestra total

	Global n (%)
Arteria Descendente Anterior (DA)	9 (32,1%)
Arteria Circunfleja (Cx)	3 (10,7%)
Arteria Coronaria Derecha (CD)	6 (21,4%)
Tronco Común Izquierdo (TCI)	3 (10,7%)
Multivaso	7 (25%)

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones coronarias significativas).

De los siete pacientes con afectación multivaso; seis pacientes presentaban lesiones coronarias localizadas en TCI/DA.

Por último, observamos que los pacientes con lesiones coronarias significativas determinadas mediante angio-TAC, presentaban mayores puntuaciones de *score* Agatston. Así pues, de los 28 pacientes con lesiones significativas en angio-TAC: 15 pacientes (53,6% de los pacientes con lesiones significativas) presentaban un *score* Agatston > 400 (**p=0,000**).

5.1.5. RESULTADOS CORONARIOGRAFÍA INVASIVA DE LA MUESTRA TOTAL

Del total de la muestra, se realizó coronariografía (CNG) invasiva posterior a angio-TAC a 32 pacientes, de los cuales, en 30 pacientes (37,5% de la muestra global; 93,8% de los pacientes a los que se les realizó CNG) se hallaron lesiones coronarias.

En relación al número de vasos afectados, se detalla en la tabla 25.

Tabla 25: Número de vasos afectados en CNG de la muestra total

	Global n (%)
1 vaso afecto	20 (66,6%)
2 vasos afectados	3 (10%)
≥ 3 vasos	7 (23,3%)

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones).

El análisis de la localización de las lesiones halladas tras CNG invasiva se detalla en la tabla 26.

Tabla 26: Localización de las lesiones por CNG de la muestra total

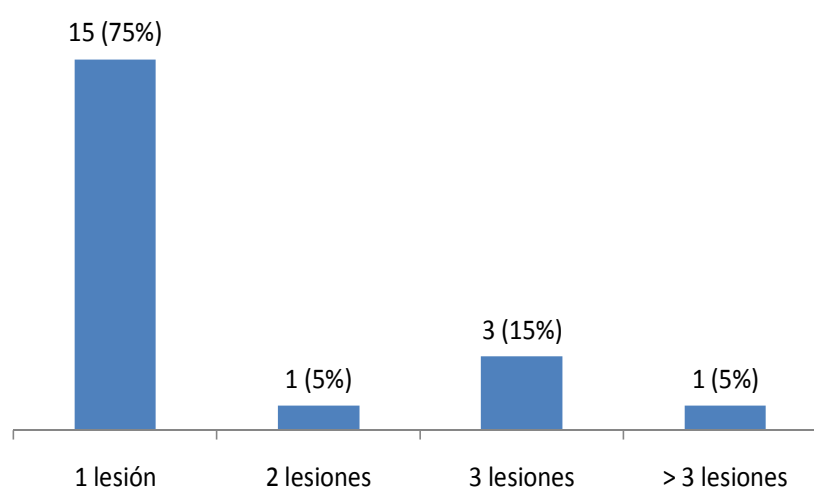
	Global n (%)
Arteria Descendente Anterior (DA)	10 (33,3%)
Arteria Circunfleja (Cx)	2 (6,7%)
Arteria Coronaria Derecha (CD)	6 (20%)
Tronco Común Izquierdo (TCI)	2 (6,7%)
Multivaso	10 (33,3%)

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones).

En cuanto a la presencia de **lesiones coronarias angiográficamente significativas** (definidas como aquellas que producen una estenosis $\geq 70\%$ en las arterias coronarias, salvo en el TCI donde el límite se establece en \geq al 50%) se hallaron en 20 pacientes (25% de la muestra global; 62,5% de los pacientes sometidos a CNG).

En relación al número de lesiones significativas objetivadas por CNG se detalla en la figura 14.

Figura 14: Número de vasos afectados con lesiones significativas por CNG de la muestra total



16 pacientes (50% de pacientes sometidos a CNG; 80% de los que presentaban lesiones coronarias significativas en CNG) precisaron intervencionismo coronario percutáneo (ICP), realizado durante el mismo procedimiento.

De los 16 pacientes a los que se les realizó ICP: 11 pacientes (13,8% de la muestra global; 68,8% de los pacientes con ICP) recibieron un stent con droga (DES). Los 5 pacientes restantes (6,3% de la muestra total, 31,3% de los pacientes con ICP) recibieron un stent convencional (BMS).

En cuanto al vaso coronario sobre el cual se realizó ICP queda detallado en la tabla 27.

Tabla 27: Vaso ICP de la muestra total

	Global n (%)
DA	8 (50%)
Cx	2 (12,5%)
CD	6 (37,5%)

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con necesidad de ICP).

Los 4 pacientes restantes con lesiones coronarias significativas por CNG (5% de la muestra; 20% de los pacientes con lesiones significativas por CNG) fueron derivados para cirugía de revascularización coronaria.

Por último, observamos que los pacientes con lesiones coronarias significativas en la CNG convencional, presentaban una ligera mayor tendencia a puntuaciones de *score* Agatston elevadas, sin hallarse significación estadística. Así pues, de los 20 pacientes con lesiones significativas en CNG: 12 pacientes (60 % de los pacientes con lesiones significativas) presentaban un *score* Agatston > 400 (p=0,273).

5.1.6. SEGUIMIENTO AL AÑO DE LA MUESTRA TOTAL

En relación a la aparición de eventos cardiovasculares durante el año siguiente a la realización del estudio (ver métodos; parámetros fase seguimiento) se objetivaron en 13 pacientes (16,3% de la muestra global). En cuanto al tipo de evento registrado se detalla en la tabla 28.

Tabla 28: Tipo de evento registrado durante seguimiento de la muestra total

	Global n (%)
Evento Coronario	10 (76,9%)
Insuficiencia Cardíaca	3 (23,1%)

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con eventos durante el seguimiento).

De los 10 pacientes con ingreso por evento coronario:

- 8 pacientes presentaron angina (61,6% del total del grupo con eventos).
- 2 pacientes presentaron IAM no letal (15,3% del total del grupo con eventos).

No se registró ninguna muerte de origen cardiovascular, ni de ninguna otra causa durante el seguimiento. Tampoco se registro ningún paciente con necesidad de revascularización coronaria no programada durante el periodo de seguimiento.

No se perdieron pacientes durante el seguimiento.

No observamos diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento y la presencia de elevadas puntuaciones de *score* Agatston en angio-TAC. Así pues de los 13 pacientes con eventos: 9 pacientes (69,2% de los pacientes con eventos) presentaban *score* Agatston < 400 ($p=0,458$).

5.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE DIABÉTICOS TIPO 2 Y NO DIABÉTICOS

5.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

5.2.1.1. Descripción de las poblaciones

La tabla 29 muestra género, edad y valores antropométricos de la muestra según presencia de DM tipo 2. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad y al IMC, siendo ambos parámetros mayores en el grupo de pacientes con DM tipo 2.

Tabla 29: Descripción de las poblaciones según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2	No DM	P
Varones	23 (57,5%)	25 (62,5%)	p = 0,8
Mujeres	17 (42,5%)	15 (37,5%)	p = 0,8
Edad Media (años)	62,1 ± 10	53,7 ± 11,3	p = 0,001
IMC (Kg/m ²)	28,7 ± 4,7	26,8 ± 3,7	p = 0,040

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total de cada subgrupo).

5.2.1.2. Antecedentes personales de los pacientes

La prevalencia de FRCV según presencia de DM tipo 2 está recogida en la tabla 30.

Se objetivó mayor prevalencia de HTA, obesidad y sobrepeso en el grupo de pacientes diabéticos, con significación estadística.

Tabla 30: Factores de riesgo cardiovascular según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
HTA	32 (80%)	21 (52,2%)	p = 0,02
Dislipemia	28 (70%)	19 (47,5%)	p = 0,07
Obesidad	14 (35%)	7 (17,5%)	p = 0,04
Sobrepeso	18 (45%)	15 (37,5%)	p = 0,04
Tabaquismo activo	8 (20%)	14 (35%)	p = 0,21
Extabaquismo	13 (32,5%)	13 (32,5%)	p = 1,0
Antecedentes familiares	10 (25%)	19 (47,5%)	p = 0,06
Insuficiencia renal previa	9 (22,5%)	3 (7,5%)	p = 0,11

Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total de cada subgrupo).

En relación a la presencia de otras patologías concomitantes, se observó que en el grupo de pacientes diabéticos había mayor prevalencia de nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética (se consideraron como tal si el paciente estaba diagnosticado por un médico con anterioridad a la realización del estudio). De los 40 pacientes diabéticos: 10 pacientes (25% del grupo de pacientes diabéticos) estaban previamente diagnosticados de nefropatía diabética, 8 pacientes (20%) presentaban antecedentes para retinopatía y 11 pacientes (27,5%) para neuropatía. Ninguno de los pacientes no diabéticos presentaban antecedentes de este tipo.

No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de enfermedad cerebrovascular ni enfermedad arterial periférica en ambos subgrupos (Tabla 31).

Tabla 31: Antecedentes de otras patologías asociadas según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Enfermedad cerebrovascular	3 (7,5%)	9 (22,5%)	p = 0,115
Enfermedad vascular periférica	9 (22,5%)	4 (10%)	p = 0,225

Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total de cada subgrupo).

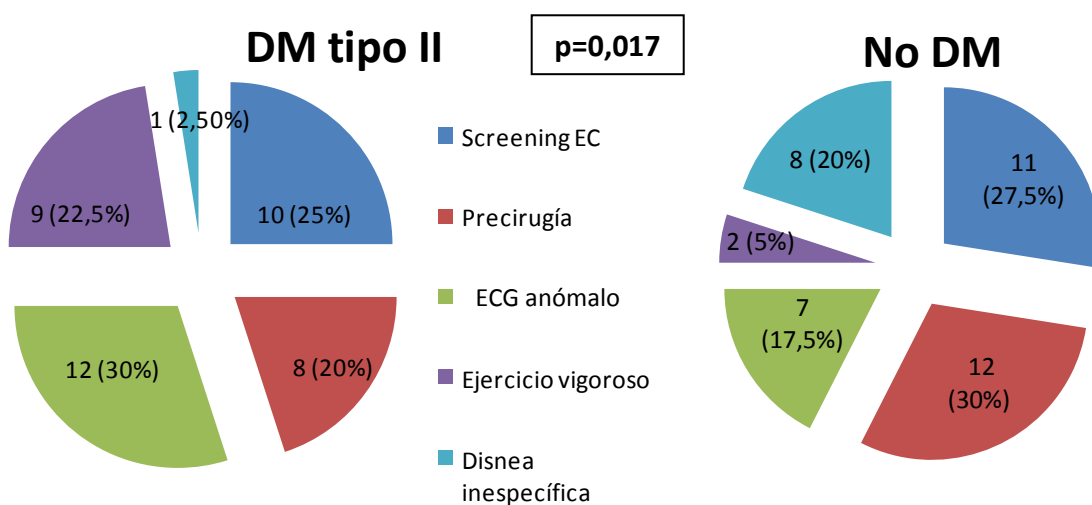
5.2.1.3. Datos clínicos de los pacientes

En cuanto al grupo de pacientes diabéticos, el tiempo medio desde el diagnóstico de DM tipo 2 fue de 7 años con una desviación estándar de $\pm 4,6$ años, y un rango entre 1-18 años. Las mujeres diabéticas presentaron una media de evolución desde el diagnóstico mayor, ($8,0 \pm 4,2$ años) que los varones ($6,3 \pm 4,9$ años), sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,24$).

Respecto a la indicación para la realización de angio-TAC en las dos subpoblaciones estudiadas, se observaron diferencias estadísticamente significativas tal y como se muestra en la figura 15.

En pacientes con DM tipo 2, la indicación más frecuente fue el hallazgo casual de alteraciones inespecíficas en el ECG (excluyendo aquellas alteraciones compatibles con isquemia o necrosis miocárdica) y en el grupo pacientes no diabéticos la valoración previa a cirugía no cardíaca en presencia de FRCV (**p = 0,017**).

Figura 15: Distribución de las indicaciones para realización angio-TAC según presencia de DM tipo 2



No observamos diferencias significativas en cuanto a la realización de pruebas diagnósticas previas a la realización angio-TAC en las dos subpoblaciones estudiadas (Tabla 32)

Tabla 32: Realización de pruebas diagnósticas previas según presencia de DM tipo 2

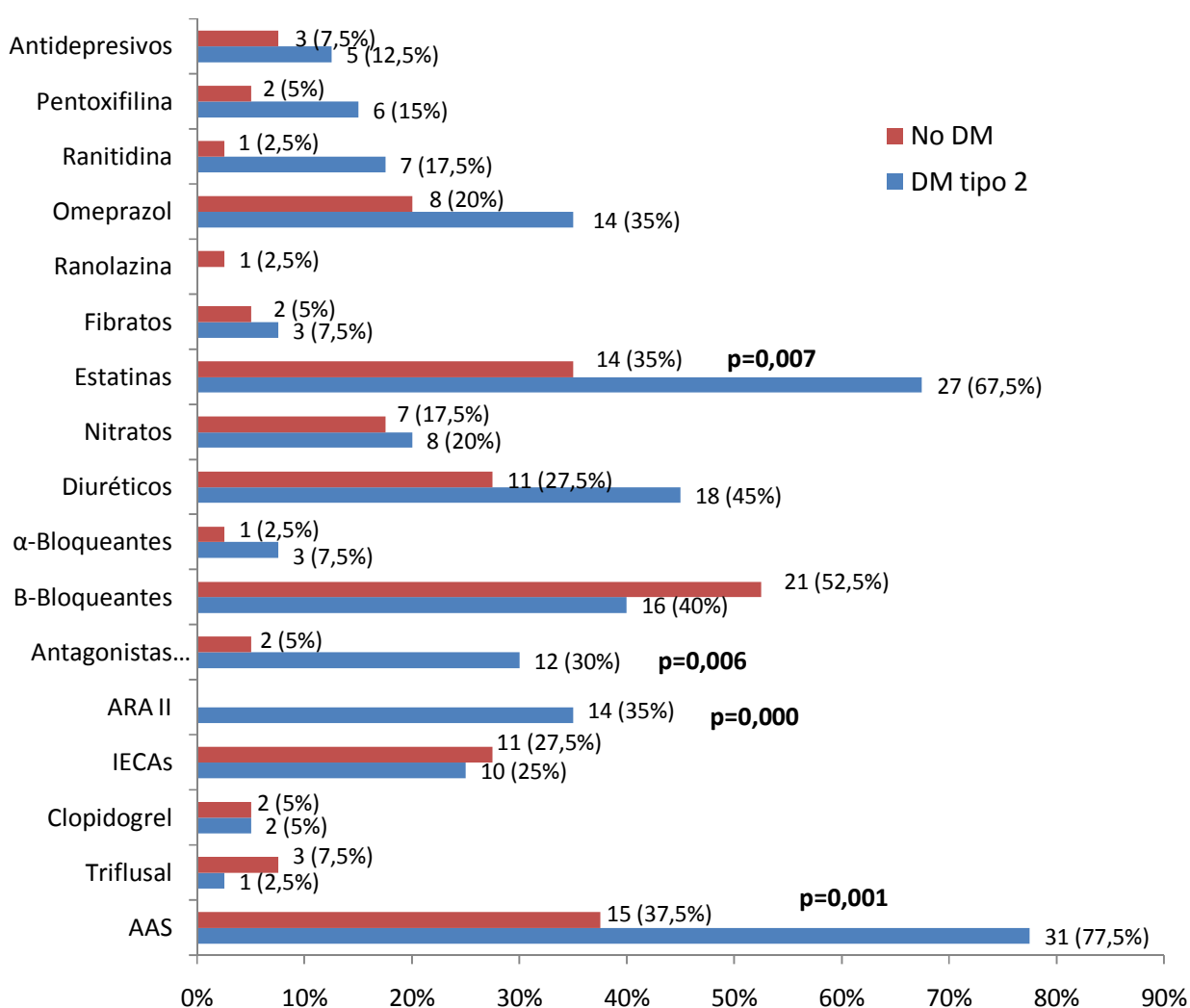
	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Ninguna	20 (50%)	29 (72,5%)	p = 0,184
Ergometría	8 (20%)	6 (15%)	
Ecocardiograma	2 (5%)	1 (2,5%)	
Gammagrafía	10 (25%)	4 (10%)	

Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total de cada subgrupo).

5.2.1.4. Tratamiento farmacológico

La figura 16 recoge el régimen terapéutico seguido por los pacientes según presencia de DM tipo 2. El AAS fue el fármaco predominante en los pacientes diabéticos, seguido de las estatinas y ADOs. En el subgrupo de pacientes no diabéticos, los fármacos más prescritos fueron los BB, seguido de AAS y estatinas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de AAS, ARA II, antagonistas del calcio y estatinas, siendo éstos fármacos más utilizados en el grupo de pacientes con DM tipo 2.

Figura 16: Tratamiento farmacológico según presencia de DM tipo 2



Al analizar el régimen terapéutico en los pacientes diabéticos: 4 pacientes (10% del grupo de diabéticos) estaban con tratamiento insulínico, 25 pacientes (62,5%) con ADOs, 9 pacientes (22,5%) tratados con combinación de insulina y ADOs, sólo 2 pacientes (5%) seguían dieta diabética con realización de ejercicio físico, sin régimen farmacológico como tal.

5.2.2. PARÁMETROS ANALÍTICOS DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 Y NO DIABÉTICOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios del perfil lipídico, ni en los valores medios de creatinina plasmática, cuando se realizó el análisis comparativo en función de la presencia de DM tipo 2.

Sí hallamos diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de Hb1Ac y en las cifras medias de microalbuminuria en la orina de 24 horas, siendo estos valores mayores en el grupo de pacientes diabéticos. También hallamos diferencias estadísticamente significativas en la media de filtrado glomerular estimado (FGe), siendo ésta menor en el grupo de pacientes diabéticos. (Tabla 33).

Tabla 33: Parámetros analíticos según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Hb1Ac (%)	7,3 ± 1,1	5,7 ± 0,5	p = 0,000
Colesterol total (mg/dl)	200,1 ± 49,2	211,4 ± 40,0	p = 0,263
LDL-colesterol (mg/dl)	123,4 ± 40,8	124,0 ± 32,8	p = 0,940
HDL-colesterol (mg/dl)	47,3 ± 11,9	51,6 ± 22,2	p = 0,285
Ratio Colesterol total/HDL-colesterol	4,5 ± 1,4	4,5 ± 1,5	p = 0,857

Triglicéridos (mg/dl)	157,4 ± 78,0	165,0 ± 102,6	p = 0,709
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3	p = 0,056
FGe (MDRD) (ml/min/1.73m²)	72,1 ± 33,3	83,0 ± 26,4	p = 0,001
Microalbuminuria (mg/dl)	100,7 ± 101,3	40,8 ± 51,9	p = 0,001

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

5.2.3. PARÁMETROS REALIZACIÓN ANGIO-TAC DE PACIENTES DIABÉTICOS

TIPO 2 Y NO DIABÉTICOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos cuando analizamos los valores promedio obtenidos en relación a las constantes objetivadas el día de realización del estudio mediante angio-TAC (FC basal, PA sistólica, PA diastólica, presencia de bloqueo de rama). Tampoco encontramos diferencias significativas en la utilización de agentes intravenosos (esmolol iv, contraste yodado iv.) el día de la prueba en relación a la presencia de diabetes (ver tablas 15 y 16).

Sí hallamos diferencias significativas en cuanto al protocolo de adquisición empleado (Tabla 34), siendo más utilizado el protocolo de adquisición retrospectivo en pacientes diabéticos.

Tabla 34: Protocolo adquisición empleado según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Retrospectivo	25 (62,5%)	16 (40%)	p = 0,049
Prospectivo	15 (37,5%)	21 (52,5%)	
Ambos	0	3 (7,5%)	

No se hallaron diferencias significativas en cuanto a las dosis medias de radiación según presencia de DM tipo 2.

Tabla 35: Dosis medias de radiación según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2	No DM	P
Dosis exposición media (MGrey)	539,7 ± 239,4	498,7 ± 287,1	p = 0,49
Dosis radiación efectiva (mSv)	9,1 ± 4,0	8,5 ± 4,9	p = 0,50

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

Si hallamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la dosis de radiación recibida en función del protocolo de adquisición utilizado, objetivándose mayores cifras de radiación recibidas en pacientes en los cuales se utilizó el protocolo retrospectivo.

Tabla 36: Dosis medias de radiación según protocolo de adquisición

	Retrospectivo	Prospectivo	Ambos	P
Dosis exposición media (MGrey)	678,9 ± 156,5	282,0 ± 56,6	1181 ± 41,0	p = 0,000
Dosis radiación efectiva (mSv)	11,5 ± 2,6	4,8 ± 1,0	20,0 ± 0,7	

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

No se encontraron diferencias en cuanto a la calidad de la imagen según la presencia de DM tipo 2. Sin embargo si hallamos diferencias significativas cuando analizamos la calidad de la imagen en función del protocolo utilizado; siendo mejor la calidad de la imagen con la utilización del protocolo prospectivo (Tabla 37).

Tabla 37: Calidad de la imagen según protocolo de adquisición

	Retrospectivo n (%)	Prospectivo n (%)	Ambos n (%)	p
Buena	26 (63,4%)	34 (94,4%)	2 (66,7%)	p = 0,003
Intermedia	13 (31,7%)	2 (5,6%)	0	
Mala	2 (4,8%)	0	1 (33,3%)	

Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total de cada subgrupo).

Respecto al resto de parámetros recogidos en relación a la realización de angio-TAC (presencia de artefactos, otros hallazgos, incidencias) no se hallaron diferencias significativas al comparar ambos grupos, por lo que nos remitimos a los datos de la muestra general (tablas 18, 19 y 20).

Cuando analizamos la presencia de artefactos en las imágenes obtenidas según el protocolo de adquisición, observamos mayor presencia de artefactos cuando se utilizó el protocolo retrospectivo (**p= 0,03**).

Tabla 38: Presencia de artefactos según protocolo de adquisición

	Retrospectivo n (%)	Prospectivo n (%)	Ambos n (%)	p
No artefactos	20 (48,8%)	31 (86,1%)	2 (66,7%)	P = 0,038
Sí, por movimiento	13 (31,7%)	4 (11,1%)	1 (33,3%)	
Sí, por obesidad	4 (9,8%)	1 (2,8%)	0	
Sí, por estructuras vecinas	4 (9,8%)	0	0	

No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de otros hallazgos, ni en la presencia de incidencias cuando los analizamos en función del protocolo empleado.

5.2.4. RESULTADOS ANGIO-TAC DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 Y NO DIABÉTICOS

En cuanto a la distribución del *score* Agatston en las dos subpoblaciones estudiadas presentó diferencias estadísticamente significativas tal como se aprecia en la tabla 39, presentando mayores índices de dicho *score* los pacientes con DM tipo 2.

Tabla 39: Distribución Agatston según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Agatston medio nº	278,3 ± 235,8	128,3 ± 249,0	p = 0,007
<10 (mínima EC)	4 (10%)	9 (22,5%)	p = 0,004
11-100 (leve)	9 (22,5%)	21 (52,5%)	
101-400 (moderada)	14 (35%)	6 (15%)	
401-1000 (severa)	12 (30%)	3 (7,5%)	
>1000 (muy extensa)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	
Score Agatston >400	13 (32,5%)	4 (10%)	p = 0,027

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo de DM tipo 2 versus no DM).

En cuanto a los hallazgos encontrados en el estudio coronario mediante angio- TAC, se objetivaron **lesiones coronarias** en 58 pacientes (72,5% de la muestra global), de los cuales 34 pacientes (42,5% del global; 85% de los pacientes diabéticos) pertenecían al grupo de diabéticos y los 24 pacientes restantes (30% del global; 60 % de los pacientes no diabéticos) al grupo de no diabéticos, hallándose diferencias estadísticamente significativas (**p=0,023**).

En relación al número de vasos afectados, no se hallaron diferencias significativas al comparar ambas subpoblaciones.

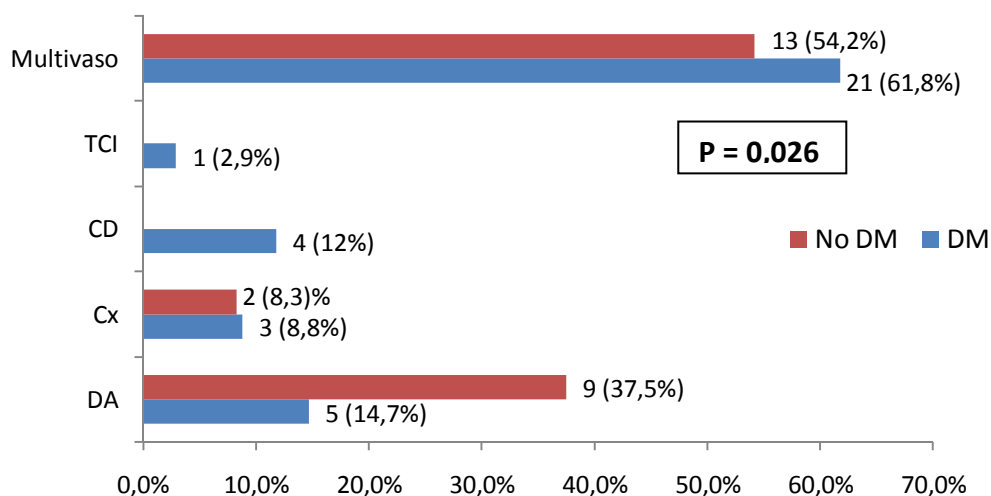
Tabla 40: Número de vasos afectados según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
1 vaso afecto	13(32,5%)	11 (27,5%)	P = 0,085
2 vasos afectados	6 (15%)	4 (10%)	
≥ 3 vasos	15 (37,5%)	9 (22,5%)	

Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total de cada subgrupo).

En cuanto a la localización de las lesiones halladas se detalla en la figura 17, objetivándose mayor prevalencia de afectación multivaso en el grupo de pacientes diabéticos, mientras que en el grupo de no diabéticos, se observó mayor prevalencia de afectación monovaso localizada en arteria DA (**p=0,026**).

Figura 17: Localización de la lesión en angio-TAC según presencia de DM tipo 2



En relación al análisis de las características de la composición de la placa en ambas subpoblaciones, hallamos mayor prevalencia de placas calcificadas en el grupo de pacientes diabéticos, con significación estadística.

Tabla 41: Composición de la placa según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Calcificada	13 (38,2%)	4 (16,7%)	p = 0,016
Fibrocalcificada	12 (35,3%)	12 (50%)	
Fibrolipídica	8 (23,5%)	5 (20,9%)	
Úlcerada	0	3 (12,5%)	
Trombótica	1 (3,0%)	0	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones).

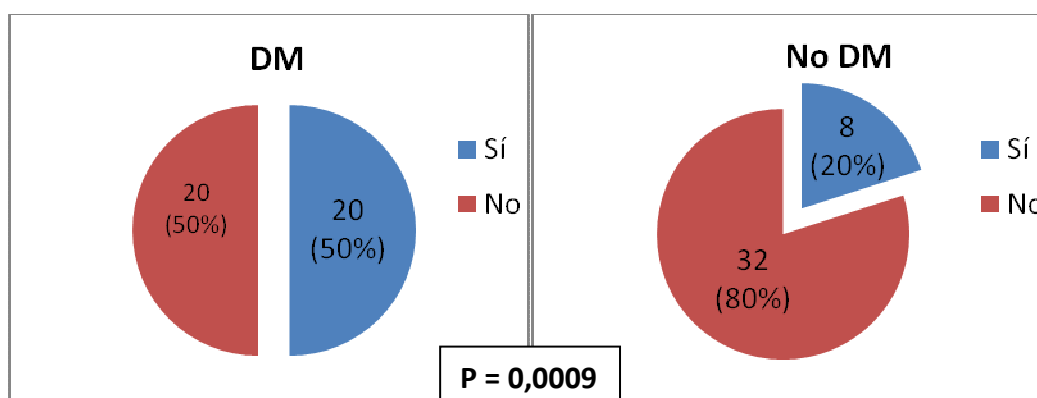
Cuando analizamos la presencia de placas vulnerables; definidas como aquellas placas ateromatosas más propensas a la rotura y, por tanto, al desarrollo de un evento coronario agudo (en nuestra muestra: placas fibrolipídicas, úlceradas y trombóticas) versus placas no vulnerables (en nuestra muestra: placas calcificadas y fibrocalcificadas) entre ambos subgrupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 42: Placas vulnerables según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
No vulnerables	25 (73,5%)	16 (66,7%)	p = 0,770
Vulnerables	9 (26,5%)	8 (33,3%)	

Respecto a la presencia de **lesiones coronarias significativas** halladas mediante angio-TAC se observó mayor prevalencia en los pacientes diabéticos, con significación estadística.

Figura 18: Lesiones significativas por angio-TAC según presencia de DM tipo 2



En relación a la localización de las lesiones coronarias significativas halladas mediante angio-TAC en ambos subgrupos se detalla en la tabla 43. Observamos una mayor prevalencia de afectación multivaso (definida como la presencia de lesiones coronarias en dos o más vasos) en el grupo de pacientes no diabéticos, con significación estadística (**p=0,045**).

Tabla 43: Localización lesiones significativas por angio-TAC según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
DA	6 (30%)	3 (37,5%)	p =0,045
Cx	2 (10%)	1 (12,5%)	
CD	5 (25%)	1 (12,5%)	
TCI	3 (15%)	0	
Multivaso	4 (20%)	3 (37,5%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones significativas).

Cuando analizamos la presencia de lesiones coronarias significativas localizadas en TCI/DA no hallamos diferencias significativas respecto a ambos grupos (Tabla 44).

Por lo tanto, los pacientes no diabéticos presentaron una significativa mayor afectación multivaso, sin que ésta afectación fuera considerada de alto riesgo (afectación TCI/DA), mientras que en el grupo de pacientes diabéticos observamos una mayor tendencia, aunque no significativa, en relación a la afectación de TCI/DA (Tabla 44).

Tabla 44: Lesiones significativas TCI/DA según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Sí lesión significativa TCI/DA	12 (30%)	6 (15%)	p = 0,180
No lesión significativa TCI/DA	28 (70%)	34 (85%)	

5.2.5. RESULTADOS CORONARIOGRAFÍA INVASIVA DE PACIENTES DIABÉTICOS

TIPO 2 Y NO DIABÉTICOS

Del total de la muestra, se realizó CNG invasiva posterior a angio-TAC a 32 pacientes (40% del total de la muestra).

De los cuales al realizar el estudio comparativo según la presencia de DM tipo 2:

- 21 pacientes eran diabéticos (52,5% de los pacientes con DM y 65,6% de los sometidos a CNG)
- 11 pacientes eran no diabéticos (27,5% de los pacientes no diabéticos y 34,8% de los pacientes sometidos a CNG),

hallándose significación estadística ($p=0,039$).

Al analizar la presencia de **lesiones coronarias** en el estudio invasivo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas subpoblaciones, como muestra la tabla 45.

Tabla 45: Presencia de lesiones coronarias en CNG según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Lesiones Sí	20 (95,2%)	10 (90,9%)	p = 1,000
Lesiones No	1 (4,8%)	1 (9,1%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con realización de CNG).

En cuanto al número de vasos afectados determinado mediante CNG, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, si hallamos diferencias significativas en relación a la localización de las lesiones determinadas mediante CNG (Tabla 46), observándose

una mayor prevalencia de afectación multivaso en el subgrupo de pacientes no diabéticos ($p=0,024$).

Tabla 46: Localización lesiones en CNG según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
DA	6 (30%)	4 (40%)	p = 0,024
Cx	2 (10%)	0	
CD	6 (30%)	0	
TCI	2 (10%)	0	
Multivaso	4 (20%)	6 (60%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones).

Cuando analizamos la presencia de **lesiones coronarias angiográficamente significativas** objetivadas mediante CNG en ambas subpoblaciones, obtuvimos los resultados detallados en la tabla 47, objetivándose mayor prevalencia de lesiones angiográficamente significativas en pacientes diabéticos ($p=0,049$).

Tabla 47: Lesiones significativas en CNG según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Sí	16 (76,2%)	4 (36,4%)	p = 0,049
No	5 (23,8%)	7 (63,6%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones significativas en CNG).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos, al analizar los pacientes con lesiones angiográficamente significativas en la CNG que precisaron ICP posterior.

Tabla 48: Necesidad de ICP según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Sí	12 (57,1%)	4 (36,4%)	p = 0,458
No	9 (42,9%)	7 (63,6%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con necesidad de ICP).

Dentro del grupo de pacientes con necesidad de ICP (16 pacientes), los detalles del vaso tratado se resumen en la tabla 49.

Tabla 49: Vaso ICP según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
DA	6 (50%)	2 (50%)	p = 0,641
Cx	2 (16,7%)	0	
CD	4 (33,3%)	2 (50%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con necesidad de ICP).

De los cuatro pacientes derivados a cirugía de revascularización coronaria, todos pertenecían al grupo de pacientes con DM tipo 2 (p=0,116).

5.2.6. SEGUIMIENTO AL AÑO DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 Y NO DIABÉTICOS

En relación a la aparición de eventos cardiovasculares durante el año siguiente a la realización del estudio (ver métodos parámetros; fase seguimiento) se objetivaron en 13 pacientes (16,3% de la muestra global) de los cuales:

- 5 pacientes pertenecían al grupo de DM tipo 2 (38,5% del total de pacientes con eventos)
- 8 pacientes pertenecían al grupo de no diabéticos (61,5% del total de pacientes con eventos),

sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,546$).

En cuanto al tipo de evento registrado se detalla en la tabla 50.

Tabla 50: Tipo de evento registrado según presencia de DM tipo 2

	DM Tipo 2 n (%)	No DM n (%)	P
Evento Coronario	3 (60%)	7 (87,5%)	P = 0,307
Insuficiencia Cardíaca	2 (40%)	1 (12,5%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con eventos)

Dentro del grupo de pacientes que presentaron eventos coronarios:

- De los tres pacientes diabéticos con eventos, el tipo de evento fue anginoso. No se registró ningún paciente con IAM no letal.

- De los siete pacientes no diabéticos con eventos registrados: cinco eventos fueron de tipo anginoso, y en los dos restantes se registró IAM no letal.
- En los dos pacientes con IAM no letal, se les volvió a realizar el estudio angiográfico invasivo, sin objetivarse en ninguno de ellos lesiones coronarias angiográficamente significativas, por lo que no fue necesaria ICP posterior.

No se registró ninguna muerte de origen cardiovascular, ni de ninguna otra causa durante el seguimiento.

No se perdieron pacientes durante el seguimiento.

5.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE DIABÉTICOS CON BUEN CONTROL METABÓLICO Y MAL CONTROL METABÓLICO.

Realizamos un estudio comparativo seleccionando de nuestra población global, aquellos pacientes con DM tipo 2 (40 pacientes; 50% de la muestra global) y los clasificamos en dos grupos según niveles de Hb1Ac. Así pues se incluyeron en el grupo de pacientes con buen control metabólico aquellos cuyas cifras de Hb1Ac eran inferiores a 7,0% (21 pacientes en total) y en el grupo de mal control metabólico aquellos con Hb1Ac mayor o igual a 7,0%. (19 pacientes).

5.3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

5.3.1.1. Descripción de las poblaciones

La tabla 51 recoge los datos antropométricos, género y edad de los pacientes según control metabólico de la enfermedad.

Tabla 51: Descripción de las poblaciones según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac ≥ 7%	p
Varones	14 (35%)	9 (22,5%)	p = 0,337
Mujeres	7 (17,5%)	10 (25%)	
Edad Media (años)	61,1 ± 9,8	63,2 ± 10,5	p = 0,534
IMC (Kg/m²)	28,6 ± 3,6	28,8 ± 5,7	p = 0,901

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con DM).

5.3.1.2. Antecedentes personales de los pacientes

Las tablas 52 y 53 recogen respectivamente los FRCV y patologías concomitantes según el grado de control metabólico de DM.

En cuanto a la distribución de los factores de riesgo cardiovascular no se observaron diferencias significativas en ambos grupos, salvo en la presencia de insuficiencia renal previa que presentaba mayor frecuencia en el grupo de pacientes con mal control metabólico ($p=0,007$).

Tabla 52: Factores de riesgo cardiovascular según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac \geq 7%	P
HTA	17 (42,5%)	15 (37,5%)	$p = 1,000$
Dislipemia	13 (32,5%)	15 (37,5%)	$p = 0,311$
Obesidad	7 (17,5%)	7 (17,5%)	$p = 0,941$
Sobrepeso	10 (25%)	8 (20%)	$p = 0,949$
Tabaquismo activo	4 (10%)	4 (10%)	$p = 1,000$
Extabaquismo	8 (20%)	5 (12,5%)	$p = 0,511$
Antecedentes familiares	6 (15%)	4 (10%)	$p = 0,721$
Insuficiencia renal previa	1 (2,5%)	8 (20%)	$p = 0,007$

Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con DM).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de otras patologías concomitantes, excepto en la presencia de antecedentes para nefropatía diabética, objetivándose mayor prevalencia en el grupo de diabéticos con mal control metabólico ($p=0,028$).

Tabla 53: Antecedentes de otras patologías asociadas según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac \geq 7%	P
Nefropatía diabética	2 (5%)	8 (20%)	p = 0,028
Retinopatía diabética	3 (7,5%)	5 (12,5%)	p = 0,442
Neuropatía diabética	4 (10%)	7 (17,5%)	p = 0,293
Enfermedad cerebrovascular	3 (7,5%)	0	p = 0,233
Enfermedad vascular periférica	4 (10%)	5 (12,5%)	p = 0,712

5.3.1.3. Datos clínicos de los pacientes

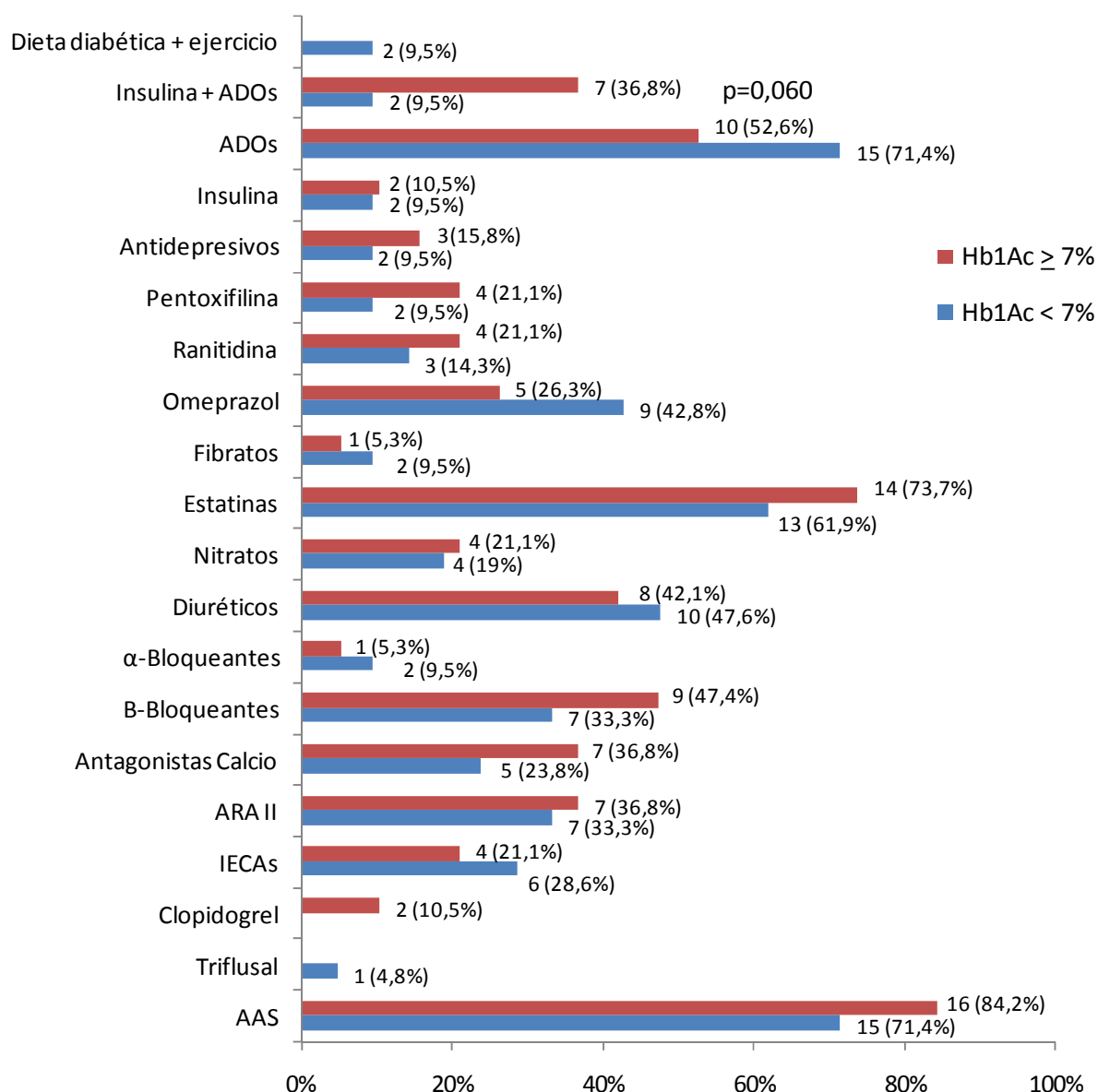
Respecto al tiempo de evolución medio desde el diagnóstico de DM tipo 2, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con una mayor duración de la enfermedad en los pacientes con mal control metabólico ($8,74 \pm 5,3$ años) frente a pacientes con buen control metabólico ($5,43 \pm 3,2$ años) ($p=0,02$). No se hallaron diferencias significativas en relación al sexo.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la indicación para realización de angio-TAC ($p=0,360$), ni en la realización de pruebas diagnósticas previas a la realización del estudio ($p=0,127$), al analizar ambos subgrupos.

5.3.1.4. Tratamiento farmacológico

En cuanto al tratamiento farmacológico prescrito no se encontraron diferencias significativas, tan sólo hallamos una mayor tendencia al uso combinado de Insulina - ADOs en el grupo de pacientes con mal control metabólico ($p=0,060$) (Figura 19).

Figura 19: Tratamiento farmacológico según control metabólico



5.3.2. PARÁMETROS ANALÍTICOS DE PACIENTES DIABÉTICOS CON BUEN CONTROL METABÓLICO Y MAL CONTROL METABÓLICO

En la siguiente tabla se observa que los pacientes con mal control metabólico de la enfermedad presentaban un mayor deterioro de su función renal, encontrándose mayores cifras de creatinemia plasmática, menores tasas de filtrado glomerular estimado y mayores cifras de microalbuminuria en orina de 24 horas. (Tabla 54).

Tabla 54: Parámetros analíticos según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac ≥ 7%	P
Colesterol total (mg/dl)	200,9 ± 47,7	199,3 ± 52,1	p = 0,915
LDL-colesterol (mg/dl)	127,2 ± 42,5	119,2 ± 39,5	p = 0,538
HDL-colesterol (mg/dl)	45,7 ± 13,0	49,2 ± 10,4	p = 0,359
Ratio Colesterol total/HDL-colesterol	4,7 ± 1,5	4,2 ± 1,4	p = 0,251
Triglicéridos (mg/dl)	149,5 ± 55,3	166,1 ± 98,1	p = 0,510
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,3	1,2 ± 0,4	p = 0,012
FGe (MDRD) (ml/min/1.73m²)	84,1 ± 37,1	58,8 ± 23,0	p = 0,015
Microalbuminuria (mg/dl)	48,5 ± 49,1	158,4 ± 113,4	p = 0,000

Parámetros expresados en medias ± desviación estándar.

Un total de 23 pacientes diabéticos presentaban microalbuminuria positiva en orina de 24 horas; de los cuales 15 pacientes (65,2% de los pacientes con microalbuminuria positiva) pertenecían al grupo de pacientes con mal control metabólico, es decir el 78,9% de los

pacientes con mal control metabólico presentaban microalbuminuria positiva, con significación estadística ($p=0,012$). El resto de pacientes con microalbuminuria positiva (8 pacientes; 34,8% del total de pacientes con microalbuminuria), pertenecían al grupo de pacientes con buen control metabólico.

5.3.3. PARÁMETROS REALIZACIÓN ANGIO-TAC DE PACIENTES DIABÉTICOS CON BUEN CONTROL METABÓLICO Y MAL CONTROL METABÓLICO

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando analizamos los valores promedio obtenidos en relación a las constantes objetivadas el día de realización del estudio mediante angio-TAC (FC basal, PA sistólica, PA diastólica, presencia de bloqueo de rama). Tampoco encontramos diferencias significativas en la utilización de agentes intravenosos (esmolol iv, contraste yodado iv.) el día de la prueba en relación al grado de control metabólico (ver tablas 15 y 16).

No hallamos relación significativa alguna entre el grado de control metabólico de la enfermedad y el tipo de protocolo de adquisición empleado, dosis medias de radiación emitidas, calidad de la imagen obtenida, presencia de artefactos, ni incidencias ocurridas durante la realización del estudio, por lo que nos remitimos a los resultados obtenidos en los apartados previos (5.1.3 y 5.2.3)

5.3.4. RESULTADOS ANGIO-TAC DE PACIENTES DIABÉTICOS CON BUEN CONTROL METABÓLICO Y MAL CONTROL METABÓLICO

En cuanto a la distribución del *score* Agatston en las dos subpoblaciones estudiadas, no hallamos diferencias significativas. Encontramos una tendencia a mayores cifras de dicho *score*, como puede observarse en las cifras medias, en el subgrupo de pacientes diabéticos con mal control metabólico, sin alcanzar significación estadística ($p=0,097$) (Tabla 55).

Tabla 55: Distribución Agatston según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac ≥ 7%	P
Agatston medio nº	219,3 ± 173,9	343,5 ± 279,9	p =0,097
<10 (mínima EC)	2 (9,5%)	2 (10,5%)	p =0,295
11-100 (leve)	5 (23,8%)	4 (21,1%)	
101-400 (moderada)	10 (47,6%)	4 (21,1%)	
401-1000 (severa)	4 (19%)	8 (42,1%)	
>1000 (muy extensa)	0	1 (5,3%)	
Score Agatston >400	4 (19%)	9 (47,4%)	p =0,091

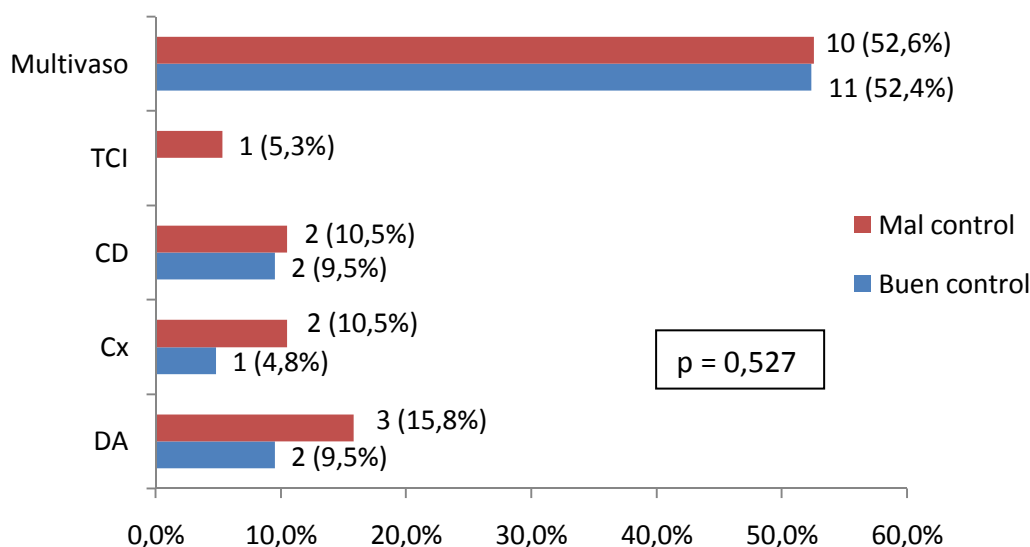
Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar. Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo de buen control metabólico versus mal control metabólico).

En relación a los hallazgos encontrados en el estudio coronario mediante angio- TAC, se objetivaron lesiones coronarias en 34 de los 40 pacientes diabéticos (85% del total de diabéticos), de los cuales 18 pacientes (52,9% del total de pacientes con lesiones) pertenecían al grupo de pacientes con mal control metabólico y los 16 pacientes restantes (47,1% del total de pacientes con lesiones) al grupo con buen control metabólico, sin encontrarse diferencias significativas (p=0,186).

Tampoco se hallaron diferencias significativas entre ambos subgrupos al analizar el número de vasos afectados (p=0,209) (ver tabla 40).

En cuanto a la localización de las lesiones halladas se detalla en la figura 20.

Figura 20: Localización de la lesión en angio-TAC según control metabólico



Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo de buen control metabólico versus mal control metabólico).

En relación al análisis de las características de la composición de la placa en ambos grupos, no se hallaron diferencias con significación estadística.

Tabla 56: Composición de la placa control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac ≥ 7%	P
Calcificada	6 (28,6%)	7 (36,8%)	p = 0,408
Fibrocalcificada	5 (23,8%)	7 (36,8%)	
Fibrolipídica	4 (19%)	4 (21,1%)	
Trombótica	1 (4,8%)	0	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con buen control metabólico versus mal control metabólico).

Tampoco se hallaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de placas no vulnerables versus vulnerables en ambos subgrupos ($p=0,703$).

Respecto a la presencia de lesiones coronarias significativas halladas mediante angio-TAC, no se encontraron diferencias en ambos subgrupos; así pues de los 20 pacientes diabéticos que presentaban lesiones significativas: 10 pacientes pertenecían al grupo de buen control metabólico (47,6% del total de pacientes con buen control) y los 10 pacientes restantes al grupo de mal control metabólico (52,6% del total de pacientes con mal control) ($p = 1,000$).

Tampoco hallamos diferencias en cuanto a la localización de las lesiones significativas según muestra la tabla 57.

Tabla 57: Localización lesiones significativas por angio-TAC según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac \geq 7%	P
DA	2 (9,5%)	4 (21,1%)	p =0,254
Cx	1 (4,8%)	1 (5,3%)	
CD	4 (19%)	1 (5,3%)	
TCI	0	3 (15,8%)	
Multivaso	3 (14,3%)	1 (5,3%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con buen control metabólico versus mal control metabólico).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al análisis de lesiones significativas localizadas en TCI/DA entre ambos subgrupos ($p = 0,170$).

5.3.5. RESULTADOS CORONARIOGRAFÍA INVASIVA DE PACIENTES DIABÉTICOS CON BUEN CONTROL METABÓLICO Y MAL CONTROL METABÓLICO

De los 21 pacientes con DM tipo 2 que se realizaron estudio invasivo posterior a angio-TAC:

- 10 pacientes pertenecían al grupo de buen control metabólico (47,6% del total del grupo con buen control)
- 11 pacientes pertenecían al grupo de mal control metabólico (57,9% del total del grupo con mal control),

sin encontrarse diferencias significativas ($p = 0,545$).

Al analizar la presencia de lesiones coronarias halladas mediante estudio invasivo en ambos subgrupos no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 58: Presencia de lesiones coronarias en CNG según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac \geq 7%	P
Lesiones Sí	10 (100%)	10 (90,9%)	p = 1,000
Lesiones No	0	1 (9,1%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con realización de CNG).

No hallamos diferencias significativas entre ambos subgrupos al analizar el número de vasos afectados determinado mediante CNG ($p = 0,819$).

Sin embargo si hallamos diferencias en relación a la localización de las lesiones determinadas mediante CNG (Tabla 59), objetivándose una mayor prevalencia de afectación multivaso en el grupo de pacientes diabéticos con buen control metabólico. No obstante las lesiones

anatómicas consideradas de riesgo (TCI/DA) son más prevalentes en el grupo de mal control metabólico.

Tabla 59: Localización lesiones en CNG según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac ≥ 7%	P
DA	1 (10%)	5 (50%)	p = 0,047
Cx	1 (10%)	1 (10%)	
CD	5 (50%)	1 (10%)	
TCI	0	2 (20%)	
Multivaso	3 (30%)	1 (10%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones).

Cuando analizamos la presencia de lesiones coronarias significativas objetivadas mediante CNG en ambos subgrupos, no encontramos diferencias significativas.

Tabla 60: Lesiones significativas en CNG según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac ≥ 7%	P
Sí	8 (80%)	8 (72,7%)	P = 1,000
No	2 (20%)	3 (27,3%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con realización CNG).

Tampoco se hallaron diferencias significativas entre ambos subgrupos, al analizar los pacientes con lesiones angiográficamente significativas en la CNG que precisaron ICP posterior.

Tabla 61: Necesidad de ICP según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac ≥ 7%	P
Sí	6 (60%)	6 (54,5%)	p = 1,000
No	4 (40%)	5 (45,5%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con realización CNG).

Dentro del grupo de pacientes con necesidad de ICP, los detalles del vaso tratado se resumen en la tabla 62.

Tabla 62: Vaso ICP según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac ≥ 7%	P
DA	2 (33,3%)	4 (66,7%)	p = 0,435
Cx	1 (16,7%)	1 (16,7%)	
CD	3 (50%)	1 (16,7%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con necesidad de ICP).

De los cuatro pacientes diabéticos derivados a cirugía de revascularización coronaria, dos de ellos pertenecían al grupo de buen control metabólico. (p=1,000).

A continuación se detalla el perfil de los pacientes derivados a cirugía de revascularización coronaria:

- *Paciente 1:* Varón de 54 años, diabético tipo 2 de cuatro años de evolución, perteneciente al subgrupo de mal control metabólico (Hb glicada 7,8%), con afectación de TCI.
- *Paciente 2:* Varón de 65 años, diabético tipo 2 de cinco años de evolución, perteneciente al grupo de buen control metabólico (Hb glicada 6,4%), con afectación proximal de DA, CD y primera Marginal.
- *Paciente 3:* Varón de 69 años, diabético tipo 2, de 15 años de evolución, perteneciente al grupo de buen control metabólico (Hb glicada 6,7%), con afectación de TCI proximal. Se describen lesiones distales en CNG, no susceptibles de revascularización.
- *Paciente 4:* Varón de 74 años, diabético tipo 2, de 12 años de evolución, perteneciente al grupo de mal control metabólico (Hb glicada 8,3%), con afectación severa multivaso (tres vasos principales: DA, Cx y CD). Se describe en informe de Angio- TAC aneurisma de Aorta ascendente, que no precisó cirugía.

5.3.6. SEGUIMIENTO AL AÑO DE PACIENTES DIABÉTICOS CON BUEN CONTROL METABÓLICO Y MAL CONTROL METABÓLICO

De los 5 pacientes diabéticos que presentaron eventos cardiovasculares durante el año de seguimiento:

- 4 pacientes pertenecían al grupo de buen control metabólico (80% del total de pacientes con eventos)
- 1 paciente pertenecía al grupo de diabéticos mal controlados (20% del total de pacientes con eventos),

sin diferencias significativas ($p = 0,345$).

En cuanto al tipo de evento registrado se detalla en la tabla 63.

Tabla 63: Tipo de evento registrado según control metabólico

	Hb1Ac < 7%	Hb1Ac \geq 7%	P
Angina	3 (75%)	0	P = 0,230
Insuficiencia Cardíaca	1 (25%)	1 (100%)	

Las variables cuantitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con eventos)

No se observaron eventos tipo IAM no letal en el grupo de pacientes diabéticos.

5.4. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DEL PACIENTE CON LESIONES CORONARIAS SIGNIFICATIVAS POR ANGIO-TAC

Realizamos un subestudio analizando el grupo de pacientes que presentaban **lesiones significativas objetivadas mediante angio-TAC**, obteniendo un total de **28 pacientes** (independientemente de si presentaban DM tipo 2 o no) y analizamos los factores que incrementaban la posibilidad de objetivar lesión significativa coronaria (Tablas 64 y 65).

Observamos que los pacientes del sexo masculino, así como aquellos que presentaban antecedentes para DM tipo 2, HTA, enfermedad vascular periférica o presencia de insuficiencia renal, tenían mayor prevalencia de enfermedad coronaria relevante determinada mediante angio-TAC, hallándose diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 64: Factores de riesgo para lesiones significativas en angio-TAC

	Lesiones SI Global n (%)	Lesiones NO Global n (%)	P
Sexo masculino	22 (78,6%)	26 (50%)	p = 0,017
Sexo femenino	6 (21,4%)	26 (50%)	
DM Tipo 2	20 (71,4%)	20 (38,5%)	p = 0,009
HTA	23 (82,1%)	30 (57,6%)	p = 0,046
Dislipemia	20 (71,4%)	27 (51,9%)	p = 0,102
Enfermedad Cerebrovascular	3 (10,7%)	9 (17,3%)	p = 0,526
Enfermedad vascular periférica	9 (32,1%)	4 (7,6%)	p = 0,009

Obesidad	6 (21,4%)	15 (28,8%)	p = 0,718
Sobrepeso	13 (46,4%)	20 (38,4%)	
Tabaquismo	10 (35,7%)	12 (23%)	p = 0,295
Extabaquismo	12 (42,9%)	14 (26,9%)	p = 0,211
Insuficiencia renal	9 (32,1%)	3 (5,8%)	p = 0,003
Microalbuminuria	17 (60,7%)	19 (36,5%)	p = 0,059
Antecedentes familiares	9 (32,1%)	20 (38,4%)	p = 0,632
Hb1Ac \geq 7%	10 (35,7%)	9 (17,3%)	p = 0,097

Las variables cualitativas están expresadas en número de pacientes (porcentaje del total del grupo con lesiones significativas mediante angio-TAC(n=28 pacientes) y grupo sin lesiones (n=52 pacientes)).

También observamos mayor prevalencia de enfermedad coronaria significativa determinada mediante angio-TAC en aquellos pacientes de mayor edad, con mayores cifras de Hb1Ac, mayor tiempo de duración de la diabetes (medida en años), mayores cifras de microalbuminuria en orina de 24 horas, así como mayores cifras de *score* Agatston (Tabla 65).

Tabla 65: Factores de riesgo para lesiones significativas en angio-TAC

	Lesiones SI Global n (%)	Lesiones NO Global n (%)	P
Edad	62,9 ± 9,3	55,3 ± 11,7	p = 0,004
Hb1Ac	7,0 ± 1,3	6,2 ± 1,0	p = 0,006
PA sistólica	131,0 ± 18,5	137,5 ± 19,0	p = 0,141
PA distólica	79,7 ± 12,8	78,4 ± 11,4	p = 0,637
IMC (kg/m²)	27,6 ± 3,9	27,8 ± 4,6	p = 0,813
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3	p = 0,080
Microalbuminuria (mg/dl)	107,2 ± 104,8	51,1 ± 66,1	p = 0,004
FGe(MDRD)(ml/min/1.73m²)	78,1 ± 40,3	77,3 ± 23,9	p = 0,907
Duración DM tipo 2 (años)	8,6 ± 5,3	5,4 ± 3,2	p = 0,026
Score Agatston medio	416,7 ± 298,9	88,4 ± 113,8	p = 0,000

Las variables cuantitativas continuas están expresadas en media ± desviación estándar.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al analizar las cifras medias del perfil lipídico de los pacientes.

5.4.1. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE LESIÓN CORONARIA SIGNIFICATIVA

DETERMINADA MEDIANTE ANGIO-TAC.

Se desarrolló un modelo de regresión logística binaria en el que se obtuvieron los riesgos proporcionales de presentar lesión coronaria significativa diagnosticada mediante angio-TAC coronario. Se incluyeron en el modelo las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariable y las consideradas de interés para el modelo entre todas las variables demográficas, clínicas y analíticas (ver apartado anterior).

Tabla 66: Predictores independientes de lesión coronaria significativa diagnosticada por angio-TAC

Variable	OR	IC 95%	P
Sexo masculino	4,315	1,106 – 16,832	p = 0,035
DM tipo 2	3,516	1,010 – 12,235	p = 0,048
Agatston > 400	20,957	4,022 – 109,208	p = 0,000

5.5. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DEL ANGIO-TAC CORONARIO COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA

5.5.1. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL ANGIO-TAC CORONARIO

Para valorar la fiabilidad de los procedimientos de medida empleados calculamos el índice kappa a partir de los resultados de nuestra muestra, previamente calculamos los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), como se muestra en la tabla 67.

Para la realización de este análisis seleccionamos aquellos pacientes de la muestra que presentaban lesiones coronarias significativas, determinadas mediante angio-TAC, y que fueron derivados posteriormente para realización de coronariografía invasiva convencional (n=32 pacientes), considerándose a ésta última criterio de referencia (*gold-standard*).

Tabla 67: Estudio de la capacidad predictiva del Angio-TAC coronario versus Cateterismo cardíaco

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia (Cateterismo cardíaco)		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica (Angio-TAC coronario)	Positivo	20	8	28
	Negativo	0	4	4
	Total	20	12	32

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	62,50%	43,75%	78,34%
Pacientes correctamente diagnosticados	75,00%	56,25%	87,87%
Sensibilidad	100,00%	79,95%	99,54%
Especificidad	33,33%	11,27%	64,56%
Valor predictivo positivo	71,43%	51,13%	86,05%
Valor predictivo negativo	100,00%	39,58%	97,65%

Aplicando la fórmula de cálculo del índice de kappa (κ):

$$\kappa = \frac{\text{proporción observada} - \text{proporción esperada}}{1 - \text{proporción esperada}}$$

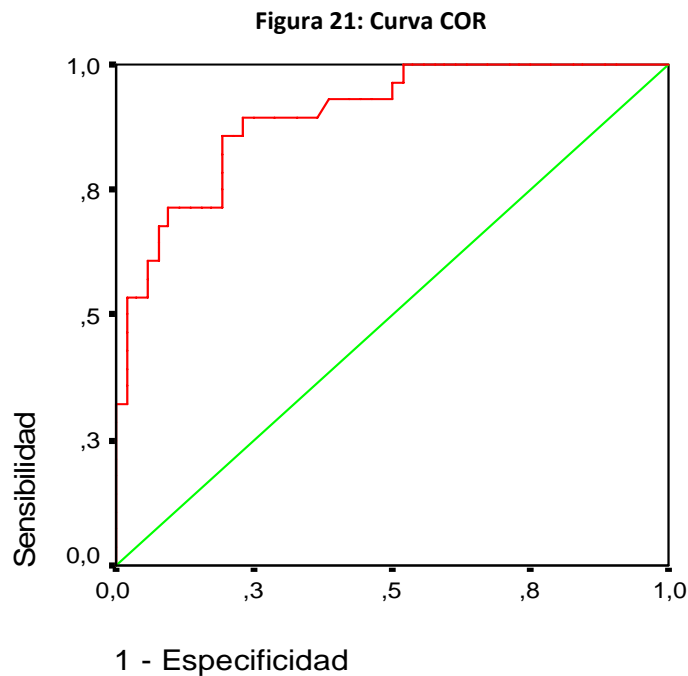
En los datos de nuestra muestra:

$$\kappa = 0,40$$

Observamos una relación de concordancia positiva entre ambas pruebas diagnósticas, con una fuerza de asociación moderada ($p=0,006$).

5.5.2. CURVA COR

Para conocer si el punto de corte del *score* Agatston según los datos de nuestra es similar a los indicados en la literatura publicada, realizamos curva COR (Figura 21)



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Agatston numérico

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,897	,035	,000	,829	,966

La variable (o variables) de resultado de contraste: Agatston numérico tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados.

a Bajo el supuesto no paramétrico

b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

El área de la curva COR es de 0,897, que corresponde a la consideración de un test adecuado, es decir, un buen equilibrio entre la sensibilidad y especificidad; siendo el punto de corte de la curva en 0,53, que corresponde a una elevada especificidad (1-0,19), aunque una sensibilidad discretamente superior a 53%, es decir, punto de corte para *score* Agatston de 436; próximo al punto de corte considerado en la literatura.

6. DISCUSIÓN

La enfermedad coronaria es la principal causa de mortalidad en pacientes con diabetes; siendo a menudo asintomática, manifestándose clínicamente en estadios avanzados de la misma.

En los pacientes diabéticos sin síntomas típicos de enfermedad coronaria se presenta, al menos, una probabilidad intermedia de padecerla. Esta prevalencia puede justificar el *screening* de la población diabética con pruebas no invasivas.

En la actualidad, no hay un consenso respecto al método diagnóstico que debe recomendarse, de ahí que la realización de cribados sistemáticos en pacientes asintomáticos de alto riesgo cardiovascular, aún no estén definidos^{152, 271-273}.

Son diferentes las pruebas diagnósticas no invasivas que se han propuesto para realizar este cribado del riesgo cardiovascular, diferenciándose en pruebas de imagen funcional (ecocardiografía de esfuerzo físico/estrés farmacológico, ergometría, SPECT, RMN,...) y pruebas de imagen anatómicas (TAC multicorte, EBTC, RMN, grosor íntima-media carotídea,...).

La Tomografía Axial Computarizada Multicorte (TAC-M) ha facilitado el estudio no invasivo del territorio coronario en pacientes con dolor torácico¹⁰ y en aquellos en los que confluyen varios factores de riesgo ateroscleróticos¹¹ sin síntomas de cardiopatía isquémica, a través de la determinación de los depósitos de calcio en el árbol vascular (*Score* calcio), así como con la “reconstrucción” de éste sector vascular después de la inyección de contraste radiográfico.

Teniendo en cuenta estos datos y con la aplicación en nuestro centro del TAC-M, nos propusimos evaluar la utilidad de ésta técnica en la detección, en fase subclínica, del daño coronario en pacientes con DM tipo 2, con el objetivo de describir la frecuencia de afectación aterosclerótica asintomática, asumiendo su baja frecuencia de eventos adversos, lo que no constituye un problema ético su indicación.

1. Descripción general de la muestra.

1.1. Características demográficas y clínicas

En nuestra casuística, el rango de edad se extiende entre 29-77 años, siendo el promedio de la misma 57,9 años, por lo que consideramos nuestros pacientes de edad intermedia. Tanto los datos referidos al sexo como a la edad promedio de los pacientes son similares a los datos recogidos en la mayoría de los registros^{158, 168, 224, 274}.

Con referencia a la prevalencia de otros FRCV asociados (Tabla 13), existe un elevado riesgo cardiovascular en nuestros pacientes, siendo este perfil similar al observado en los registros realizados en los últimos años^{158, 159, 168, 224}. Siendo, por tanto, presumible la importante contribución de los mismos al desarrollo de enfermedad coronaria.

El tiempo medio desde el diagnóstico de DM tipo 2, en nuestro estudio fue de 7 años, sin diferencias entre ambos sexos, siendo similar a los datos recogidos en registros previos^{168, 224, 274}.

En relación a otras patologías asociadas, la enfermedad vascular periférica fue la más prevalente (32,5% del total de la muestra), sin hallarse diferencias significativas entre pacientes diabéticos y no diabéticos; probablemente relacionado con la alta tasa de pacientes fumadores/exfumadores de nuestra muestra (60% del total), ya que como se ha demostrado en diversos estudios el tabaquismo es uno de los predictores de riesgo de enfermedad arterial periférica más importantes²⁷⁵, no obstante en nuestra muestra no encontramos significación estadística entre tabaquismo y enfermedad vascular periférica.

Respecto al motivo de realización de angio-TAC, lo más frecuente fue el cribado para enfermedad coronaria en pacientes con riesgo cardiovascular, al menos moderado, con tests de isquemia previos no concluyentes (26,3%) (Figura 9). La segunda causa más frecuente fue la valoración previa a cirugía no cardíaca en presencia de FRCV (25%), seguido de las alteraciones

inespecíficas del ECG (15,8%), como por ejemplo: alteraciones de la conducción intraventricular (excluyendo el bloqueo completo de rama izquierda), repolarización anómala que sugiere hipertrofia ventricular izquierda,... (se excluyeron aquellas alteraciones compatibles con isquemia o necrosis miocárdica). La cuarta causa más frecuente fue la planificación de ejercicio físico vigoroso, con vida sedentaria previa (13,8%) y por último, y menos frecuente (11,3%) la presencia de disnea inespecífica, no explicada por otras causas y no sugerente de equivalente anginoso.

En lo relacionado a la realización previa de pruebas diagnósticas (Figura 10), cabe destacar que más de la mitad de la muestra global (49 pacientes; 61,3% del total de pacientes) no presentaban otras pruebas realizadas previamente (en lo referido a ergometría convencional, ecocardiograma transtorácico o gammagrafía cardíaca). Esto se explica por tratarse de pacientes con un riesgo cardiovascular considerado, al menos, como moderado y que cumplían con las indicaciones para realización de TAC-M coronario establecidas en nuestro centro en el momento de inclusión, sin necesidad de la realización de otras pruebas diagnósticas previas. En el caso de los pacientes con pruebas previas (31 pacientes; 38,7% del total de pacientes), el resultado de las mismas arrojó datos no concluyentes o equívocos, por lo que el facultativo responsable decidió la solicitud posterior de angio-TAC coronario.

1.2. Tratamiento farmacológico de la muestra global

En referencia al tratamiento dirigido al control del riesgo cardiovascular, las pautas seguidas por nuestros pacientes, son comparables a otros registros^{168, 224}.

En los resultados obtenidos de la muestra general (Figura 11) observamos que el grupo farmacológico más frecuentemente prescrito fueron los antiagregantes (67,5% del total de pacientes), siendo el más usado el AAS (57,5% de los pacientes). En segundo lugar, los fármacos más utilizados fueron los hipolipemiantes (estatinas y fibratos). De los 47 pacientes

de nuestra muestra que presentaban antecedentes para dislipemia: 41 pacientes (51,3%) estaban en tratamiento con estatinas y 5 pacientes (6,3%) en tratamiento con fibratos por presentar dislipemia tipo hipertrigliceridemia significativa. Tan sólo un paciente seguía régimen dietético bajo en grasas, sin necesidad de fármacos.

El tercer grupo farmacológico más prescrito en nuestra muestra fueron los Beta-Bloqueantes (BB), en relación al tratamiento de los pacientes con antecedentes de HTA, seguido de los diuréticos, IECAs y ARA II.

En cuanto al resto de grupos terapéuticos, nos remitimos a los resultados reflejados en la figura 11, por su baja relevancia clínica.

Más adelante analizaremos los porcentajes de los distintos grupos de fármacos según los estudios comparativos (según presencia de DM tipo 2 y según grado de control metabólico).

En lo relacionado a los parámetros analíticos de la muestra global, realizamos a todos los pacientes incluidos diferentes determinaciones analíticas, con el objetivo de valorar el perfil de riesgo vascular, metabólico y renal de cada uno de ellos.

El promedio de los distintos parámetros estudiados quedan recogidos en la tabla 14.

1.3. Parámetros realización angio-TAC de la muestra global

En relación a las constantes objetivadas el día de la realización de la prueba (FC, cifras de PA, presencia de ritmo sinusal) y fármacos utilizados durante la realización de la misma, obtuvimos datos muy concordantes con lo recogido en la literatura^{224, 276-278}.

Cabe destacar que todos los pacientes incluidos presentaban ritmo sinusal en ECG basal el día de realización del angio-TAC, sin que la presencia de arritmia cardíaca estuviera recogida entre nuestros criterios de exclusión, no obstante, la presencia de la misma excluía de por sí la

realización del estudio, a criterio de los facultativos encargados de la adquisición de las imágenes.

En cuanto a las dosis medias de contraste yodado no iónico inyectadas (Omnipaque®, en nuestra muestra), son bastante concordantes con las utilizadas en los estudios mencionados anteriormente.

Otro aspecto importante a señalar de nuestra muestra es la utilización de esmolol iv. como beta-bloqueante de elección para el control de la FC, cuando la mayoría de los estudios publicados utilizan metoprolol iv.²⁷⁶⁻²⁷⁸, no obstante en nuestro centro se optó por esmolol iv. debido a una mayor experiencia clínica en su manejo y a su menor vida media en comparación con metoprolol (8-10 min versus 4-7 horas respectivamente), siendo ambos altamente eficaces en el control de la FC a corto plazo.

En lo relacionado a las dosis medias de radiación recibidas por nuestra muestra, la DRE media en los estudios con adquisición prospectiva fue significativamente inferior ($4,8 \pm 0,9$ mSv) a la de los estudios con adquisición retrospectiva ($11,5 \pm 2,6$ mSv).

Estos resultados son comparables y se extienden a observaciones previas. Maruyama *et al.*²⁶² en una serie de 76 pacientes, estimaron que la DRE en estudios con protocolo de adquisición prospectivo era de 4,3 mSv. Cifras ligeramente inferiores, utilizando el mismo equipamiento, fueron las publicadas por Capuñay *et al.*²⁷⁹ en una serie de 135 pacientes sometidos a angio-TAC coronario (2,88 mSv en adquisición prospectiva versus 10,5 mSv en adquisición retrospectiva).

Al analizar la calidad de la imagen en función del protocolo empleado (Tabla 37), objetivamos mayor calidad de la imagen en el grupo de pacientes con adquisición prospectiva, independientemente de la presencia de DM tipo 2, debido a la mayor presencia de artefactos en el grupo de pacientes con adquisición retrospectiva (Tabla 38).

Este hecho se explica en parte, debido a los criterios empleados para la elección del protocolo de adquisición en nuestra población; de modo que en aquellos pacientes con FC > 65 lpm, obesos o con tendencia a la presencia de extrasistolia en monitorización ECG, se empleó adquisición retrospectiva (siendo todos ellos factores que pueden limitar la calidad del estudio).

Earls *et al.*²⁶³ demostraron en su casuística una calidad de imagen superior en el grupo de pacientes estudiados con protocolo de adquisición prospectivo. A diferencia de Capuñay *et al.*²⁷⁹, Klass *et al.*²⁸⁰ y Shuman *et al.*²⁸¹ que no hallaron diferencias significativas en la evaluación de la calidad de la imagen entre ambos tipos de adquisición.

En lo relacionado a los hallazgos extracardíacos objetivados, así como a la presencia de incidencias durante la realización del estudio, nos remitimos a los datos reflejados en las tablas 19 y 20, por su baja trascendencia clínica y dado que no son objeto del presente estudio.

1.4. Resultados angio-TAC de la muestra global

En nuestra muestra el 83,7% de los pacientes presentaban evidencia de calcificación coronaria (*score* Agatston > 10).

Globalmente (Tabla 21), los valores medios del *score* Agatston²³⁷ se encuentran en un rango moderado de calcificación coronaria ($203,3 \pm 252,4$) y serían expresión de una moderada carga aterosclerótica en los pacientes de nuestra muestra.

La prevalencia de lesión coronaria determinada mediante coronariografía no invasiva (angio-TAC) fue del 72,5% (58 pacientes) lo que se traduce en una alta prevalencia de afectación coronaria, siendo la afectación multivaso (dos o más vasos afectados) la más frecuentemente descrita en la muestra global. Asimismo, la presencia de placas no vulnerables (calcificadas y fibrocalcificadas en nuestra muestra) fueron las más frecuentes en nuestra casuística (Tabla 23), ascendiendo al 70,6% del total de las mismas.

Estos resultados reflejan la alta prevalencia de aterosclerosis oculta en nuestra población a pesar de la ausencia de síntomas típicos para enfermedad coronaria.

Al aplicar los criterios de significación establecidos para las lesiones coronarias halladas mediante angio-TAC (estenosis demostradas, mayores o iguales al 50% en las arterias coronarias epicárdicas), observamos que la presencia de afectación coronaria se reducía al 35% (28 pacientes) de la muestra global, es decir menos de la mitad de las lesiones objetivadas (48,3%) mediante angio-TAC en nuestra muestra, eran significativas.

En la tabla 24, observamos que, globalmente la localización más frecuente de lesión significativa era la arteria DA (32,1% de las lesiones coronarias significativas), en segundo lugar destaca de la afectación multivaso (25 % de las lesiones significativas), seguida de la afectación de la CD (21,4%).

De entre los pocos trabajos publicados en la bibliografía médica sobre el tema, el de mayor tamaño (n=4320) mostró una prevalencia de placa aterosclerótica silente del 24% ²⁸², muy inferior a la de nuestra serie. Cabe destacar que era una población más joven, asiática, con mayor proporción de mujeres y una menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

En el estudio de Choi *et al.* ²²⁴, de los 1000 pacientes asintomáticos incluidos, 22% presentaban afectación coronaria oculta, y 5% de los sujetos presentaban estenosis significativas, siendo la más frecuente la afectación monovaso localizada en la arteria DA (85%).

Destacamos también la serie de Descalzo *et al.* ²⁸³, en este trabajo se analizaron 207 sujetos del área mediterránea, asintomáticos, de edad media 54,6 años, sometidos voluntariamente a un chequeo general de salud que incluía angiografía no invasiva mediante angio-TAC, con una media de seguimiento de 28 meses. Sólo 13 sujetos (6,3%) presentaban antecedentes para diabetes mellitus, siendo el FRCV más prevalente la dislipemia (59,4%).

La prevalencia de placas ateroscleróticas silentes en dicha serie fue elevada (110 casos; 53% del total). Siendo la afectación en tres vasos la más frecuente (36,3%). En 22 casos (20%) las placas no estaban calcificadas. En 13 casos (11,8%) se estimó obstrucción luminal significativa.

En el seguimiento, el 1,5% de los sujetos sufrieron eventos coronarios (1 muerte súbita por IAM, 2 anginas inestables, una de ellas con necesidad de ICP). Los 3 sujetos con eventos pertenecían al grupo de placas no obstructivas.

Los resultados obtenidos en nuestra muestra concuerdan con la evidencia científica hasta el momento, que destaca el importante papel pronóstico de la presencia y extensión de las placas ateroscleróticas²⁴⁶, incluidas las no obstructivas de forma significativa, como sustrato potencial de eventos coronarios agudos. Aunque, como es de esperar, el número de lesiones coronarias en nuestra serie es muy prevalente por ser un grupo de mayor riesgo cardiovascular.

Más adelante se analiza la distribución de estos parámetros en función a la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y en función del control metabólico de la misma, así como la presencia de eventos durante el seguimiento realizado.

1.5. Resultados coronariografía invasiva de la muestra global

Trás la realización del estudio mediante angio-TAC, 32 pacientes fueron derivados para realización de cateterismo cardíaco convencional (a pesar de ser 28 los pacientes con lesiones significativas en angio-TAC, se realizó cateterismo convencional a 4 pacientes más, debido a que las imágenes obtenidas eran poco concluyentes, no pudiéndose descartar con seguridad enfermedad coronaria significativa).

En el 93,8% de los pacientes sometidos a CNG se describieron lesiones coronarias, de las cuales el 62,5% fueron catalogadas como angiográficamente significativas (presentes en 20 pacientes). El 80% de los pacientes con lesiones angiográficamente significativas fueron

sometidos a intervencionismo coronario percutáneo durante el mismo procedimiento, siendo el vaso más frecuentemente revascularizado la arteria DA.

El 20% restante de pacientes con lesiones coronarias significativas fueron derivados para cirugía de revascularización coronaria.

Si comparamos nuestros datos con los escasos datos disponibles en la literatura, observamos que en la serie de pacientes de Choi *et al.*²²⁴, de los 52 pacientes (5%) con lesiones coronarias significativas objetivadas mediante angio-TAC, sólo 23 pacientes fueron sometidos a coronariografía invasiva convencional (el resto de pacientes fueron catalogados en categorías de bajo riesgo cardiovascular o sometidos a tests de isquemia no invasivos). En 20 pacientes (2% de la muestra total) se confirmó la presencia de estenosis significativa mediante CNG, sin especificar cuántos de ellos precisaron ICP.

En nuestra serie la presencia de lesión coronaria significativa objetivada mediante CNG es significativamente superior, esto se explica por el elevado riesgo cardiovascular que presentaban los pacientes de nuestro estudio en comparación a las series anteriormente citadas.

1.6. Seguimiento al año de la muestra global

En nuestra serie, al analizar la incidencia de eventos cardiovasculares ocurridos durante la fase de seguimiento (el año posterior a la realización del estudio mediante angio-TAC), se encontró una baja tendencia a la presencia de eventos (13 pacientes; 16,3% del total de la muestra).

De este modo, 3 pacientes (3,8% del total, 23,1% de los pacientes con eventos durante el seguimiento) presentaron ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca descompensada, y los pacientes restantes (10 pacientes, 12,5% del total, 76,9% de los pacientes con eventos) desarrollaron eventos coronarios, siendo el tipo más frecuente la angina (61,6% de los eventos). No se registraron exitus durante el seguimiento.

2. Resultados del estudio comparativo según la presencia de DM tipo 2.

Antropométricamente, no hubo diferencias sensibles entre ambas subpoblaciones respecto al sexo, pero si hallamos diferencias en cuanto al IMC, destacando cifras significativamente mayores del mismo en el grupo de pacientes diabéticos, y en cuanto a la edad, siendo los pacientes diabéticos significativamente más mayores que los pacientes no diabéticos.

Asimismo, conviene reseñar que en el grupo de pacientes diabéticos, tanto la prevalencia de HTA, como de obesidad/sobrepeso fue mayor (Tabla 30), lo cual conlleva mayor afectación cardiovascular de estos pacientes. Observamos una mayor tendencia, aunque no significativa, para la presencia de dislipemia en el grupo diabético. Estos resultados podrían explicarse dada la mayor predisposición a presentar síndrome metabólico en los pacientes con diabetes mellitus.

En el grupo de pacientes no diabéticos observamos una mayor tendencia, aunque no significativa, a la presencia de antecedentes familiares positivos para cardiopatía precoz.

En nuestra serie, el 25% de los pacientes diabéticos estaban previamente diagnosticados de nefropatía diabética, 20% presentaban antecedentes para retinopatía y 27,5% para neuropatía, si bien ninguno de los pacientes normoglucémicos presentaban antecedentes de este tipo.

No encontramos diferencias significativas entre las dos subpoblaciones respecto a la presencia de enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica (Tabla 31).

En cuanto a la evolución media de la DM tipo 2 fue de 7 años, presentando las mujeres diabéticas una media de evolución mayor que los varones, sin alcanzar significación estadística.

En suma, tanto la mayor edad en las mujeres de nuestra muestra global, como la mayor evolución de la enfermedad en las mujeres diabéticas, contribuirían al mayor deterioro cardiovascular y cabría esperar, por tanto, que presentaran mayor afectación coronaria.

Cuando analizamos la distribución del motivo de petición para realización de angio-TAC en ambas subpoblaciones, diabéticos y no diabéticos (Figura 15), observamos que en el grupo de pacientes con DM tipo 2, la causa más frecuente es el hallazgo casual de alteraciones inespecíficas en el ECG basal (presente en 12 pacientes; 30% del total de pacientes diabéticos), mientras que en el subgrupo de pacientes no diabéticos, la causa más frecuente es la valoración previa a cirugía no cardíaca, en pacientes que a pesar de no presentar DM tipo 2, presentan otros FRCV (12 pacientes; 30% del total de pacientes no diabéticos). Observándose en este subgrupo menor prevalencia de alteraciones inespecíficas en el ECG basal (7 pacientes; 17,5% del total de pacientes no diabéticos).

En este sentido, queremos destacar investigaciones previas realizadas que han puesto de manifiesto que existe correspondencia entre el ECG y la aparición de eventos cardiovasculares.

De Santiago y colaboradores ²⁸⁴ estudiaron el valor pronóstico del ECG en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular conocida y concluyeron que las alteraciones en el ECG pueden predecir la aparición de eventos cardiovasculares con mayor precisión que los FRCV clásicos por sí solos. Esto podría ser de interés para seleccionar subpoblaciones de diabéticos de mayor riesgo, no obstante no es analizado en nuestro estudio, ya que el mismo está referido fundamentalmente a la evaluación de los hallazgos obtenidos mediante angio-TAC coronario.

Por último, destacar que tan sólo el 2,5% del total de pacientes diabéticos (1 paciente) fue remitido a la realización de angio-TAC por presentar disnea inespecífica, no sugerente de equivalente anginoso; estando el volumen de este tipo de pacientes en el subgrupo de pacientes no diabéticos (8 pacientes; 20% del total de pacientes no diabéticos).

En cuanto a la realización de pruebas diagnósticas previas, no hubo diferencias sensibles entre ambos subgrupos.

Los datos relativos al tratamiento farmacológico según presencia de DM tipo 2 (Figura 16) no son sino expresión del sustrato fisiopatológico existente, en cada una de las subpoblaciones, siendo justificable un mayor uso de AAS en el grupo de pacientes diabéticos, por el mayor riesgo cardiovascular que conlleva el propio hecho de padecer DM, así como una mayor prescripción de estatinas en el grupo de pacientes diabéticos, hecho que podemos justificar por la mayor frecuencia de alteraciones en el metabolismo lipídico de los pacientes diabéticos y por la necesidad de un control de las cifras de colesterol más exigente en este tipo de pacientes, debido a que la propia enfermedad favorece estas alteraciones (dislipemia diabética). En cuanto al uso de ARA II, fue exclusivo en el grupo de pacientes diabéticos, hecho que se explica por el efecto renoprotector de los mismos en pacientes con HTA, diabetes, macroalbuminuria e insuficiencia renal ²⁸⁵.

En cuanto a los antagonistas del calcio, destacar de este grupo farmacológico que fueron usados en 14 pacientes, de los cuales 12 (85% de los pacientes tratados con antagonistas del calcio) eran diabéticos, hallándose diferencias estadísticamente significativas, hecho en probable relación a la mayor prevalencia de HTA de difícil control en este grupo de pacientes, con la necesidad de combinaciones farmacológicas.

En lo relacionado al tratamiento farmacológico de la diabetes, el grupo más utilizado fueron los ADOs (62,5% de los pacientes diabéticos), seguido de la combinación de ADOS e insulinoterapia (22,5%).

Al analizar los datos demográficos (edad, sexo, IMC), prevalencia de otras patologías (nefropatía, retinopatía, neuropatía), así como la duración media de la diabetes en años y el régimen terapéutico empleado de nuestra muestra con los pacientes incluidos en el estudio DIAD¹⁵⁸, observamos que los datos son bastante superponibles.

En referencia a los parámetros analíticos de ambos subgrupos, la tabla 33 muestra claramente mayores niveles de Hb1Ac de manera significativa en los pacientes diabéticos, como era de esperar, así como mayor deterioro significativo del perfil renal (menores tasas de filtrado glomerular, mayor prevalencia de microalbuminuria positiva en orina de 24 horas, así como mayores cifras de la misma), hecho que se explica por el efecto deletéreo a nivel renal de la hiperglucemia mantenida, ampliamente documentado en la bibliografía.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores medios del perfil lipídico entre ambos subgrupos, lo que refleja el buen control metabólico del grupo diabético en lo referido a la dislipemia, debido a una mayor prescripción de estatinas en dicho subgrupo, como explicamos anteriormente.

En cuanto al análisis de los parámetros relacionados con la realización angio-TAC (FC basal, PA basal, presencia de bloqueo de rama, dosis de esmolol, dosis de contraste,...) no hallamos diferencias sensibles entre ambos subgrupos (Tablas 15 y 16).

Por el contrario, si objetivamos un mayor uso del protocolo de adquisición retrospectivo en pacientes diabéticos, hecho que justificamos dada la mayor prevalencia de obesidad en el grupo de pacientes diabéticos, siendo la obesidad uno de los criterios de elección para el uso del protocolo retrospectivo.

No se hallaron diferencias sensibles en cuanto a las dosis de radiación recibida, calidad de la imagen del estudio, ni en la presencia de artefactos al realizar el análisis por subgrupos (diabéticos y no diabéticos), sin embargo, si encontramos diferencias significativas en este sentido al comparar ambos protocolos de adquisición (retrospectivo versus prospectivo; tablas 36 ,37 y 38) como explicamos en el apartado anterior 1.3.

Centrándonos en los resultados obtenidos tras la realización del angio-TAC, observamos diferencias sensibles en cuanto a los valores medios del *score* Agatston (Tabla 39), así pues el grupo diabético presentaba cifras significativamente mayores respecto al grupo no diabético.

Cuando analizamos la distribución de pacientes en los diferentes intervalos establecidos en la literatura para dicho *score*, observamos cómo el mayor volumen de pacientes diabéticos (26 pacientes; 65% del total de pacientes diabéticos) se encuentra en los intervalos de moderada (101-400) y severa (401-1000) calcificación coronaria; mientras que el mayor volumen de pacientes no diabéticos (30 pacientes; 75% de pacientes no diabéticos) se distribuyen en los intervalos de mínima (<10) o leve calcificación coronaria (11-100).

Siendo nuestros datos concordantes con lo publicado en estudios previos como el de Raggi *et al.*¹¹ y el de Qu *et al.*²⁸⁶. Destacar del estudio de Qu *et al.* que, aunque quedaron demostradas las mayores cifras de *score* cálcico en el grupo de pacientes diabéticos respecto a pacientes no diabéticos, su valor pronóstico fue menor en el grupo diabético.

En cuanto a la explicación de por qué los diabéticos tienden a tener una carga de placa aterosclerótica más grande²⁸⁷, la evidencia obtenida hasta el momento indica que los productos finales de glicación avanzada inducen la expresión de genes y enzimas implicados en los procesos de calcificación activos que tienen lugar en la placa aterosclerótica^{288, 289}.

De hecho, la hiperglucemia induce la expresión de la enzima osteopontina en células del músculo liso vascular²⁸⁹, siendo ésta marcador molecular implicado en la calcificación. La osteopontina es a su vez capaz de inducir la expresión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, favoreciendo aún más las anomalías en la funcionalidad plaquetaria presentes en los pacientes diabéticos²⁹⁰. Por lo tanto, la hiperglucemia mantenida puede iniciar un efecto proaterogénico y protrombótico que finalmente resulta en la calcificación de la placa.

De los 58 pacientes de nuestra serie con lesiones coronarias determinadas mediante angiografía no invasiva mediante angio-TAC , 34 pacientes pertenecían al grupo diabético (58,6% del total de pacientes con lesiones y el 85% de los pacientes diabéticos), lo que pone de manifiesto la mayor prevalencia significativa de lesiones coronarias en dicho grupo, siendo la afectación multivaso la localización más frecuente en el grupo de diabéticos, dato coherente con la evidencia tanto anatomopatológica como angiográfica de que las arterias coronarias muestran una afectación más difusa y que ésta puede extenderse más distalmente en la diabetes.

Destacar que en el grupo de pacientes no diabéticos observamos una mayor tendencia a la afectación monovaso localizada en la arteria DA (37,5% del total de lesiones en pacientes no diabéticos), dato también observado en la serie de Choi *et al.* ²²⁴ y de Hausleiter *et al.* ²⁷⁶, no obstante, la localización más frecuente de las lesiones en el grupo no diabético fue la afectación multivaso (54,2%) (Figura 17).

Al analizar la composición de la placa (Tabla 41), observamos mayor prevalencia significativa de placas calcificadas en el grupo diabético, como era de esperar. Sin embargo, no hallamos diferencias al comparar placas no vulnerables (calcificadas y ficrocalcificadas en nuestra muestra) versus placas vulnerables (fibrolipídicas, úlceradas y trombóticas en nuestra muestra), hecho que podemos explicar debido a elevada prevalencia de placas fibrocalcificadas en el grupo no diabético (presentes en el 50% de pacientes no diabéticos que tenían placa objetivada mediante angio-TAC).

Al aplicar los criterios de significación establecidos para lesiones coronarias halladas mediante angio-TAC (estenosis demostradas, mayores o iguales al 50% en las arterias coronarias epicárdicas), observamos como la prevalencia de las mismas era significativamente mayor en el grupo diabético (20 pacientes diabéticos con lesiones coronarias significativas versus 8

pacientes no diabéticos), hecho coherente y reproducible con los datos citados de estudios previos.

Cuando comparamos la localización de las lesiones significativas objetivadas mediante angio-TAC en ambos subgrupos (Tabla 43), observamos que los pacientes no diabéticos tienen una mayor afectación multivaso. Este hallazgo interpretamos que pueda estar en relación con la elevada prevalencia de FRCV, diferente a la DM, presentes en el grupo no diabético, siendo a su vez contradictorio a los datos publicados en la bibliografía actual.

No obstante queremos reseñar que al analizar los pacientes que presentaban lesiones significativas de alto riesgo (consideradas aquellas localizadas en TCI/DA), observamos una mayor tendencia a dicha localización, aunque no significativa, en el grupo de pacientes diabéticos.

Por lo tanto, aunque los pacientes no diabéticos de nuestra muestra presenten mayor prevalencia de afectación multivaso, como hemos comentado anteriormente, la localización difusa de dichas lesiones parece de menor riesgo que en el grupo de diabéticos (Tabla 44).

Respecto a los resultados de la coronariografía invasiva convencional, observamos una mayor realización de este tipo de estudio en el grupo diabético, como era de esperar, dada la mayor prevalencia de lesiones significativas determinadas mediante angio-TAC, así pues en nuestra muestra, de los 32 pacientes a los que se les realizó CNG: 21 eran diabéticos (65,6% de los pacientes sometidos a CNG).

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia de lesiones coronarias en la CNG entre ambos subgrupos (Tabla 45), sin embargo, al aplicar los criterios de significación establecidos (estenosis angiográficamente demostradas, mayores o iguales al 70% en las arterias epicárdicas, salvo en el TCI donde el límite se establece en mayor o igual al 50%), observamos mayor frecuencia de las mismas en el grupo de pacientes diabéticos (76,2% de

lesiones angiográficamente significativas en diabéticos versus 36,4% en pacientes no diabéticos).

Cabe destacar que al analizar la localización de las lesiones objetivadas mediante la coronariografía invasiva convencional, volvimos a objetivar la mayor tendencia significativa en el grupo de pacientes no diabéticos para la afectación multivaso, dato concordante con lo que previamente ya informaba el estudio mediante angio-TAC y que hemos comentado anteriormente.

Aunque sin diferencias significativas, globalmente los pacientes diabéticos presentan un mayor porcentaje (57,1%) de necesidad de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) que aquellos pacientes no diabéticos (36,4%) (Tabla 48). Esta tendencia consideramos es fruto de la mayor prevalencia de lesiones coronarias significativas objetivadas. Tampoco hallamos diferencias sensibles en lo relacionado al vaso afecto con necesidad de ICP (Tabla 49).

Los cuatro pacientes con necesidad de cirugía de revascularización coronaria pertenecían al grupo de pacientes diabéticos, dato de acuerdo a la mayor tendencia de este grupo para lesiones significativas en localización de alto riesgo (TCI/DA).

Nos resulta muy interesante el hallazgo de que en el grupo de pacientes con DM tipo 2 estudiados, sin síntomas clínicos característicos de enfermedad coronaria, se confirmaran finalmente la presencia de lesiones significativas en el 40% de los casos, y que en el 22,5% de los casos presentaran placas vulnerables, lo que refuerza que esta enfermedad o síndrome, constituye un modelo de aterosclerosis acelerada, y que este grupo de pacientes conforman un grupo particular de riesgo de eventos coronarios silentes, como ha sido reportado previamente por varios autores¹⁵³.

Del mismo modo, queremos destacar que en el subgrupo de pacientes no diabéticos, sin síntomas clínicos característicos de enfermedad coronaria, el 1% (4 pacientes) acabaron necesitando revascularización coronaria percutánea.

En cuanto al análisis de los eventos cardiovasculares ocurridos durante el año posterior a la realización de la prueba, no observamos diferencias significativas al comparar ambos subgrupos.

Del mismo modo, tampoco hallamos diferencias significativas al analizar la presencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento en relación a mayores cifras de *score* cálcico, ni en relación a la presencia de lesiones coronarias significativas, ya fueran determinadas mediante angio-TAC o mediante CNG convencional, dado que los eventos cardiovasculares registrados ocurrieron mayoritariamente en pacientes sin lesiones descritas.

Cuando analizamos el tipo de evento en cada subgrupo (Tabla 50), aunque sin significación estadística, observamos que en el grupo de los pacientes diabéticos fueron más frecuentes las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, hecho probablemente en relación a las alteraciones microangiopáticas y disfunción endotelial²⁹¹ que conlleva la propia diabetes en sí, favoreciendo el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, en el grupo de pacientes no diabéticos hubo mayor incidencia de eventos coronarios tipo síndrome coronario agudo (SCA), así pues de los 7 pacientes no diabéticos con eventos: 5 fueron de tipo anginoso y 2 tipo IAM no letal. A los 2 pacientes con IAM se les volvió a realizar coronariografía invasiva con resultado normal, siendo más que probable el mecanismo de vasoespasmo (ambos pacientes negaban consumo de tóxicos y el resultado del estudio de trombofilia realizado fue normal).

Destacar que en el grupo de pacientes no diabéticos observamos una mayor tendencia, no significativa, de trayectos intramiocárdicos (efecto *milking*), de localización predominante en

DA, hecho que podría justificar la mayor tendencia a los eventos anginosos registrados en dicho subgrupo.

Por último queremos resaltar la escasez de estudios prospectivos, publicados hasta el momento, que pongan de manifiesto la utilidad de la angiografía no invasiva en el paciente diabético sin clínica sugestiva de enfermedad coronaria respecto al paciente no diabético, de ahí que parte de nuestros resultados no estén comparados con datos publicados, ya que los datos hallados no eran del todo comparables a nuestra muestra.

3. Impacto clínico del grado de control metabólico.

El análisis de los resultados según el grado de control metabólico de la DM tipo 2, se realizó considerando dos categorías: buen control metabólico de la enfermedad ($Hb1Ac < 7\%$) y mal control metabólico ($Hb1Ac \geq 7\%$), según criterios vigentes ¹³.

No observamos diferencias significativas en cuanto a las características clínicas y demográficas de ambos subgrupos, tal y como muestra la tabla 51.

Al analizar la distribución de FRCV entre ambos subgrupos no se observaron diferencias sensibles, salvo en la presencia de insuficiencia renal previamente diagnosticada, siendo ésta significativamente más prevalente en el grupo diabético con mal control metabólico.

Cabe destacar que en el grupo con mal control metabólico, la evolución media de la enfermedad fue significativamente mayor ($8,47 \pm 5,3$ años en el grupo con mal control versus $5,43 \pm 3,2$ años en el grupo de buen control), dato coherente con la literatura científica publicada.

Cuando analizamos el régimen terapéutico en estos pacientes no se hallaron diferencias significativas, como refleja la figura 19. Aunque queremos destacar la mayor tendencia, no significativa, al uso de terapia combinada (Insulina y ADOs) en el grupo de pacientes con mal

control metabólico, como parte de la estrategia para “optimizar” el grado de control metabólico en dicho grupo de pacientes.

La tabla 54 recoge los valores promedio de los diferentes parámetros analíticos recogidos en nuestra muestra, quedando patente el mayor deterioro significativo del sistema renal en el grupo de pacientes con mal control metabólico, así pues observamos mayores cifras de creatinemia plasmática, menores tasas de filtrado glomerular y mayores cifras de microalbuminuria en orina de 24 horas en dicho grupo.

Destacar que el 78,9% de los pacientes con mal control metabólico presentaban microalbuminuria positiva en orina de 24 horas, lo que manifiesta la alta prevalencia de disfunción renal en este grupo de pacientes., siendo nuestros datos coherentes con estudios retrospectivos previos que indican que la mayor parte de los pacientes en los que se logra un óptimo control metabólico presentan una menor incidencia de nefropatía ^{292, 293}, siendo la glucemia, medida mediante la hemoglobina glicosilada, la principal determinante en la progresión de la excreción de albúmina en pacientes diabéticos, de manera que a mejor control, menor excreción ²⁹⁴.

En el análisis de los valores promedio de *score* Agatston de ambos subgrupos observamos, una mayor tendencia no significativa, a mayores cifras de dicho *score* en el grupo de mal control metabólico. No observamos diferencias significativas en cuanto a la distribución de pacientes en los diferentes intervalos establecidos (Tabla 55), aunque cabe destacar una ligera mayor tendencia de los pacientes diabéticos con mal control metabólico para presentar *score* > 400.

En relación a los resultados de la coronariografía no invasiva realizada mediante angio-TAC, no hallamos diferencias significativas entre ambos subgrupos al analizar la presencia de lesiones coronarias (fueran significativas o no), el número de vasos afectados, ni la localización de dichas lesiones (apartado resultados 5.3.4).

Tampoco se hallaron diferencias sensibles en lo relacionado a la composición de la placa, aunque si observamos mayor prevalencia de placas no vulnerables en el subgrupo de pacientes diabéticos con mal control metabólico (Tabla 56).

En cuanto al análisis comparativo de los resultados de la CNG invasiva convencional, ambos subgrupos presentaron una distribución similar en lo relacionado a la presencia de lesiones coronarias (fueran significativas o no) y a la necesidad de ICP.

Cabe destacar en este apartado la mayor prevalencia de afectación coronaria multivaso (30%) y en CD (50%) observada en el grupo de pacientes diabéticos con buen control metabólico respecto a la mayor prevalencia de afectación en TCI/DA (70%) del grupo con mal control metabólico, por lo tanto ponemos de manifiesto que a pesar de una mayor afectación multivaso en el grupo de pacientes diabéticos con buen control metabólico (debido al carácter difuso de la enfermedad), la localización es de mayor riesgo en el grupo de pacientes diabéticos con mal control metabólico.

No observamos diferencias a remarcar en cuanto a la presencia de eventos cardiovasculares durante el periodo de seguimiento entre ambos subgrupos, hecho que atribuimos al escaso volumen de pacientes analizados y al corto periodo de seguimiento que realizamos en nuestro estudio, ya que es ampliamente conocido que el mal control metabólico de la enfermedad va asociado a mayor tasa de eventos cardiovasculares, conllevando esto un peor pronóstico.

4. Predictores independientes de lesión coronaria significativa determinada mediante angio-TAC.

Tras el análisis de regresión logística binaria en nuestra muestra, observamos que incrementan el riesgo de presentar lesión coronaria obstructiva diagnosticada mediante angio-TAC (estenosis demostrada, mayor o igual al 50% en las arterias coronarias epicárdicas) de forma

significativa: el sexo masculino (OR=4,3), la presencia de DM tipo 2 (OR=3,5) y la presencia de score Agatston > 400 (OR=20,9) (Tabla 66).

A la luz de nuestros datos, podemos concluir que el *score* cálcico fue útil en detectar lesiones de las arterias coronarias determinadas mediante angio-TAC, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, que no presentaban clínica característica para enfermedad coronaria, estando nuestros datos en concordancia con los resultados de Raggi *et al.*¹¹, que demostró que dicho *score* fue el mejor predictor independiente para todas las causas de mortalidad en 903 pacientes diabéticos y 9474 pacientes no diabéticos.

Conclusión ampliamente respaldada en la bibliografía^{231, 232, 245} y similar a la obtenida en el estudio de Anand *et al.*¹⁶⁸, el cual concluye que la calcificación coronaria es un indicador más fiable de enfermedad arterial coronaria que los FRCV clásicos establecidos, probablemente porque la medición de la carga de placa aterosclerótica tiene en cuenta los factores de riesgo (conocidos y desconocidos) y sus posibles interacciones.

En apoyo a la opinión de que la calcificación coronaria es un indicador más fiable del riesgo de enfermedad coronaria que los FRCV establecidos; el análisis de la supervivencia en la serie de Anand *et al.*¹⁶⁸ mostró que el *score* cálcico fue el predictor más fuerte de eventos cardiovasculares a corto plazo. Por otra parte, en una revisión sistemática de la literatura disponible (n=27,622), la presencia de cualquier tipo de calcificación coronaria demostró que confiere un riesgo 4 veces superior de IAM o muerte cardíaca comparado con la ausencia de calcificación coronaria²⁹⁵.

En esta línea podemos también mencionar los resultados del estudio CONFIRM²⁴⁶, gran registro internacional y multicéntrico, que incluyó los datos de 24.475 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria con un riesgo bajo o intermedio y que fueron estudiados con un TC coronario con un equipo convencional de 64 detectores.

En dicho estudio se analizó el pronóstico de los pacientes a través de la tasa de mortalidad global en función de los hallazgos del estudio no invasivo de las coronarias.

Tras un seguimiento promedio de $2,3 \pm 1,1$ años se produjeron 404 fallecimientos. Tanto la presencia de enfermedad coronaria obstructiva (OR 2,6), como de enfermedad coronaria no obstructiva (OR 1,6), se asociaron a un riesgo mayor y estadísticamente altamente significativo de mortalidad durante el seguimiento, en comparación con los pacientes sin enfermedad coronaria. La mortalidad se asoció con la carga de enfermedad, de tal manera que el riesgo aumentó de forma clara con el número de vasos con lesiones obstructivas (RR 2,0 en pacientes con enfermedad de un vaso, RR 2,92 en pacientes con enfermedad de dos vasos y RR 3,70 en pacientes con enfermedad de TCI o tres vasos). También fue importante comprobar que la ausencia de enfermedad coronaria demostrable por TAC se asoció a una tasa muy baja de mortalidad (incidencia anual de 0,28%). En el análisis de subgrupos, se comprobó que la misma carga de enfermedad se asociaba a una mayor tasa de mortalidad en sujetos jóvenes y en mujeres.

Los resultados del estudio CONFIRM no resultaron novedosos, ya que los datos eran conocidos desde hace mucho tiempo gracias a la coronariografía invasiva convencional. Lo que sí resultó novedoso fue la demostración de que es posible obtener información diagnóstica y pronóstica de utilidad indudable de forma no invasiva con el TAC.

Por supuesto siguen existiendo muchas preguntas por contestar respecto a esta herramienta novedosa. Probablemente la incorporación a la clínica de los nuevos equipos capaces de reducir la radiación de fondo a niveles mínimos (1-3 mSv) reduzca la preocupación por el uso de radiaciones ionizantes, ya que es conocido el riesgo no despreciable para el desarrollo de cáncer, especialmente en mujeres y población joven²⁹⁶. No obstante, conviene recordar que la radiación recibida es similar a la que se recibe durante un estudio de perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo.

Otra cuestión importante es saber qué hacer con los pacientes asintomáticos en los que se demuestra aterosclerosis coronaria; la tendencia que han adoptado muchos clínicos de forma empírica es iniciar medidas de prevención secundaria, incluyendo tratamiento con estatinas.

En Marzo de 2012 se publicó el primer estudio con evidencias de que el tratamiento de sujetos asintomáticos de riesgo, con base a los hallazgos del angio-TAC, es capaz de reducir la aparición de eventos coronarios. Nos referimos al trabajo de Mulders *et al* ²⁹⁷., así pues los autores de este trabajo , concluyen que la combinación de una historia familiar positiva y un *score* cálcico por encima del percentil 80 identifica un subgrupo dentro de los estudios de prevención primaria que recibe un mayor beneficio del tratamiento con estatinas que la población en general.

Estos resultados tienen implicaciones importantes para las futuras directrices relativas a las personas con antecedentes familiares positivos para enfermedad arterial coronaria prematura y pudiera abrir la puerta a cambios en el manejo de la enfermedad coronaria.

Un problema más difícil es saber qué hacer en los pacientes en los que se demuestra enfermedad más o menos severa, teniendo en cuenta que la demostración de isquemia es la base de las indicaciones de revascularización.

5. Capacidad diagnóstica del angio-TAC.

La angiografía coronaria por tomografía computarizada multicorte ha evolucionado como una técnica diagnóstica no invasiva que ha demostrado un alto valor predictivo para la detección de enfermedad coronaria obstructiva, con una sensibilidad y una especificidad para detectar estenosis significativa > 95% ²⁹⁸. Dada su alta precisión diagnóstica, reproducibilidad y carácter no invasivo; esta técnica permite un diagnóstico certero de la enfermedad coronaria.

En nuestra serie se encontraron 20 (25%) y 28 (35%) pacientes con lesiones significativas por CNG invasiva convencional y por angiografía no invasiva mediante angio-TAC,

respectivamente. La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN del angio-TAC para detectar estenosis significativas fueron del 100%, 33%, 71% y 100%, respectivamente (Tabla 67).

Hubo 8 falsos positivos, asociados en su mayoría a placas difusamente calcificadas, ya que en este tipo de placas, por lo general, provocan una sobrestimación del grado de compromiso luminal. No se hallaron falsos negativos en nuestra muestra.

En este contexto, nuestros resultados demuestran una excelente sensibilidad (100%) y un altísimo VPN (100%) de la coronariografía no invasiva mediante angio-TAC para la detección de estenosis significativas en pacientes con un riesgo moderado para enfermedad coronaria, y que no presentaban síntomas clínicos sugerentes de enfermedad coronaria.

Una potencial aplicación de esta técnica se encuentra en pacientes con pruebas funcionales previas no concluyentes. El alto VPN demostrado eventualmente evitaría la innecesaria evaluación invasiva en pacientes con coronarias sanas.

Estos hallazgos concuerdan con lo observado en otros estudios de la literatura ^{219, 299}, así pues en el estudio ACCURACY²¹⁹ (estudio multicéntrico que incluyó a 232 pacientes con dolor torácico típico o atípico, realizándose a todos los enfermos angio-TAC de 64 cortes y CNG invasiva convencional), puso de manifiesto el alto VPN (98-99%) del angio-TAC para una población con prevalencia baja-intermedia de enfermedad coronaria, indicando que es una alternativa fiable para excluir, de forma no invasiva, la existencia de una estenosis coronaria significativa.

Por último, cabe mencionar que la CNG invasiva es un estándar de referencia con ciertas limitaciones, ya que al ser la aterosclerosis una enfermedad de la pared vascular, y no del lumen arterial, posiblemente la coronariografía no invasiva mediante angio-TAC se correlacione mejor con el ultrasonido intravascular (IVUS) que con la CNG invasiva convencional ³⁰⁰.

Al calcular el grado de concordancia entre ambas pruebas diagnósticas con los datos de nuestra muestra, obtuvimos un índice de Kappa igual a 0,40, lo que indica una relación positiva con una fuerza de asociación moderada, por las razones expuestas anteriormente.

En lo relacionado a los resultados de la curva COR obtuvimos un área de 0,897, que corresponde a la consideración de un test adecuado, es decir, un buen equilibrio entre la sensibilidad y especificidad; siendo el punto de corte de la curva en 0,53, que corresponde a una elevada especificidad (1-0,19), aunque una sensibilidad discretamente superior a 53%, es decir, punto de corte para *score* Agatston de 436; próximo al punto de corte considerado en la literatura actual, estando nuestros datos acordes a la misma.

6. Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Al estudiar pacientes con DM tipo 2 (n=40) o sin ella, pero con presencia de múltiples FRCV (n=40), se incluyeron pacientes con probabilidad, al menos moderada, de tener enfermedad coronaria. El limitado tamaño de la muestra potencialmente pudo conducir a sesgos y a la no obtención de significación estadística en diversos parámetros.

Cuando comparamos la presencia o no de lesiones coronarias significativas en angiografía no invasiva mediante TAC-M respecto a angiografía invasiva convencional, se usaron los límites de obstrucción significativa validados actualmente, siendo ambos límites diferentes (estenosis demostradas mayor o igual al 50% para el angio-TAC respecto estenosis mayores o iguales al 70% arterias coronarias epicárdicas, salvo en el TCI donde el límite se establece en mayor o igual al 50%, para la CNG invasiva convencional).

Un seguimiento más prolongado nos podría haber proporcionado diferencias significativas entre ambos subgrupos en lo relacionado a la incidencia de eventos cardiovasculares.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes diabéticos tipo 2, con situación clínica cardiovascular estable, presentaron una mayor prevalencia de enfermedad coronaria oculta significativa, ya fuera diagnosticada mediante angiografía no invasiva por TAC-M o mediante angiografía invasiva convencional, en comparación a pacientes no diabéticos. No encontramos mayor prevalencia de la misma en pacientes diabéticos con mal control metabólico.

2. Los predictores clínicos de enfermedad coronaria significativa oculta, diagnosticada mediante angiografía no invasiva por TAC-M, fueron el sexo masculino, la presencia de DM tipo 2 y una puntuación de *score* Agatston mayor a 400.

3. El grado de concordancia entre la angiografía no invasiva por TAC-M y la angiografía invasiva convencional, para detectar lesiones coronarias obstructivas significativas, fue moderado.

4. La identificación de valores de *score* Agatston mayores a 400 se relacionó directamente con la presencia de lesiones coronarias significativas diagnosticadas mediante angiografía no invasiva, no encontrándose dicha relación respecto a la angiografía invasiva convencional.

5.- En nuestra casuística la técnica del calcio *score* fue útil para detectar lesiones ateroscleróticas coronarias en pacientes de mediana edad sin clínica sugerente de la misma, no encontrándose asociación entre puntuaciones elevadas del mismo y mal pronóstico a corto plazo.

6.- La capacidad predictiva de la angiografía mediante TAC-M respecto a la angiografía invasiva convencional para lesiones coronarias obstructivas tiene un alto valor predictivo negativo y un elevado valor predictivo positivo en nuestra casuística, con una muy elevada prevalencia de enfermedad.

7.- El alto valor predictivo negativo de la angiografía no invasiva mediante TAC-M hacen que la potencial aplicación de la técnica sea como método no invasivo que permita descartar enfermedad coronaria en pacientes con pruebas no concluyentes, no obstante, quedaría por demostrar en posteriores estudios a escala poblacional el beneficio que produce en prevención antes de la recomendación sistemática de la misma en grupos de riesgo.

8.- No observamos mayor prevalencia de lesiones coronarias significativas al comparar los pacientes diabéticos con buen control metabólico versus mal control, sin embargo, si encontramos mayor deterioro significativo del perfil renal en los pacientes con mal control metabólico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP). Adult Treatment Panel III. JAMA. 2001; 285:2486-97.
2. Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP). Final Report. Circulation 2002; 106:3143-421.
3. Zieger D, Gries FA, Spuler M. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: the epidemiology of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 1992; 6:49-57.
4. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The Hoorn Study. Diabetes Care 2001; 24:1793-98.
5. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95, 783 individuals followed for 12,4 years. Diabetes Care 1999; 22:233-40.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N England J Med 2008; 358:2545-59.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. (VADT Investigators). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360:129-39.
8. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2007; 28:88-136.
9. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. American Diabetes Association. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 2007; 30(10):2729-36.

10. Min JK, Shaw LJ, Devereaux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic Value of Multidetector Coronary Computed Tomographic Angiography for Prediction of All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1161-70.
11. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(9):1663-69.
12. DeFronzo RA. *International Textbook of Diabetes Mellitus 3rd ed.* Chichester: John Wiley, 2004.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1).
14. Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care.* 1997; 20:219-20.
15. Rydén L. Guía de la SEC: diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(5):525.e1-e64.
16. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organisation; 1985.
17. Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8:114-7.
18. Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetics patients. *Diabetes Care.* 1993; 16:902-10.
19. Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulindependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet.* 1994; 343:1383-5.

20. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early pancreatic insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1988; 37:736-44.
21. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:1862-8.
22. Frogel P, Zouali H, Velho G: Familial Hyperglycemia Due to Mutations in the Glucokinase Gene. *N. Eng. Med*. 1993; 328: 697-702.
23. Costa A, Bescos M, Velho G: Genetic and Clinical Characterisation of Maturity-onset Diabetes of the Young in Spanish Families. *Eur. J. Endocrinol*. 2000; 142: 380-386.
24. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J: The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 294:739–745, 1976.
25. Taylor SI: Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes* 41:1473–1490, 1992.
26. Berger Z. Pancreas in diabetes and diabetes in pancreatic diseases. *Medwave* 2004 Sep; 4(8):e1068 doi: 10.5867/medwave.2004.08.1068.
27. Koop BL, Harris AG, Ezzat S. Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 581-6.
28. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi GL, Novello M, Favret G, Melis A, Cavarape A, Sechi LA. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3457-63.
29. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN: Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Int Med* 118:529–540, 1993.

30. O'Byrne S, Feely J: Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes (parts I and II). *Drugs* 40:203– 219, 1990.

31. Van der Werf N, Kroese FG, Rozing J, et al. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 169-83.

32. Hampe C, Hammerle L, Bekris L, Ortqvist E, Kockum I, Rolandsson O, Landin-Olsson M, Törn C, Persson B, Lernmark A (2000). «Recognition of glutamic acid decarboxylase (GAD) by autoantibodies from different GAD antibody-positive phenotypes». *J Clin Endocrinol Metab* 85 (12): pp. 4671–9

33. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J* 1994; 330: 1871-9.

34. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF: Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 346:1458–1463, 1995.

35. Pena Outeiriño JM, Torrubia Romero FJ, Leal López A, Villodres Duarte A, Cruz Navarro N, Espinosa Olmedo FJ. Alteraciones urológicas en el DIDMOAD. *Urodinámica aplicada* 1990; 2:138-42.

36. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Care* 1997; 20:1183–1197.

37. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48:436–472.

38. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327–1334.

39. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1C levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152:770–777.
40. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2832–2835.
41. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562–568.
42. Barbara A. Ramlo-Halsted, MD, and Steven V. Edelman, MD. The Natural History of Type 2 Diabetes: Practical Points to Consider in Developing Prevention and Treatment Strategies. *Clinical Diabetes* VOL. 18 NO. 2 Spring 2000.
43. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160–3167.
44. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
45. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350.
46. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537–544.
47. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al.; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30:753–759.

48. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1665–1673.
49. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J et al. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800-811.
50. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic Syndrome-new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May; 23(5):469-80.
51. Prevalencia de la Diabetes en España: Estudio di@bet.es. Dossier de prensa. Centro de Investigación biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas.
52. Kaufman FR. Type 2 diabetes in children and youth. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:659.
53. Mazza CS, Ozuna B, Krochik AG, Araujo MB. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in obese Argentinean children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.*2005; 18:491-8.
54. Sapru A, Gitelman SE, Bhatia S, Dubin RF, Newman TB, Flori H. Prevalence and characteristics of type 2 diabetes mellitus in 9-18 year-old children with diabetic ketoacidosis. *J. Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18:865-72.
55. Harsohena K, et al. Prevalence and correlates of preventive care among adults with diabetes in Kansas. *Diabetes Care* 2000; 23: 484-489.
56. Anne L. Peters. Application of diabetes managed care program. *Diabetes Care* 1998; 21:1037-1043.
57. UKPDS Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317:703-713.

58. Cano Pérez JF. Diabetes mellitus. En: Martín Zurro A, Cano JF, eds. Atención primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. Harcourt Brace de España, 1999; 785-841.
59. Tamayo Marco B, y otros. Prevalence of Diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. Diabetes Care 1997; 20:534-536.
60. Marín Martínez B, Sebastián Machetti JM. Diabetes Mellitus. El Manual práctico de Medicina General. Sociedad Española de Medicina General. 1998:439-466.
61. World Health Organization. Prevalence of diabetes in the WHO European Region. WHO 2005. Disponible en [http:// www.who.int/diabetes](http://www.who.int/diabetes).
62. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation 1979; 59:8-13.
63. Vinik AI, Erbas T, Park TS. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001; 7:132-7.
64. Darvi G, Catalons I, Aversa M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. N Engl J Med 1990; 322:1769-74.
65. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor-I in blood in normal human subjects. Diabetes 1998; 47:290-93.
66. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MA, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in non-insulin dependent diabetes. Circulation 1994; 90:150-153.
67. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, et al. Hyperglycemia rapidly supresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J Am Coll Cardiol 1999; 34:146-54.

68. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR: Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 120: 672-6, 1990.
69. Sowers JR: Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 158: 617-621, 1998.
70. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 281: 1291-1297, 1999.
71. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339:229-348.
72. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000; 102:1014-9.
73. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-53.
74. Berg AH, Scherer PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 96:939, 2005.
75. Tilg H, Moschen AR: Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 6:772, 2006.
76. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116:1793, 2006.

77. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, et al.: Oral antioxidant therapy improves endothelial function in type 1 but not type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2392, 2003
78. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA: Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical, consequences and medical therapy. Part I. *Circulation* 108:1527, 2003.
79. Goldfine AB, Beckman JA, Betensky RA, et al.: Family history of diabetes is a major determinant of endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 47:2456, 2006.
80. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813, 2001.
81. Rask-Madsen C, King GL: Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:487, 2005.
82. Xu Y, He Z, King GL: Introduction of hyperglycemia and dyslipidemia in the pathogenesis of diabetic vascular complications. *Curr Diab Rep* 5:91, 2005.
83. Goldstein BJ: Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90:3G, 2002.
84. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, et al.: FFA-induced endothelial dysfunction can be corrected by vitamin C. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2913, 2002.
85. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, et al.: Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 54:1640, 2005.
86. Itani SI, Ruderman NB, Schmeider F, Boden G: Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C and I κ B- α . *Diabetes* 51:2005, 2002.

87. Vinik AI, Bril V, Kempner P, et al.: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein Kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clin Ther* 27:1664, 2005.
88. PKC-DRS 2 Group: Effect of ruboxistaurin in visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 113:2221, 2006.
89. Beckman JA, Goldfine AV, Gordon MB, et al.: Inhibition of protein kinase C beta prevents impaired endothelium-dependent vasodilation caused by hyperglycemia in humans. *Circ Res* 90:10, 2002.
90. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, et al: Inhibition of phosphatidylinositol 3-Kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 277:1794, 2002.
91. Isoda K, Young JL, Zirlic A, et al.: Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappa B in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:611, 2006.
92. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH: Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin simulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes* 55:496, 2006.
93. Paiva H, Lehtimaki T, Laakso J, et al.: Plasma concentrations of asymmetric-dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 52:303, 2003.
94. Asagami T, Abbasi F, Stuelinger M, et al.: Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 51:843, 2002.
95. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al.: Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: Role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 106:987, 2002.

96. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, et al.: Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: Insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 4:228, 2002.
97. Brownlee M: Negative consequences of glycation. *Metabolism* 49 (Suppl 1):9, 2000.
98. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA: Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 114:597, 2006.
99. Wautier JL, Schmidt AM: Protein glycation: A firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res* 95:233, 2004.
100. Hudson BI, Wendt T, Bucciarelli LG, et al.: Diabetic vascular disease: It's all the RAGE. *Antioxid Redox Signal* 7:1588, 2005.
101. Uemura S, Matsushita H, Li W, et al.: Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: Role of oxidative stress. *Circ Res* 88:1291, 2001.
102. Ceriello A: Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocr Pract* 12 (Suppl 1):60, 2006.
103. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 287:2570, 2002.
104. Endemann DH, Schiffrin EL: Endotelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 15:1983, 2004.
105. Fleischhacker E, Esenabhalu VE, Spitaler M, et al: Human diabetes is associated with hyperreactivity of vascular smooth muscle cells due to altered subcellular Ca²⁺-distribution. *Diabetes* 48:1323, 1999.

106. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al.: Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: A postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1266, 2004.
107. Sudic D, Razmara M, Forslund M, et al.: High glucose levels enhance platelet activation: Involvement of multiple mechanisms. *Br J Haematol* 133:315, 2006.
108. Ferreira Ia, Mocking AI, Feijge MA, et al.: Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:417, 2006.
109. Tan KT, Tayebjee MH, Lim GY: Clinically apparent atherosclerotic disease in diabetes is associated with an increase in platelet microparticle levels. *Diabet Med* 22:1657, 2005.
110. Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al.: Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: Pathogenesis of atherosclerotic in diabetes. *Circulation* 105:e138, 2002.
111. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48:937-42.
112. Hu G, et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia*. 2005; 48:856-61.
113. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:816-23.
114. Schnell O, Doering W, Schafer O, et al. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. The Munich Registry. *Diabetes Care*. 2004; 27:455-60.

115. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *DIGAMI* (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997; 314:1512-5.
116. Steiner G. Dyslipoproteinemias of Diabetes. *Atherosclerosis*. 1994; 110 (suppl.): S27-33.
117. Carmena R. Dislipemia diabetic. In: Carmena R, Ordovas JM, editors. *Hiperlipemias. Clínica y tratamiento*. Barcelona: Ediciones Doyma; 1999.p.139-53.
118. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutheford JD, Cole TG. The cholesterol and recurrent events trial investigation: the effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; 335:1001-9.
119. Varughese GI, Tomson J, Lip GYH. Type 2 diabetes mellitus: a cardiovascular perspective. *Int J Clin Pract*. 2005; 59:798-816.
120. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 1995; 123:754-62.
121. Dahlöf B, Devereux RD, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U and LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359:995-1003.
122. Lyons TJ, Jemkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol*. 1997; 8:174-80.
123. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffess MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1910-6.

124. Serrano Ríos M, Ascaso JF, Blázquez-Fernández, Cabezas Cerrato J, Carmena R, Escobar F, et al. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119:458-63.
125. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52:1210-4.
126. Antiplatelet Trialists Collaboration: collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994; 308:81-106.
127. Dodson PM, Barnett AHO, Gara MG. Shared care in diabetes. London: Science Press 1998:26-35.
128. Kosiborod M, Inzucchi S, Krumholz H, Masoudi F, Goyal A, Xiao L, et al. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2009; 169(5):438-46.
129. Malmberg K, Ryden L, Hamstem A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H, of the DIGAMI Study group. Effects of insulin treatment on cause-specific one year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17:1337-44.
130. González-Maqueda I. De la disfunción endotelial a la formación de la placa de ateroma. En: Rio A, De Pablo C, coordinadors. *Manual de Medicina Preventiva Publicación Oficial de la Sociedad Española de Cardiología. Sección de Cardiopatía Preventiva y Rehabilitación*. Madrid: Scientific Communication Management; 2005. p. 25-41.
131. Rigla M, Pérez A, De Leiva A. Disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación hiperhomocisteinemia en la diabetes mellitus. *Cardiovascular Risk Factors* 2001; 5:296-302.

132. Zuanatti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: Data from the GISSI-2 Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1778-94.
133. Fernández-Fúnez A, Cabrera R, Hernández A. Enfermedad del músculo cardíaco en la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:27-35.
134. Ferrara R, Guardigli G, Ferrari R. Understanding patient needs. Myocardial metabolism: the diabetic heart. *Eur Heart J Supplements* 2003; 5:B15-B18.
135. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part II: potential mechanisms. *Circulation* 2002; 105:1861-70.
136. Kannel W, Hjortland M, Castelli W. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
137. Langer A, Freeman M, Josse R, Armstrong P. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assesment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 610-616.
138. Raev DC. Wich left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomiopathy? *Diabetes Care* 1994; 17: 633-639.
139. Anguera I, Magriñá J, Setoain FJ, Esmatjes E, Pare C, Vidal J et al. Bases anatomopatológicas de la disfunción ventricular latente en diabéticos. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 63-70.
140. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. *Av Diabetol.*2006; 22(2): 143-148
141. Pfohl M, Schatz H. Strategies for the prevention of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109 (Suppl 2): S240-9.

142. Borghouts H, Keizer A. Exercise and insulin sensitivity: A review. *Int J Sports Med.* 2000; 21:1-12.
143. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403.
144. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet.* 2009; 373:1765-72
145. 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; 24:683-9.
146. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RI. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology.* 2002; 59:809-15.
147. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364:685-9.
148. Clark Jr CM, Perry RC. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. *Am Heart J.* 1999; 138:S330-3.
149. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999; 100:1134-46.
150. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 141:421-31.

151. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*. 2002; 105:32–40.
152. Patel N, Balady G. Diagnostic and prognostic testing to evaluate coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11:11–20.
153. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1551-9.
154. Grupo de trabajo de Diabetes Mellitus y Enfermedad cardiovascular de la SED. *Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular* 2007; 16-20.
155. Pruebas de detección de isquemia cardíaca. V. Valls Arará. *JANO* 31 de Octubre-6 de Noviembre de 2008. N.º 1.713 • www.jano.es.
156. Albers AR, Ktichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus. Diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006; 113:583-92.
157. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:50-53.
158. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27:1954-61.
159. Rajagolapan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:43-9.

160. Wei M, Gibbons L, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardio-respiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 132:605-11.
161. Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Lauer M. Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2002; 25:1042-8.
162. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JM, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008; 7(10):915-26.
163. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360(24):2503-15.
164. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):383-93.
165. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, Guerci AD, Lima JA, Rader DJ, Rubin GD, Shaw LJ, Wiegers SE: Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 114:1761–1791, 2006.
166. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, Friedman JD, Kang X, Polk D, Hachamovitch R, Shaw L, Rozanski A: Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 44:923–930, 2004.
167. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, Mahmarian JJ: Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 101:244–251, 2000.

168. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A: Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 27:713–721, 2006.

169. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. A Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.

170. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987 May 28;316(22):1371-5.

171. McCollough CH, Morin RL. The technical design and performance of ultrafast computed tomography. *Radiol Clin North Am*. 1994; 32:521-536.

172. Ohnesorge BN, Flohr TG, Becker CR et al. *Multislice and Dual-source CT in Cardiac Imaging*. 2nd Ed. Springer, Berlin, 2007.

173. Bitar P, Florenzano F. Tomografía computada multiforme de coronarias. *Rev Med Clínica Condes* 2008; 19 (1): 89-96.

174. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, et al. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med* 2008; 121: 715-25 / 2324-36.

175. Giesler T, Baum U, Ropers D, et al. Noninvasive Visualization of Coronary Arteries Using Contrast-Enhanced Multidetector CT: Influence of Heart Rate on Image Quality and Stenosis Detection. *In: AJR*, 2002; 911-916.

176. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol* 2006; 16:256-268.

177. Oncel D, Oncel G, Tastan A. Effectiveness of Dual-Source CT Coronary Angiography for the Evaluation of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation: Initial Experience. *In Radiology*, 2007; 703-711.
178. Gerber TC, Breen JF, Kuzo RS, Kantor B, Williamson EE, Safford RE, et al.: Mayo Foundation for Medical Education and Research. Computed tomographic angiography of the coronary arteries: techniques and applications. *Semin Ultrasound CT MR*. 2006; 27:42-55.
179. Candermartiri F, van der Lugt A, Luccichenti G, et al. Parameters Affecting Bolus Geometry in CTA: A review. *SO-Journal of Computer Assisted Tomography* July/August 2002; 26(4):598-607.
180. American Collegue of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media. Manual on contrast media: version 5.0 Reston V, 2004.
181. Candermartiri F, Nieman K, van der Lugt A., et al. Intravenous contrast Material Administration at 16-Detector Row Helical CT Coronary Angiography: Test bolus versus Bolus-tracking Technique. *Radiology* 2004; 233:817-823.
182. Koch K, Oelling F, Oberholzer K, et al. Assessment of right ventricular function by 16-detector-row CT: comparison with magnetic resonance imaging. *European Radiology* 2005; 15:312-318.
183. Hussmann L, Valenta I, Gaemperi O, et al. Feasibility of low-dose coronary CT angiography: fisrt experience with prospective ECG-gating. *Eur Heart J* 2008; 29:191-197.
184. Belge B, Coche E, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Accurate estimation of global and regional cardiac function by retrospectively gated multidetector row computed tomography: comparison with cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2006; 16:1424-33.

185. Leschka S, Wildermuth S, Boehm T, Desbiolles L, Husmann L, Plass A, et al. Noninvasive coronary angiography with 64-section CT: effect of average heart rate and heart rate variability on image quality. *Radiology*.2006; 421:378-85.
186. Desjardins B, Kazerooni EA. ECG-gated cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182:993-1010.
187. Einstein A, Moser K, Thompson R, Cerqueira M, Henzlova M Radiation Dose to Patients From Cardiac Diagnostic Imaging. *Circulation* 2007 116: 1290 – 1305.
188. Bruzzi JF, Remy-Jardin M, Delhay D, Teisseire A, Khalil C, Remy J. When, why, and how to examine the heart during thoracic CT: Part 2, clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186:333-41.
189. D'Agostino AG, Remy-Jardin M, Khalil C, Delannoy-Deken V, Flohr T, Duhamel A, et al. Low-dose ECG-gated 64-slices helical CT angiography of the chest: evaluation of image quality in 105 patients. *Eur Radiol*. 2006; 16:2137-46.
190. Muhlenbruch G, Hohl C, Das M, Wildberger JE, Suess C, Klotz E, et al. Evaluation of automated attenuation-based tube current adaptation for coronary calcium scoring in MDCT in a cohort of 262 patients. *Eur Radiol*.2007; 17:1850-7.
191. Villines TA, Hulten EA, Carbonaro S, et al. prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1237-1247.
192. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. Task Force: ACC/AHA ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-STelevation myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 2007; 116:803-877.
193. Stillman AE, Oudkerk M, Ackerman M, et al. Use of multidetector computed tomography for the assessment of acute chest pain: a consensus statement of the North American Society of Cardiac Imaging and the European Society of Cardiac Radiology. *Eur Radiol* 2007; 17: 2196-2207.

194. Rubinstein R, et al. Usefulness of 64-slice cardiac tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007; 115 (13): 1762-1768.
195. Seneviratne SK, et al. CT angiography: front line for acute coronary syndromes now? *Heart* 2007; 93: 1325-1326.
196. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: The ROMICAT (Rule out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1642-1650.
197. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson J Mc.B, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Co-published in *Circulation* and *Journal of Cardiovascular Computed Tomography (JCCT)*. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 30-32.
198. Goldstein JA, et al. A randomized controlled trial of multislice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (8): 863-871.
199. Meijboom WB, et al. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007; 93: 1386-1392.
200. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, et al. ACCF/ACR/AHA/NAISCI/SAIP/SCCT 2010 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2663-2699.

201. Meijboom WB, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (15): 1469-1475.
202. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/ NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1475–97.
203. Cademartiri F, et al. Usefulness of 64-slice multislice CTCA to assess in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2204-10.
204. Hecht HS, Polena S, Jelnin V, et al. Stent gap by 64-detector computed tomographic angiography: relationship to in-stent restenosis, fracture, and overlap failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1949-1959.
205. Hecht HS, Zaric M, Jelnin, et al. Usefulness of 64-detector computed tomographic angiography for diagnosing in-stent restenosis in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 2008; 101:820-824
206. Dennie CJ, Lepsic J, Brydie A. Canadian Association of Radiologists: Consensus Guidelines and Standards for Cardiac CT. *Canadian Association of Radiologists Journal* 2009; 60: 19-34.
207. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (16): 1740-1749.
208. Kasuma I, et al. Impact of plaque rupture on infarct size in ST segment elevation anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (13): 1230-1270.

209. Cheveru PK, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma in ruptured plaques in human coronary arteries. a pathological study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (10): 940-949.
210. Meijboom WB, van Mieghem CAG, van Pelt N, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (8): 636-46.
211. Sun J, Zhang ZQ, Sun JY, et al. Identification and quantification of coronary atherosclerotic plaques: a comparison of 64-MDCT and intravascular ultrasound. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 748e54.
212. Gregory SA, Ferencik M, Achenbach S, et al. Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomographic coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 877e84.
213. Mintz GS, Maehara A. Serial intravascular ultrasound assessment of atherosclerosis progression and regression. State-of-the-art and limitation. *Circ J* 2009; 73: 1557-1560.
214. Springer I, Dewey M. Comparison of multislice computed tomography with intravascular ultrasound for detection and characterization of coronary artery plaques: a systematic review. *EJR* 2009; 71: 275-282.
215. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009 54: 49-57.
216. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A Prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226-35.
217. Russo V, Gostoli V, Lovato L, et al. Clinical value of multidetector CT coronary angiography as a preoperative screening test before non-coronary cardiac surgery. *Heart* 2007; 93: 1591-1598.

218. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Cardiovascular Magnetic Resonance Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: e50-e103.
219. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1724-1732.
220. O'Rourke RA. Optimal medical therapy is a proven option for chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (11): 905-907.
221. Boden W, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
222. Benítez LM, Gómez F. Factores clínicos asociados a la caracterización de placas coronarias con obstrucción severa por escanografía multiforme Dual Source. *Rev Colomb Cardiol* 2010; 17 (Suppl 2): 75.
223. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, et al. Mortality incidence and severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1335-43.
224. Choi, EK, Choi SI, Rivera JJ, et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (5): 3576-65.

225. El-Hamamsy I, Balachandran K, Yacoub MH, et al. Endothelium-dependent regulation of the mechanical properties of aortic valve cusps. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1448-1455.
226. Simmons CA. Aortic valve mechanics: an emerging role for the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1456-1458.
227. Zegdi R, Sletlaty G, Lafont A, Fabiani JN. Percutaneous Aortic Valve Replacement with the core-valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (8).
228. Schultz CJ, Weustink A, Piazza N, et al. Geometry and degree of apposition of the corevalve revalving system with multislice computed tomography after implantation in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 911-918.
229. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA et al. Coronary artery calcium area by EBT and coronary artery plaque area. An histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92:2157-2162.
230. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:158–65.
231. Greenland P, LaBree L, Azen SP et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291:210–5.
232. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low-to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107:2571– 6.
233. Vliedenthart R, Oudkerk M, Hofman A, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 2005; 112:572–7.

234. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:17-23.
235. Schmermund A, Erbel R, Silber S. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002; 90:168-73.
236. Kopp AF, Ohnesorge B, Becker C, Schroder S, Heuschmid M, Kuttner A, et al. Reproducibility and accuracy of coronary calcium measurements with multi-detector row versus electronbeam CT. *Radiology.* 2002; 225:113-9.
237. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15:827-32.
238. Hong C, Becker CR, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Bruening R, Reiser MF. Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. *Radiology.* 2002; 223:474-80.
239. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:225-30.
240. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part II: approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1209-18.
241. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2005; 111: 1313-20.
242. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation.* 2000; 101:E16-E22.

243. Hecht HS, Budoff MJ, Berman DS, Ehrlich J, Rumberger JA. Coronary artery calcium scanning: Clinical paradigms for cardiac risk assessment and treatment. *Am Heart J.* 2006; 151:1139-46.
244. Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med.* 2003; 349:465-73.
245. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:807-14.
246. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Rationale and design of the CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter) Registry. *J Cardiovasc Computed Tomography* 2011; 5: 84-92.
247. Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, et al. Task Force: calcium scoring. *Circulation* 2007; 115: 402-426.
248. Becker A, et al. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J* 2008; 155: 154-60.
249. Erbel R, et al. Non invasive screening for coronary artery disease: calcium scoring. *Heart* 2007; 93: 1620-1629.
250. Khaleeli E, Peters SR, Bobrowsky K, Oudiz RJ, Ko JY, Budoff MJ. Diabetes and the associated incidence of subclinical atherosclerosis and coronary artery disease: implications for management. *Am Heart J.* 2001; 141: 637-44.
251. Arnoldi E, Henzler T, Bastarrika G, et al. Evaluation of plaques and stenosis. *Radiol Clin North Am.* 2010 48(4): 729-44.

252. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions instable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1655-62.
253. Russo V, Zavalloni A, Bachi Reggiani ML, et al. Incremental prognostic value of coronary CT angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 1; 3(4):351-9.
254. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagjitsingh AV, Jukema JW, Pundziute G, Van der Wall EE, et al. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart*. 2008; 94:290-5.
255. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, Scholte AJ, Kroft LJ, et al. Noninvasive assessment of plaque characteristics with multislice computed tomography coronary angiography in symptomatic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007; 30:1113-9.
256. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, Dixon RL, Ferrari VA, Gomes AS, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009; 119:1056-65.
257. Zanzonico P, Rothenberg LN, Strauss W. Radiation Exposure of Computed Tomography and Direct Intracoronary Angiography. Risk Has its Reward. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1846-9.
258. Prat-Gonzalez S, Sanz J, Garcia MJ. Cardiac CT: indications and limitations. *J Nucl Med Technol* 2008; 36:18-24.
259. Poll LW, Cohnen M, Brachten S, Ewen K, Mödder U. Dose reduction in multi-slice CT of the heart by use of ECG-controlled tube current modulation (.ECG pulsing.): phantom measurements. *Rofo* 2002; 174:1500-5.

260. Manghat NE, Morgan-Hughes GJ, Marshall AJ, Roobottom CA. Multi-detector row computed tomography: imaging the coronary arteries. *Clin Radiol* 2005; 60:939-52.
261. Shuman WP, Branch KR, May JM, Mitsumori LM, Lockhart DW, Dubinsky TJ, et al. Prospective versus retrospective ECG gating for 64-detector CT of the coronary arteries: comparison of image quality and patient radiation dose. *Radiology* 2008; 248:431-7.
262. Maruyama T, Takada M, Hasuike T, Yoshikawa A, Namimatsu E, Yoshizumi T. Radiation dose reduction and coronary assessability of prospective electrocardiogram-gated computed tomography coronary angiography: comparison with retrospective electrocardiogram-gated helical scan. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1450-5.
263. Earls JP, Berman EL, Urban BA, Curry CA, Lane JL, Jennings RS, et al. prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose. *Radiology* 2008; 246:742-53.
264. Llerena Rojas LR, Llerena Rojas L, Hernández Acosta K, Valdés Rucabado JM. Cambios electrocardiográficos durante la coronariografía. Estudio comparativo entre un contraste iónico y otro no iónico. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardio* 1991; 5:43-8.
265. Nicklas RA. XV. Anaphylactoid reactions to radiographic contrast material. *J Allergy immunol* 1998; 101:S503-4.
266. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: Clinical landscape. *Kidney Int Suppl.* 2006; 100:S3-7.
267. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-1613.
268. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder

RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007, 25: 1105-1187.

269. Reiner Z, Capatano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society *European Heart Journal*. 2011; 32, 1769-1818.
270. Menzel H, Schibilla H, Teunen D. European guidelines on quality criteria for computed tomography. Luxembourg: European Commission, 2000; Publication No. EUR 16262 EN.
271. Barthelemy O, Jacqueminet S, Rouzet F, Isnard R, Bouzamondo A, Le Guludec D, et al. Intensive cardiovascular risk factors therapy and prevalence of silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes. *Arch Cardiovascular Dis*. 2008; 101:539-462.
272. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. DIAD investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301: 1547-55.
273. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care*. 2007; 30:2892-8.
274. Piña Rivera Y, Cruz Hernández LO, Parlá Sardiñas J, Fernández Marrero MM. Silent myocardial ischemia in type 2 diabetes patients. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2012; 23(2):139-149.
275. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in person with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2005; 180:389-397.

276. Hausleiter J, Tanja Meyer MD, Martin Hadamitzky MD et al. Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. *JACC* Vol.48, nº 2, 2006. July 18, 2006:312-8.
277. Van Werkhoven et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *JACC* Vol. 53, nº 7, 2009. February 17, 2009:623-32.
278. Boogers et al. Automated quantification of stenosis severity on 64-slice CT. A comparison with quantitative coronary angiography. *JACC: Cardiovascular imaging*, Vol.3, nº 7, 2010. July 2010: 699-709.
279. Capuñay C, Carrascosa P, Vallejos j, Deviggiano A, Pollono PM, Gracia MJ. Calidad de imagen y dosis de radiación de la angiografía coronaria por tomografía computada multidetector con técnica de adquisición axial con gatillado prospectivo. *Revista Argentina de radiología*. Volumen 75, nº 3, 2011.
280. Klass O, Jeltsch M, Feuerlein S, et al. prospectively gated axial CT coronary angiography: preliminary experiences with a novel low-dose technique. *Eur Radiol* 2009; 19:829-36.
281. Shuman WP, Branch KR, May Jm, et al. Prospective versus retrospective ECG gating for 64-detector CT of the coronary arteries: comparison of image quality and patient radiation dose. *Radiology* 2008; 248:431-7.
282. Lee S, Choi EK, Chang HJ, Kim CH, Seo WW, Park JJ, et al. Subclinical coronary artery disease as detected by coronary computed tomography angiography in an asymptomatic population. *Korean Circ J*. 2010; 40:434-41.
283. Descalzo M, et al. Enfermedad coronaria subclínica por tomografía computarizada multidetector en población asintomática estratificada por nivel de riesgo coronario. *Rev Esp Cardiol*.2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.12.012>.

284. De Santiago A, García-Lledó A, Ramos E y Santiago C. Valor pronóstico de electrocardiograma en pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1035-41.
285. Arauz-Pacheco C Parrot MA, Raskin P et al. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(suppl. 1):S65-S67.
286. Qu W, Le TT, Azen SP, Xiang M, Wong ND, Doherty TM, Detrano RC. Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for predicting coronary heart disease in diabetics subjects. *Diabetes Care* 2003; 26:905-910.
287. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. La aterosclerosis coronaria en la diabetes mellitus. Un estudio de autopsia de base poblacional, *J Am Coll Cardiol* 40 2002 946-953.
288. Towler DA, postor M, Latifi T, T Coleman, Semenkovich CF; La diabetes inducida por la dieta activa un programa de regulación de genes osteogénico en las aortas de ratones lipoproteínas deficientes en receptores de baja densidad, *J Biol Chem* 273 1998 30427-30434.
289. Mori S, M Takemoto, Yokote K, Asaumi S, Saito Y; alteración hiperglucemia inducida fenotipo de músculo liso vascular, *J Complicaciones de la Diabetes* 16 2002 65-68.
290. Estudio de funcionalismo plaquetario en Diabetes tipo 1 sin complicaciones. Tesis Doctoral J.A.García Arnés, Universidad de Málaga, 1986.
291. Van Hoeven KH, Factor SM. Diabetic heart disease: The clinical and pathological spectrum-part II. *Clin Cardiol* 1989; 12:667-71.
292. Catalá M, Rosalén R. Nefropatía diabética. *Medicine* 1993;6(34):1442-61.
293. Jerums G, Allen TJ, Hendrich EC, McNally PG. Pharmacologic treatment of early diabetic nephropathy [editorial]. *Nefrología* 1994; 14-(2):127-35.

294. Jorngensen K, Bjoro T, Kierulf P, Sandsvik L, Bangstad H, Hanssen K. Long-term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41(4):920-3.
295. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:378–402.
296. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007; 298:317-23.
297. Mulders TA, Sivapalaratnam S, Stroes ES, Kastelein JJ, Guerci AD, Pinto-Sietsma SJ. Asymptomatic individuals with a positive family history for premature coronary artery disease and elevated coronary calcium scores benefit from statin treatment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5:252-60.
298. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Backs T, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 2005; 112:2318-23.
299. Rodríguez Granillo GA, Rosales MA, Llauradó C, García García HM et al. Precisión diagnóstica de la angiografía coronaria por tomografía computarizada *multislice* aplicada al “mundo real”. *Rev Argent Cardiol* 2006; 74:453-457.
300. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolau K, Paul S, et al. Quantification of obstructive and non obstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:147-54.

Índice de Figuras

FIGURA 1. Hb1Ac modelada como una función de la incidencia anual	30
FIGURA 2. Estimación mundial de la prevalencia de DM en el año 2030 (incluye estimación en España).....	33
FIGURA 3. Adaptado de The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).....	61
FIGURA 4. Pruebas cardiológicas recomendadas en el paciente diabético asintomático.....	65
FIGURA 5. Representación esquemática de un equipo de tomografía computarizada multidetector.....	75
FIGURA 6. Adquisición en modo secuencial con sincronismo prospectivo.....	82
FIGURA 7. Adquisición en modo helicoidal con sincronismo retrospectivo.....	83
FIGURA 8. Distribución por sexo de la población de estudio	129
FIGURA 9. Distribución de las indicaciones para realización angio-TAC de la muestra total....	131
FIGURA 10. Realización de pruebas diagnósticas previas de la muestra total.....	131
FIGURA 11. Tratamiento farmacológico de la muestra total.....	132
FIGURA 12. Calidad imagen angio-TAC de la muestra total.....	135
FIGURA 13. Número de lesiones significativas por angio-TAC de la muestra total.....	139
FIGURA 14. Número de vasos afectados con lesiones significativas por CNG de la muestra total	141

FIGURA 15. Distribución de las indicaciones para realización angio-TAC según presencia de DM tipo 2.....	147
FIGURA 16. Tratamiento farmacológico según presencia de DM tipo 2.....	148
FIGURA 17. Localización de la lesión en angio-TAC según presencia de DM tipo 2.....	155
FIGURA 18. Lesiones significativas por angio-TAC según presencia de DM tipo 2.....	156
FIGURA 19. Tratamiento farmacológico según control metabólico.....	166
FIGURA 20. Localización de la lesión en angio-TAC según control metabólico.....	170
FIGURA 21. Curva COR.....	182

Índice de Tablas

TABLA 1. Clasificación etiológica de las alteraciones de la glucemia.....	20
TABLA 2. Criterios para el diagnóstico de DM utilizando diferentes muestras de sangre.....	27
TABLA 3. Criterios para el diagnóstico de trastornos de la regulación de la glucosa utilizando plasma o suero venoso.....	27
TABLA 4. Datos globales de prevalencia (<i>Estudio di@bet.es</i>).....	34
TABLA 5. Principales factores de riesgo cardiovascular asociados a diabetes.....	47
TABLA 6. Objetivos primarios en la prevención cardiovascular en el SM y la DM.....	58
TABLA 7. Niveles de evidencia y características.....	86
TABLA 8. Recomendaciones angio-TAC coronario en pacientes con dolor torácico agudo.....	86
TABLA 9. Recomendaciones angio-TAC coronario en pacientes con dolor torácico no agudo..	89
TABLA 10. Recomendaciones angio-TAC coronario en pacientes asintomáticos.....	90
TABLA 11. Otras recomendaciones de angio-TAC coronario.....	94
TABLA 12. Recomendaciones y niveles de evidencia para cuantificación de <i>score</i> cálcico.....	97
TABLA 13. Factores de riesgo cardiovascular de la muestra total.....	130
TABLA 14. Parámetros analíticos de la muestra total.....	133
TABLA 15. Costantes día realización angio-TAC de la muestra total.....	134
TABLA 16. Utilización fármacos día angio-TAC de la muestra total.....	134
TABLA 17. Protocolo empleado y dosis de radiación de la muestra total.....	135

TABLA 18. Presencia artefactos imagen de la muestra total.....	136
TABLA 19. Otros hallazgos de la muestra total.....	136
TABLA 20. Incidencias de la muestra total.....	137
TABLA 21. Agatston de la muestra total.....	137
TABLA 22. Localización de la lesión angio-TAC de la muestra total.....	138
TABLA 23. Composición de la placa de la muestra total.....	138
TABLA 24. Localización lesiones significativas por angio-TAC de la muestra total.....	139
TABLA 25. Número de vasos afectados en CNG de la muestra total.....	140
TABLA 26. Localización de las lesiones por CNG de la muestra total.....	141
TABLA 27. Vaso ICP de la muestra total.....	142
TABLA 28. Tipo de evento registrado durante seguimiento de la muestra total.....	143
TABLA 29. Descripción de las poblaciones según presencia de DM tipo 2.....	144
TABLA 30. Factores de riesgo cardiovascular según presencia de DM tipo 2.....	145
TABLA 31. Antecedentes de otras patologías asociadas según presencia de DM tipo 2.....	146
TABLA 32. Realización de pruebas diagnósticas previas según presencia de DM tipo 2.....	147
TABLA 33. Parámetros analíticos según presencia de DM tipo 2.....	149
TABLA 34. Protocolo adquisición empleado según presencia de DM tipo 2.....	150
TABLA 35. Dosis medias de radiación según presencia de DM tipo 2.....	151
TABLA 36. Dosis medias de radiación según protocolo de adquisición.....	151

TABLA 37. Calidad de la imagen según protocolo de adquisición.....	152
TABLA 38. Presencia de artefactos según protocolo de adquisición.....	152
TABLA 39. Distribución Agatston según presencia de DM tipo 2.....	153
TABLA 40. Número de vasos afectados según presencia de DM tipo 2.....	154
TABLA 41. Composición de la placa según presencia de DM tipo 2.....	155
TABLA 42. Placas vulnerables según presencia de DM tipo 2.....	156
TABLA 43. Localización lesiones significativas por angio-TAC según presencia de DM tipo 2..	157
TABLA 44. Lesiones significativas TCI/DA según presencia de DM tipo 2.....	157
TABLA 45. Presencia de lesiones coronarias en CNG según presencia de DM tipo 2.....	158
TABLA 46. Localización lesiones en CNG según presencia de DM tipo 2.....	159
TABLA 47. Lesiones significativas en CNG según presencia de DM tipo 2.....	159
TABLA 48. Necesidad de ICP según presencia de DM tipo 2.....	160
TABLA 49. Vaso ICP según presencia de DM tipo 2.....	160
TABLA 50. Tipo de evento registrado según presencia de DM tipo 2.....	161
TABLA 51. Descripción de las poblaciones según control metabólico.....	163
TABLA 52. Factores de riesgo cardiovascular según control metabólico.....	164
TABLA 53. Antecedentes de otras patologías asociadas según control metabólico.....	165
TABLA 54. Parámetros analíticos según control metabólico.....	167
TABLA 55. Distribución Agatston según control metabólico.....	169

TABLA 56. Composición de la placa control metabólico.....	170
TABLA 57. Localización lesiones significativas por angio-TAC según control metabólico.....	171
TABLA 58. Presencia de lesiones coronarias en CNG según control metabólico.....	172
TABLA 59. Localización lesiones en CNG según control metabólico.....	173
TABLA 60. Lesiones significativas en CNG según control metabólico.....	173
TABLA 61. Necesidad de ICP según control metabólico.....	174
TABLA 62. Vaso ICP según control metabólico.....	174
TABLA 63. Tipo de evento registrado según control metabólico.....	176
TABLA 64. Factores de riesgo para lesiones significativas en angio-TAC.....	177
TABLA 65. Factores de riesgo para lesiones significativas en angio-TAC.....	179
TABLA 66. Predictores independientes de lesión coronaria significativa diagnosticada por angio-TAC.....	180
TABLA 67. Estudio de la capacidad predictiva del angio-TAC coronario versus cateterismo cardíaco.....	181

