

República de Cuba



Tesis de Doctorado

**RELACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO,
PARÁMETROS DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA Y
OCURRENCIA DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES EN DIABÉTICOS Y NO
DIABÉTICOS**

Aozi Feng

Relación entre factores de riesgo, parámetros de perfusión miocárdica y ocurrencia de eventos cardiovasculares en diabéticos y no diabéticos / Aozi Feng. – (Tesis de Doctorado). – La Habana: Editorial Universitaria, 2018.– ISBN 978-959-16-4459-6 (PDF).

© **Autor:** Aozi Feng.

Digitalización: Editorial Universitaria del Ministerio de Educación Superior de la República de Cuba.

Calle 23 entre F y G, No. 564. El Vedado, La Habana, CP 10400, Cuba.

Página web: <http://eduniv.reduniv.edu.cu>



CENTRO DE INVESTIGACIONES Y REFERENCIAS DE
ATEROSCLEROSIS DE LA HABANA (CIRAH)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA

La Dirección de Investigaciones Clínicas del Centro de Isótopos de La Habana

**Relación entre factores de riesgo, parámetros de
perfusión miocárdica y ocurrencia de eventos
cardiovasculares en diabéticos y no diabéticos**

Tesis presentada en opción al Título Académico
de Doctor en Ciencias Médicas

Dr. MSc. Aozi Feng

La Habana

2018

CENTRO DE INVESTIGACIONES Y REFERENCIAS DE
ATEROSCLEROSIS DE LA HABANA (CIRAH)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA

La Dirección de Investigaciones Clínicas del Centro de Isótopos de La Habana

**Relación entre factores de riesgo, parámetros de
perfusión miocárdica y ocurrencia de eventos
cardiovasculares en diabéticos y no diabéticos**

Tesis presentada en opción al Título Académico
de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: **Dr. MSc. Aozi Feng**

Tutor: **Dr.C Yamilé Peña Quián**

Especialista de 1er grado en Medicina Interna. Médico Nuclear, profesora titular, Investigador titular

La Habana

2018

AGRADECIMIENTOS

A mi segunda patria, Cuba, por la oportunidad que me dio para estudiar medicina en el país más hermoso del mundo, a la vez me enseñó que cada avance exige sacrificios y dedicación. Personas muy importantes en esta carrera certificativa fueron los miembros del claustro docente del CIRAH, en particular los profesores: Dr. Cs. José Emilio Fernández Britto y Dr. Cs. Jorge Bacallao Gallestey.

.

DEDICATORIA

A mi padre, por ser un modelo a seguir e imposible de alcanzar y por su calidad humana y profesional que ha sido siempre mi referencia.

A mi madre, por su amor, por su fuerza, y por el apoyo ilimitado e incondicional que siempre me ha dado.

A mi esposa Wan Li, por su cálida compañía e inagotable fuente de estímulo para avanzar juntos en la vida.

A mi tutora, Dra.C. Yamilé Peña Quián, por su imprescindible ayuda y constante aliento durante todo el tiempo del doctorado.

Al Centro de Investigación y Referencia de Aterosclerosis de la Habana, por haberme dado la oportunidad y facilidad de realizar estos estudios de postgrado.

A todas aquellas personas, que de una u otra forma me ayudaron y apoyaron desinteresadamente en todo este tiempo de estudio para concluir este doctorado.

A todos ¡Muchas Gracias!

SÍNTESIS

Introducción: Las investigaciones sobre perfusión miocárdica realizadas en Cuba no aportan resultados concluyentes sobre el valor pronóstico de las variables de perfusión miocárdica en pacientes diabéticos. **Propósito:** Determinar la relación entre factores de riesgo cardiovascular, parámetros de perfusión miocárdica y el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y no diabéticos. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo de una cohorte retrospectiva de pacientes con HC archivada. Las variables clínicas, el ECG, la ergometría, y la SPECT se recopilaban desde las HC. Se realizó una encuesta por vía telefónica para obtener datos sobre la aparición de eventos cardiovasculares dos años después de la realización de la SPECT. **Resultados:** Los parámetros de la SPECT con mayor poder predictivo de eventos cardiovasculares fueron la intensidad de la lesión y el SSS. La positividad de la SPECT en diabéticos indica que la aparición de eventos cardiovasculares se incrementa hasta un 76,3% y si incluye la detección de necrosis, o isquemia moderada a severa el riesgo se eleva a 94,6%. **Conclusiones:** Los indicadores de la SPECT que mejor predicen la aparición de eventos cardiovasculares son los que expresan trastornos de perfusión. Los pacientes diabéticos con SPECT positivo de isquemia tienen peor pronóstico.

ABREVIATURA

APF: Antecedente patológico familiar

AVPP: Años de vida potencial perdidos

C-HDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

CI: Cardiopatía isquémica

C-LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

CRT: Classification and Regression Trees

DIT: Dilatación isquémica transitoria

DM: Diabetes mellitus

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedad cardiovascular

EPM: Estudio de perfusión miocárdica

FE: Fracción de eyección

FR: Factor de riesgo

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HC: Historia clínica

HTA: Hipertensión arterial

IMA: Infarto del miocardio agudo

IC:Intervalo de confianza

IP/C:Índice pulmón/corazón

Kg: Kilogramo

m: Metro

ml: Mililitro

mmol/l: Milimol por litro

Nº: Número

OR: Odds ratio

PE: Prueba de espuerzo

ROC: Receiver operating characteristic

SDS: Diferencia entre SSS y SRS

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

SPECT gatillada: Tomografía computarizada por emisión de fotón único
sincronizada con el electrocardiograma

SRS: Suma de puntuación del defecto en reposo

SSS: Suma de puntuación del defecto postestrés

VI: Ventrículo izquierdo

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

VPN: Valor predictor negativo

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
INTRODUCCIÓN	2
1) Antecedentes.....	3
2) Justificación	6
3) Problema	8
4) Objetivos	9
5) Novedad científica del estudio.....	9
I. CAPÍTULO: MARCO TEÓRICO	11
II. CAPÍTULO: MATERIAL Y MÉTODOS	39
2.1- Tipo de investigación	40
2.2- Período y lugar donde se desarrolla la investigación.....	40
2.3- Universo o muestra.....	40
2.4- Operacionalización de las variables	42
2.5- Métodos de recolección y procesamiento de la información ..	44
2.6- Aspectos éticos.....	49
2.7- Limitaciones del estudio	50
III. CAPÍTULO: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
3. Discusión de los resultados	52
CONCLUSIONES.....	112
RECOMENDACIONES	114
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
ANEXOS.....	173

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1) Antecedentes

La alta prevalencia de la CI y el progresivo aumento de la esperanza de vida son factores que contribuyen de forma importante a que el dolor torácico constituya en estos momentos uno de los principales motivos de consulta hospitalaria¹⁻⁴.

Una de las tres principales causas de AVPP actualmente es la CI⁵. En las sociedades desarrolladas el envejecimiento, la obesidad y los estilos de vida poco saludables provocan un aumento gradual de las ECV⁶⁻⁸. La CI, específicamente, está considerada una de las causas más frecuentes de discapacidad y mortalidad en los países occidentales, por lo cual se realizan continuos esfuerzos para mejorar la identificación de los pacientes con alto riesgo de sufrir un evento coronario agudo⁹⁻¹¹.

La DM sin embargo, se encuentra en el decimoquinto lugar como causa de AVPP¹²⁻¹⁴. Si la DM se asocia con ciertos factores de riesgo cardiovascular como obesidad, HTA, dislipidemia, alteraciones de la coagulación, sedentarismo y tabaquismo, se incrementa entonces su importancia como problema de salud¹⁵⁻¹⁷. Por cada FR presente, el riesgo de muerte por ECV es unas tres veces mayor en personas con diabetes que en la población en general¹⁸⁻²⁰.

La DM y la CI son enfermedades muy interrelacionadas que pueden comportarse como dos caras de una misma moneda²¹. Esto trae como consecuencia que la diabetes se considere equivalente a la CI y que muchos pacientes con CI también padezcan diabetes o estadios preliminares de

ella²²⁻²⁴. Las personas con diabetes corren el mismo riesgo de tener un IMA que las personas sin diabetes que ya han tenido un IMA anteriormente, lo que dio lugar al concepto de enfermedad vascular de la DM y que el diabético sea sujeto de prevención secundaria, para evitar la aparición de ECV²⁵. El riesgo absoluto al cabo de 10 años de presentar un IMA o morir por causa cardiovascular en los diabéticos es muy elevado, supera un 20%. Los pacientes con DM tipo 2 muestran una peor evolución ante episodios coronarios²⁶⁻²⁸.

La expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica diabetes se reduce en un 30%²⁹. La ECV es la principal causa de muerte en estos pacientes. Los diabéticos tienen de tres a cinco veces más probabilidades de sufrir CI que los individuos no diabéticos³⁰⁻³¹. Poseen un alto riesgo de padecer una serie de complicaciones limitantes y muerte prematura³²⁻³⁴.

La relación de la DM con las ECV constituye un importante problema de salud pública³⁵. Su alta prevalencia, morbilidad y mortalidad; alto costo individual, social y económico; disminución de la calidad de vida, ausentismo laboral e incremento de los gastos en salud pública por la necesidad de estudios complementarios y procedimientos terapéuticos complejos, son un ejemplo de ello^{36,41}.

En Cuba la enfermedad del corazón es la primera causa de muerte en todas las edades con 24 462 fallecidos (217.7 por 100.000 habitantes) en 2016, según datos publicados por la Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. El 66 % de las muertes por este padecimiento, ocurrieron específicamente por enfermedades isquémicas; de ellas, un 44 %

por IMA. En el 2015 se evidenciaron 17 022 fallecidos por enfermedades isquémicas del corazón, cifra superior a la de años precedentes. En 2016, se registraron 16157 fallecidos por la misma causa⁴²⁻⁴⁶.

En el último quinquenio las enfermedades del corazón han ocupado el primer lugar como causa de mortalidad en Cuba. En cambio, la DM ocupó durante los últimos 5 años la octava causa de mortalidad nacional. En 2016 hubo 2 247 fallecidos por DM⁴⁷⁻⁵¹.

El diagnóstico temprano de la CI conlleva a un tratamiento más efectivo y a una reducción de las complicaciones y la mortalidad². Por otra parte, la identificación oportuna, clasificación y tratamiento de los pacientes que acuden a urgencias con posibles accidentes cardiovasculares siguen siendo un gran preocupación^{3,9}.

Una de las técnicas no invasivas posibles a utilizar para detectar la isquemia miocárdica en paciente diabéticos es la perfusión miocárdica⁵²⁻⁵⁴. Los EPM tienen un papel importante en el diagnóstico de la isquemia, en especial en aquellos con manifestaciones clínicas atípicas, coexistencia con otros factores de riesgo y alteraciones inespecíficas en el ECG basal y/o la ergometría⁵⁵⁻⁵⁷.

En la mayoría de los últimos eventos internacionales de cardiología nuclear se ha planteado la necesidad de estudiar los parámetros de perfusión miocárdica en poblaciones especiales, como son las mujeres, los ancianos y los pacientes con DM⁵⁸⁻⁶⁰. Estos grupos de pacientes poseen características que pudieran influir y variar el pronóstico de un paciente, con independencia del valor numérico de determinado parámetro⁶¹⁻⁶⁵.

Sin embargo, en Cuba existen escasas investigaciones publicadas que relacionan los EPM como herramienta pronóstica de la CI en el paciente diabético. No existe consenso en la práctica clínica, sobre la aplicación de algunas de las variables que aporta esta técnica⁶⁶⁻⁷⁵.

El autor asume como problema de la práctica profesional la insuficiente utilización de los EPM con el fin del diagnóstico de CI en pacientes diabéticos, y además no se aprovechan las bondades para el pronóstico de eventos cardiovasculares que estas pruebas pueden aportar.

Para dar respuesta a las interrogantes científicas, el autor llevó a cabo un estudio descriptivo, longitudinal a una cohorte de pacientes que acudieron a la Dirección de Investigaciones Clínica del Centro de Isótopos de La Habana para confirmar diagnóstico. En este centro, aunque la mayoría de los pacientes proceden de instituciones de La Habana, se estudian también pacientes procedentes de las consultas de cardiología de todo el país.

2) Justificación

Las razones por las cuales se realizó esta investigación se exponen a continuación:

Trascendencia o importancia: Este estudio aborda una temática de actualidad, pues la CI y la DM son dos de las enfermedades crónicas más prevalentes de los países desarrollados y de Cuba, donde originan la mayor parte de la morbilidad en adultos mayores y cuya prevalencia continúa en aumento^{3,6,17,19,21,27}. Si además se considera el envejecimiento poblacional, y la consecuente prórroga de las edades de jubilación, lo expuesto cobra aún más importancia, pues la etapa laboralmente activa de

los sujetos afectados por estas enfermedades se prolonga. Por tanto, se hace imprescindible optimizar la atención de este cuantioso grupo poblacional, haciendo que el aumento de la calidad de vida del adulto mayor, sea una prioridad para el Sistema de Salud Pública de Cuba^{22, 36-39,76}.

Desde el punto de vista epidemiológico, la importancia del problema de la CI es de primera magnitud por su elevada frecuencia, consumo de recursos y mortalidad^{2,4}. El aumento de la carga de enfermedad, unido al desarrollo tecnológico, aumenta el coste total de la atención al paciente. En un escenario de recursos limitados, es necesario administrarlos de la forma más eficiente posible^{56-57,59}.

Para calcular los costos de las CI se han de contabilizar los costos del control de los factores de riesgo, el uso de medicamentos, hospitalización, el uso del intervencionismo coronario percutáneo, revascularización quirúrgica y uso de dispositivos en los pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a CI. Estudios como el presente contribuyen a la detección precoz de la CI en los pacientes diabéticos y no diabéticos, disminuyendo los gastos añadidos tanto para el sistema de salud como para los pacientes individualmente.

Factibilidad y viabilidad: Fue posible la realización de esta investigación al existir en la Dirección de Investigaciones Clínicas del Centro de Isótopos de La Habana un archivo de HC de pacientes atendidos, así como el equipamiento necesario y el personal adiestrado y con experiencia en la realización de los exámenes de perfusión cardiaca.

Ausencia de conocimientos: En Cuba, el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular ha sido el que más estudios ha desarrollado sobre CI, DM y las técnicas de cardiología nuclear. Independientemente de ello, solo 6 estudios tienen como muestra pacientes diabéticos, aunque muchos reconocen a la DM como un FR aterosclerótico de máximo interés^{67-68,72-75}. Las investigaciones en el ámbito nacional, sobre perfusión miocárdica, no aportan resultados concluyentes en cuanto a las características pronósticas de las variables de perfusión miocárdica obtenidas mediante la SPECT, específicamente en los pacientes diabéticos⁶⁶⁻⁷⁵.

Se hace necesaria la ejecución de nuevos estudios que aporten nuevas perspectivas de análisis de la perfusión miocárdicas, aprovechando los beneficios de la SPECT.

3) Problema

a) Premisas

1)La enfermedad del corazón y la DM son dos de las enfermedades crónicas más prevalentes de los países desarrollados y de Cuba, donde originan la mayor parte de la morbimortalidad en adultos mayores y cuya prevalencia continua en aumento^{3,6,17,19,21-22,27,36-39}.

2)La CI es la primera causa de muerte en los países desarrollados y en Cuba^{3, 6, 17, 19,36-39}.

3) La DM aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad por todas las causas de origen vascular¹⁸⁻²².

4)La SPECT es un método internacionalmente aceptado para precisar el diagnóstico y pronóstico a largo plazo de diferentes formas clínicas de

insuficiencia coronaria, en la población general y casos con mayor probabilidad de crisis ateroscleróticas como los pacientes diabéticos en los que se logran mejores relaciones costo/efectividad^{52,54-55,59}.

5) No hay conclusiones definitivas sobre la utilidad de esta prueba en pacientes diabéticos cubanos para obtener información pronóstica de eventos cardiovasculares a largo plazo.

b) Problema Científico

Teniendo en cuenta los argumentos anteriores se decidió realizar esta investigación con el fin de dar respuesta a la siguiente interrogante:

¿Cuál es la relación entre factores de riesgo cardiovascular, parámetros de perfusión miocárdica y el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares a largo plazo, en pacientes diabéticos y no diabéticos?

4) Objetivos

Objetivo General:

Determinar la relación entre factores de riesgo cardiovascular, parámetros de perfusión miocárdica y el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares a largo plazo, en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar los factores de riesgo cardiovascular en una población de pacientes diabéticos y no diabéticos
2. Describir los resultados de la SPECT y las magnitudes de indicadores seleccionados en pacientes diabéticos y no diabéticos.

3. Precisar el valor del electrocardiograma basal y ergometría en el diagnóstico de isquemia miocárdica de los pacientes diabéticos y no diabéticos.
4. Estimar el valor pronóstico para eventos cardiovasculares de variables clínicas y de la SPECT.

5) Novedad científica del estudio

En Cuba, hasta la fecha, son escasos los reportes de investigaciones que relacionen los factores de riesgo aterogénico con parámetros de la perfusión miocárdica y el pronóstico para la ocurrencia de eventos cardiovasculares. Según los trabajos publicados, esta es una de las poblaciones mayores estudiadas mediante estudios de perfusión, con el objetivo de establecer el pronóstico a largo plazo para la CI. Intenta mejorar los criterios para indicar los EPM a partir de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, estableciendo la prioridad en el análisis clínico.

Por primera vez, se realizó un análisis exhaustivo que integró las manifestaciones clínicas, los factores de riesgos y los parámetros cualitativos y cuantitativos de la SPECT de perfusión miocárdica, intentando determinar el valor pronóstico de estos en subpoblaciones especiales como son los pacientes diabéticos.

El estudio integró las técnicas novedosas de medicina nuclear, a líneas priorizadas de investigación para la salud pública cubana.

I. CAPÍTULO: MARCO TEÓRICO

1^{er} CAPÍTULO: MARCO TEÓRICO

En este capítulo se presentan los fundamentos teóricos fundamentales, subdividiéndose en varios apartados, dedicados a las definiciones conceptuales más importantes, al estado actual del conocimiento sobre el problema de investigación, la novedad científica y los aportes de la investigación.

1.1. Definiciones y conceptos

Riesgo: en términos de estadística y epidemiología, riesgo es sencillamente una expresión de probabilidad. Suele significar, pero no de modo invariable, la probabilidad de un suceso adverso, como una enfermedad, lesión o muerte⁷⁷.

Factor de riesgo: Es una característica personal o ambiental, medible u observable, cuya presencia se asocia con el incremento de la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad, y que debe estar presente antes de la aparición de dicha enfermedad. Esta asociación no tiene que ser, necesariamente, de tipo causal, pues no implica que cuando esté presente el FR, siempre se produzca la enfermedad, sino que las personas con dichos FR tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellas sin el FR⁷⁸⁻⁷⁹.

Isquemia miocárdica: enfermedad multifactorial en la que hay un desequilibrio de energía en el miocardio entre la oferta y la demanda. En consecuencia, la fibra muscular pierde la capacidad de contracción. En la actualidad, se sabe que este daño puede ser reversible; incluso en caso de necrosis establecida existen grupos musculares con capacidad de

contracción si se restablece el aporte sanguíneo. Las presentaciones clínicas incluyen la isquemia silente, angina de pecho estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Todos comparten una base fisiopatológica común, donde la progresión o ruptura de una placa ateromatosa es el principal acontecimiento anatomopatológico en el 50 a 70 % de los pacientes^{2-4,78}.

Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único: Técnica que emplea una cámara con uno o varios detectores de rayos gamma, que rotan alrededor del paciente para proporcionar imágenes tridimensionales. La SPECT utiliza los rayos gamma que producen isótopos radioactivos. Estos isótopos se introducen en el cuerpo humano como parte de moléculas biológicamente activas. Las tomografías pueden ser usadas para estudiar la anatomía como en el caso de la Tomografía Axial Computarizada o los aspectos funcionales como en el caso de la SPECT^{54, 58,59}.

Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único sincronizada con el electrocardiograma: En este estudio, a diferencia de la SPECT simple, se adquieren 8 ó 16 imágenes por cada ángulo de proyección durante cada ciclo cardíaco. La adquisición de las imágenes se realiza de forma sincronizada con la onda R del ECG. Esto permite estudiar la perfusión y la función del VI, durante los periodos (sístole y diástole) del ciclo cardíaco^{58, 62}.

Radiotrazador: Compuesto radiactivo utilizado para diagnóstico y tratamiento de una enfermedad. Puede llamarse radiofármaco y consta de dos componentes: el radionúclido y el compuesto o fármaco que debe ser

marcado. Estos se unen mediante un proceso que se denomina marcaje. El fármaco actúa como vehículo transportador del radionúclido hasta el tejido u órgano a estudiar, y deberá, por tanto tener propiedades biológicas adecuadas para cada órgano^{54, 58}.

1.2. Estado actual del conocimiento sobre el problema de la investigación

1.2 a) Factores de riesgo de cardiopatía isquémica

La aterosclerosis coronaria es el proceso subyacente responsable de las manifestaciones clínicas de la CI. Sabemos que se trata de un proceso activo en la pared arterial, caracterizado por una reacción inflamatoria crónica acompañada de fenómenos de reparación. La etiología es compleja y multifactorial, considerándose el resultado de la interacción entre una carga genética predisponente y determinados factores ambientales^{8, 10}.

Estos factores interactúan entre sí, de forma que la suma de varios de ellos tiene un efecto multiplicativo sobre el riesgo global. Algunos de estos factores no son modificables, en cambio otros pueden ser eliminados o modificados^{2, 4, 10}.

Factores de riesgo no modificables

Herencia genética

La historia familiar de CI es uno de los principales determinantes de riesgo coronario y su efecto, es independiente de la presencia de otros factores de riesgo mayores como la HTA, tabaquismo, DM e hipercolesterolemia. El riesgo en los hermanos de pacientes con manifestaciones de enfermedad

aterosclerótica a edad temprana (< 55 años en el hombre y < 65 años en la mujer) es entre 2 y 5 veces mayor que en individuos controles⁸⁰⁻⁸¹.

La mayor parte de las alteraciones genéticas conocidas relacionadas con la aterosclerosis afectan el metabolismo de las lipoproteínas. Sin embargo, se han descrito otras variaciones genéticas no relacionadas con el metabolismo lipoproteico: variaciones en el gen codificador del angiotensinógeno, presencia del alelo Bcl I del gen de fibrinógeno, aumento del activador tisular del plasminógeno y elevación de las concentraciones séricas de homocisteína total⁸⁰.

Edad

La edad avanzada se asocia con un alto riesgo de padecer CI. Con la edad se incrementa la actividad simpática y disminuye la sensibilidad de los barorreceptores y de la capacidad de respuesta reguladora de los sistemas, se incrementa la tensión arterial sistólica y todos los marcadores de aterosclerosis y la rigidez arterial y de la presión del pulso, entre otros efectos metabólicos involutivos y apoptóticos⁸².

Cuando la EC es prematura afecta mayoritariamente a varones y muestra una alta prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovascular muy específicos como los APF de CI, hiperlipidemia o tabaquismo⁸³⁻⁸⁵.

Las medidas de prevención cardiovascular deben comenzar por cambios en el estilo de vida desde edades tempranas de la vida, cuando aún se es saludable^{83, 85}.

Sexo

La enfermedad arterial coronaria se manifiesta más tardíamente en la mujer que en el hombre. Su incidencia es muy baja durante el período fértil, con un incremento progresivo después de la menopausia. Esto se ha relacionado con un efecto protector de las hormonas sexuales femeninas⁸⁶.

No obstante, los datos de los registros poblacionales indican que una vez ocurrido el evento, la mortalidad ajustada por edad a 28 días es superior (53,8%) en las mujeres en comparación con los varones (49,0 %). Del mismo modo se observa una correlación inversa entre la tasa de incidencia y la razón de letalidad, lo cual sugiere que las mujeres suelen fallecer por disminución de la contractilidad ventricular, mientras que los hombres lo harían más por arritmias como fibrilación ventricular⁸⁶⁻⁸⁸.

Factores de riesgos modificables y relacionados con los hábitos de vida

Dislipidemia

La variabilidad de los lípidos en sangre está determinada por factores endógenos relacionados con el metabolismo del individuo, y exógenos o ambientales cuyo principal elemento lo constituye la dieta⁸⁹.

El colesterol sérico total y el C-LDL se asocian de forma independiente, fuerte y continua con el riesgo de enfermedad isquémica del corazón incluso en los jóvenes y en poblaciones con bajo riesgo coronario. Además, los autores describen que cifras bajas de C-HDL (< 40 mg/dl), también se asocian de forma independiente al diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo^{84, 90}.

Conocer la magnitud y el manejo de los lípidos en sangre es útil para identificar oportunidades de reducción del riesgo cardiovascular, así como a los individuos que más pueden beneficiarse. Sólo unos pocos países cuentan con estudios nacionales de base poblacional sobre la distribución y el manejo de la colesterolemia, sobre todo del C-LDL y los triglicéridos, que son las fracciones lipídicas usadas como objetivos terapéuticos⁸⁹⁻⁹⁰.

Tabaquismo

Se estima que entre un 20 y 30% de todas las muertes por CI en los Estados Unidos son atribuibles al consumo de tabaco y el riesgo está fuertemente relacionado con la dosis⁹¹⁻⁹².

Un estudio realizado en España donde se analizó la presencia de factores de riesgo cardiovascular en la aparición prematura de infarto agudo de miocardio (pacientes menores de 45 años), identificó una alta prevalencia en el consumo de tabaco. El papel del estilo de vida de la población joven, en términos de consumo de sustancias tóxicas que influyen en la aparición de un infarto prematuro, parece ser determinante^{85, 92}.

Un evento coronario agudo se anticipa aproximadamente 10 años en los fumadores en relación con los no fumadores. El abandono del hábito de fumar disminuye el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular⁸³⁻⁸⁵.

Se han identificado dos sustancias relacionadas con el desarrollo de la patología cardiovascular: el monóxido de carbono y la nicotina. Ambos favorecen el desarrollo de la enfermedad a través de su acción sobre el sistema nervioso autónomo, con liberación de catecolaminas, incremento de la agregación plaquetaria, alteraciones lipídicas y disfunción endotelial.

Además el tabaco disminuye la eficacia de algunos fármacos antihipertensivos, lo cual contribuye al descontrol de la HTA⁹¹⁻⁹².

Sedentarismo

La inactividad física es un FR importante de CI pues aumenta el riesgo de ictus y de otros factores de riesgo cardiovascular importantes como la obesidad, HTA, baja concentración de C-HDL y DM^{78, 84}.

Las conductas sedentarias son cada vez más universales y motivadas por el entorno. Los contextos económicos, sociales y físicos, que hacen al ser humano actual moverse muy poco y estar mucho tiempo sentado en sus actividades de la vida diaria, se han instaurado rápidamente, sobre todo desde mediados del siglo pasado. Estos cambios en los transportes personales, la comunicación, el lugar de trabajo y las tecnologías de ocio doméstico, se han asociado a una reducción significativa de las demandas de gasto de energía humana, puesto que en todas estas actividades se requiere largo tiempo de permanencia en sedestación⁷⁹.

Estos cambios ambientales y sociales han sido identificados como la causa del bajo nivel de actividad física que caracteriza la forma de vida habitual de las personas en los medios urbanos, suburbanos y rurales⁸³⁻⁸⁵.

El ejercicio mejora el perfil lipídico y el control de la glucemia; reduce o previene la HTA, la obesidad y el estrés; mejora la forma física y aumenta la longevidad⁷⁹.

Obesidad

La prevalencia de la obesidad ha aumentado en todos los continentes. Se ha convertido en una gran amenaza para la salud en todo el mundo. La

obesidad conjuntamente con el sobrepeso, son ahora los FR cardiovascular más prevalentes en personas con EC⁹³⁻⁹⁴.

La obesidad puede causar aterosclerosis coronaria a través de mecanismos como dislipemia, HTA y DM tipo 2. Sin embargo, la evidencia reciente ha demostrado que la asociación entre obesidad y ECV podría incluir muchos otros factores como: inflamación subclínica, activación neurohormonal con aumento del tono simpático, altas concentraciones de leptina e insulina, apnea obstructiva del sueño, e intercambio aumentado de ácidos grasos libres, y también debido al depósito de grasa en áreas específicas del cuerpo con función directa en la patogenia de la aterosclerosis coronaria, como la grasa subepicárdica^{84,94}.

Otros autores han señalado que el riesgo de sufrir un episodio cardiovascular está sustancialmente correlacionado con mediciones de la obesidad abdominal. El exceso de grasa acumulada en las vísceras, relacionado con la obesidad central, es el tejido adiposo metabólicamente más activo que causa más resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, cambios en el tamaño de partículas C-LDL y bajas concentraciones de C-HDL ^{78, 89}.

Hipertensión arterial

Es un FR clave en la incidencia de ECV. Un informe de la *International Society of Hypertension* estimó que en el mundo se producen anualmente 7,6 millones de fallecimientos prematuros debidos a la HTA y que un 47% de los nuevos casos de CI son atribuibles a esta^{78, 83}.

Para individuos entre 40 y 70 años, cada incremento de 20 mmHg de la presión arterial sistólica ó 10 mmHg de la presión arterial diastólica, dobla el riesgo de ECV en todo el rango desde 115/75 hasta 185/115 mmHg⁹⁵.

La HTA provoca alteraciones estructurales y funcionales del corazón que afectan al miocardio auricular, ventricular y las arterias coronarias epicárdicas e intramurales^{84, 95}.

Diabetes mellitus

El estado de hiperglucemia crónica causado por la DM ejerce efectos tóxicos a nivel celular y orgánico, originando complicaciones micro y macrovasculares. Las alteraciones lipídicas en la DM tipo 1 están relacionadas con el control metabólico y el déficit de insulina. En la DM tipo 2 las alteraciones lipídicas son más complejas. A nivel hepático aumenta la lipogénesis por la hiperglucemia, y el hiperinsulinismo causa el aumento de la síntesis de triglicéridos y de VLDL. Este trastorno se acompaña de acumulación de lipoproteínas plasmáticas que contienen Apo B y de las lipoproteínas de densidad intermedia, insulinoresistencia, obesidad, HTA, y de hiperuricemia. Una parte del C-LDL se glicosila y es más susceptible a la oxidación y la aterogénesis^{13, 21}.

Ciertamente en la DM y probablemente también en el contexto del síndrome metabólico, la enfermedad vascular y la CI aterosclerótica se producen, en mayor medida de lo que explica, la acumulación de otros FR asociados^{19,25}.

1.2b) La Cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos

Tras la industrialización, las principales causas de muerte y discapacidad en los países desarrollados han pasado de un predominio del déficit nutricional

y las enfermedades infecciosas al de las enfermedades degenerativas, como la ECV y la diabetes. Paradójicamente, estas enfermedades se asocian a la sobrenutrición⁷⁸⁻⁷⁹. La ECV está pasando a ocupar el primer lugar entre las causas de muerte en los países desarrollados y en desarrollo. Este cambio en la incidencia y la prevalencia de la ECV en los países en desarrollo es atribuible al aumento de los índices de urbanización y a los mayores niveles de factores de riesgo (DM, dislipidemia, obesidad, HTA, etc)⁷⁸⁻⁷⁹.

La DM es un FRCV bien conocido. No es tan sólo una enfermedad frecuente en la actualidad, sino que se prevé que su prevalencia aumente, sobre todo en los países desarrollados^{21,25}.

En las sociedades desarrolladas, el envejecimiento, la obesidad y los estilos de vida poco saludables están llevando a un aumento gradual tanto de la diabetes como de las ECV³⁻⁵. La DM es la sexta causa de muerte en España, mientras que las ECV son las primeras². Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2014, las prevalencias de la glucemia en ayunas, en personas de 18 años o más, son variadas. En países africanos (Marruecos, Algeria, Egipto) y Medio Oriente (Turquía, Iraq, Arabia Saudita) tienen valores normales mayores e igual a 12.5. Países como México, Chile, Mongolia, Angola fluctúan entre 10.0 y 12.4. Otros como los Estados Unidos, Rusia, China, India presentan glucemias de 7.5 a 9.9. Canadá, Australia, el Congo la presentan menores de 7.5^{14, 21,23}.

Como puede observarse, la prevalencia de las enfermedades del corazón y la diabetes ha ido aumentando con los años. La población diabética padece

frecuentemente CI, lo que lleva a pensar que existe una relación entre ambas enfermedades. Es entonces muy importante la evaluación de los factores de riesgos asociados, para un seguimiento más adecuado en los pacientes. Conocer la influencia de la DM en el funcionamiento cardiovascular es esencial para realizar tratamientos más integrales. De igual forma, deben tenerse siempre en cuenta las implicaciones de las enfermedades miocárdicas en los pacientes diabéticos^{26,30}.

Desde hace más de 35 años se sabe que la diabetes acentúa la gravedad de todas las fases de la aterosclerosis, tanto su génesis, como su desarrollo y sus complicaciones. Esto se manifiesta tanto en la CI como en las demás localizaciones de la ECV aterosclerótica¹³⁻¹⁷. Cuando afecta a las arterias coronarias provoca CI y sus manifestaciones clínicas (angina, infarto) suelen ser más graves que en los pacientes no diabéticos, pues la afectación es más difusa y extensa. La CI aterosclerótica es el compromiso patológico más frecuente del corazón en la DM, duplicando o triplicando el de la población general^{27,30}. El mayor riesgo de infarto cardíaco lo exhiben los portadores de DM con CI establecida. Sin embargo, hay que reconocer que no todos los individuos diabéticos tienen el mismo riesgo, sino que este aumenta por la acumulación de FRCV. El riesgo mayor lo presenta el paciente diabético que ha sufrido un IMA. El 75% de los pacientes diabéticos fallece por CI, una proporción importante tiene complicaciones, siendo el pronóstico de un evento coronario en el corto y largo plazo más ominoso¹²⁻¹⁵. En los últimos 40 años la mortalidad por CI ha disminuido en la población general; y en la última década en los diabéticos²⁸⁻²⁹.

Los FRCV clásicos (edad, tabaquismo, HTA, dislipidemia, APF de CI) son frecuentes y sumatorios en DM y generalmente la preceden. Por otra parte algunas características de la DM como hiperglicemia, microalbuminuria, insuficiencia renal, retinopatía y obesidad visceral aumentan el riesgo. La identificación y manejo precoz y global de los FRCV mejora el pronóstico, disminuyendo 50% el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares⁸³⁻⁸⁵.

Analizaremos la resistencia a la insulina, hiperglicemia, dislipidemia e HTA sin dejar de insistir en que el control de la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo forman parte del manejo global de la DM, cuyos resultados han demostrado beneficios indiscutibles⁹⁶⁻⁹⁷.

Cuando se está en presencia de un paciente diabético mayor de 45 años, con una DM tipo 2 diagnosticada por más de 15 años, la presencia de otros factores de riesgos cardiovasculares, con una afectación macro vascular o micro vascular se puede afirmar que cumple con un riesgo cardiovascular elevado y que es necesario descartar la presencia de una isquemia miocárdica^{25,29}.

La DM está presente en casi un tercio de los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo y es considerada como un FRCV independiente. Las alteraciones metabólicas y hematológicas características de los diabéticos favorecen la progresión precoz, severa y rápida de la CI. En los pacientes con CI confirmada, el grupo de los diabéticos posee peor pronóstico, ya que registran más de un 50% de exceso en su morbilidad al año luego de un infarto agudo de miocardio. Esto sucede

porque poseen mayor incidencia de enfermedad de múltiples vasos y más extensión de la enfermedad en cada arteria^{16, 24}.

El riesgo absoluto de presentar un IMA o morir por causa cardiovascular de los diabéticos, al cabo de 10 años, es muy elevado; superan un 20% y los pacientes con DM de tipos 2 muestran una peor evolución ante episodios coronarios²⁰⁻²³.

Varios estudios en los pacientes portadores de CI o afecciones del corazón, la frecuencia de diabetes es del 14,3% al 38,8%, cuya edad ronda entre los 45 y los 78 años⁹⁸⁻¹⁰³.

Haffner y cols efectuaron un seguimiento a la incidencia de eventos cardiovasculares y obtuvieron que la mortalidad cardiovascular fue de alrededor del 2% en los casos sin diabetes ni CI, del 15,9% en los casos sin diabetes pero con CI, del 15% en los diabéticos sin CI y del 42% en los diabéticos con CI¹⁰⁴.

La mayor mortalidad tras el IMA en la diabetes, se debe fundamentalmente a la insuficiencia cardíaca, quedando demostrado que los pacientes diabéticos tienen el doble de incidencia de IMA que los pacientes sin diabetes, independientemente, tengan o no CI previa. Además, también la prevalencia de insuficiencia cardíaca en los síndromes coronarios agudos en los pacientes diabéticos es mayor que en los no diabéticos^{26,30}.

1.2c) Utilización de la SPECT en el proceso de atención al paciente con cardiopatía isquémica.

El diagnóstico de la mayoría de las ECV se realiza actualmente mediante métodos de imagen no invasivos. Se dispone de una gran cantidad de

procedimientos que pueden ser empleados para el diagnóstico de este tipo de patología. Cada técnica tiene sus aplicaciones, así como sus ventajas e inconvenientes y es necesario conocerlas para poder aplicarlas de una forma racional¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

El principal objetivo de los métodos de imagen, en la evaluación del sistema cardiovascular, es determinar la función cardíaca. Es necesario proporcionar imágenes de calidad adecuada del corazón y obtener datos sobre la función cardíaca, para realizar un seguimiento adecuado de los pacientes, por ello es importante conocer qué datos sobre morfología, tamaño, diámetros o función necesitan saber el clínico o el cirujano para poder realizar una correcta planificación del tratamiento médico o quirúrgico^{54,59}.

El estudio de la perfusión miocárdica a través de los procedimientos de medicina nuclear se ha convertido en la actualidad en un procedimiento bien aceptado en cardiología para el diagnóstico y evaluación de la CI. Desde su inicio, hace aproximadamente dos décadas, el estudio de perfusión ha avanzado notablemente, utilizando cada vez más un número mayor de radionúclidos, de mayor energía, menor vida media y mayor cardioselectividad, con lo que ha mejorado la técnica de imagen. De los primeros estudios planares con pirofosfatos y ²⁰¹Tl y de las adquisiciones dinámicas en primer paso para la evaluación de la función ventricular se pasó a las imágenes sincronizadas con el ECG, de forma que ésta fue la primera exploración que permitió reproducir en vivo la imagen bidimensional del ciclo cardíaco. Posteriormente, fue el primer campo donde la SPECT consiguió una rápida implantación, creando un estándar en la reorientación

espacial de las imágenes cardíacas tridimensionales que hoy es utilizado por todo el amplio espectro de la imagenología cardíaca, introduciendo programas de computación cada vez más sofisticados para el procesamiento y análisis de las imágenes que permiten una valoración objetiva y cuantitativa de la información^{54, 106-107}.

La obtención de imágenes por este procedimiento se basa en la capacidad de detectar radiación electromagnética emitida por un material radiactivo inyectado al paciente, el cual es captado por el miocardio viable de acuerdo con el grado de perfusión miocárdica. Los agentes radiactivos más utilizados para medir la perfusión miocárdica son los unidos al tecnecio (MIBI) y el Talio 201^{57,59}.

Los estudios de perfusión y de viabilidad miocárdica, habitualmente identificados como gammagrafías miocárdicas de perfusión y SPECT constituyen la mayoría de las pruebas que se realizan en Cardiología Nuclear y continúan siendo la técnica de referencia para el estudio de la perfusión miocárdica. La información que nos aportan permite localizar y cuantificar los defectos de la perfusión miocárdica, identificar la presencia de CI, definir la repercusión funcional de una obstrucción coronaria ya conocida y valorar la probabilidad de futuros eventos coronarios. Además, al poder adquirir los estudios sincronizados con el ECG (estudios SPECT-gatillado), esta información se complementa con el análisis de la motilidad de pared, del engrosamiento sistólico y sobre todo con la obtención de los valores cuantitativos de los volúmenes ventriculares y de la FE del VI. Su utilidad

clínica en el diagnóstico de la CI ha sido demostrada en múltiples estudios y metaanálisis⁵⁹.

Los EPM tienen un papel importante en el diagnóstico de la CI que aún no es evidenciada clínicamente y que no posee manifestaciones específicas en el ECG y la ergometría. Son ampliamente utilizados como métodos funcionales no invasivos para el diagnóstico de EC, aunque en la toma de decisiones cobran cada vez mayor importancia los parámetros vinculados a la estratificación de riesgo. Estos análisis tienen una alta sensibilidad y especificidad para detectar la isquemia miocárdica (Recuadro 1), representan una gran ayuda para eliminar procedimientos invasivos adicionales.

Recuadro 1 Ejemplos de altos valores de sensibilidad y especificidad

Autor	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Merlano ¹⁰⁸ 2008	87	73
Pérez ¹⁰⁹ 2009	94	82
Jiménez ¹¹⁰ 2013	82	66
Hominal ¹¹¹ 2013	88-90	No mostrados
De zan ¹¹² 2015	84,1	96,4
Seitun ¹¹³ 2015	96	88

1.2d) Los parámetros principales de SPECT y su valor pronóstico

Poder obtener información de predictores diferentes para muerte cardíaca e infarto es importante, ya que la mejor prevención del infarto será el tratamiento médico agresivo, mientras que el riesgo de muerte podrá disminuirse en muchos casos con la revascularización.

El valor pronóstico de las variables de perfusión miocárdica se ha incrementado significativamente gracias a la valoración de otros parámetros que incorpora la SPECT gatillada y que no expresan directamente perfusión: el comportamiento de la FE al esfuerzo, la DTI del VI, la captación pulmonar¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Variables de perfusión

Extensión de la isquemia

La extensión de la isquemia se analiza visual o cuantitativamente por el número de segmentos con defectos de perfusión reversibles o por su extensión en el mapa polar, expresada en porcentaje afectado respecto al miocardio total o de cada territorio coronario por separado. La presencia de defectos de perfusión extensos, que afectan a más de una región coronaria o a un amplio territorio correspondiente a la descendente anterior, se relaciona con un peor pronóstico¹¹⁷. Ya en 1983 se observó en un análisis multivariable que incluía los datos clínicos, la ergometría y la coronariografía de una serie de 139 pacientes no tratados quirúrgicamente y estudiados con talio-201, que el número de segmentos isquémicos (defectos reversibles) era el único factor pronóstico significativo predictivo de muerte cardíaca y/o infarto a 3-5 años en pacientes sin infarto previo, y que la FE angiográfica lo era en pacientes con infarto previo^{115, 118}.

La predicción pronóstica por extensión de la isquemia se mantiene con bajo riesgo (< 1%) de complicaciones severas (muerte e infarto) ante una perfusión normal, ya sea con sobrecarga física o farmacológica, con tetrofosmina o isonitilosmarcado con talio-201 o con tecnecio-99m e

independientemente de los síntomas y de la presencia de una historia de CI previa¹¹⁵⁻¹²⁰. En todos los protocolos, varios hallazgos están asociados con un peor pronóstico 23: gran tamaño del defecto (> 20% del VI), gran número de defectos fijos y defectos en más de un territorio arterial coronario^{117, 119}.

Intensidad de la isquemia

La intensidad de la isquemia es también un indicador independiente pronóstico de la gravedad de la CI¹¹⁷. Se analiza semicuantitativamente mediante una valoración visual de cada región o segmento^{115, 117, 119}.

Los pacientes sin defectos o con defectos leves presentan <1% de complicaciones anuales (infarto, muerte cardiaca o necesidad de revascularización), mientras que la probabilidad de estas es doble si hay defectos moderados. Los defectos intensos predicen una mayor incidencia de complicaciones graves en una media de seguimiento de 3,6 años¹¹⁴⁻¹²⁰. No obstante, aunque las distintas formas de manifestación de la isquemia (sintomática, silente o clandestina) parecen corresponderse con una diferente intensidad o gravedad de esta, se ha demostrado un pronóstico similar, entre la isquemia clandestina (defecto de perfusión de menor puntuación, sin angina ni depresión significativa del segmento ST) y la isquemia silente (defecto de perfusión de mayor puntuación, isquemia sin angina pero con depresión del segmento ST > 1 mm). La isquemia sintomática (angina con defectos reversibles) fue predictiva de complicaciones cuando entre ellos se incluyó la necesidad de revascularización^{117, 123}.

Cuantificación y pronóstico

Basándose en el modelo de segmentación de 17 segmentos, las puntuaciones SSS, SRS y SDS integran estas 2 variables con poder predictivo independiente (intensidad y extensión) en una sola, semicuantitativa y de fácil utilización, que puede obtenerse de modo automático y que se complementa con el análisis cuantitativo del mapa polar^{114,121,123}.

El SSS, el número de segmentos afectados y el porcentaje de defecto en el mapa polar (todos ellos obtenidos en las imágenes de esfuerzo) expresan la cuantificación del miocardio infartado, isquémico o en riesgo¹¹⁶.

Para Hachamovitch et al, el valor medio del SSS para aparición significativa de complicaciones es de 12,7 frente a 2,3 en ausencia de estas ($p = 0,001$)¹²³.

El SRS, el número de segmentos con defecto fijo y el porcentaje de defecto en reposo en el mapa polar (todos ellos obtenidos en las imágenes de reposo) traducen la cuantificación del miocardio infartado necrótico no viable y del miocardio hibernado, en caso de estar presente. Su valor de corte fue 2,7, frente a 0,4 para presencia o ausencia de complicaciones, respectivamente ($p = 0,001$)^{115,121}.

El SDS y el porcentaje de reversibilidad en el mapa polar indican la presencia de un miocardio isquémico o en riesgo. Su valor de corte fue 9,8, frente a 1,9 para presencia o ausencia de eventos ($p = 0,001$), y fue el mejor predictor de infarto^{116, 122}.

Según el porcentaje de afectación del mapa polar en postestrés respecto al miocardio total, se clasifica a los pacientes en 4 grupos: SPECT normal

(<4%), levemente anormal (4-10%), moderadamente anormal (11-20%) y gravemente anormal (> 20%). Siguiendo esta clasificación, en pacientes con cirugía de revascularización coronaria previa frente a tratamiento médico, la segunda SPECT mostro una mejoría discreta de los defectos en ambos grupos de tratamiento, cuando tenían defecto moderado inicial; una mejoría importante si la primera SPECT presentaba defectos extensos, y una ausencia de mejoría en la segunda SPECT cuando los defectos iniciales eran leves¹¹⁴⁻¹¹⁸. Una extensión > 40% del perímetro ventricular es indicativa de enfermedad multivaso o del tronco común¹¹⁷.

Variables funcionales

Captación pulmonar después del estrés

El incremento de captación pulmonar con 99mtc-MIBI, sobre todo si se valora precozmente después del esfuerzo, es un importante marcador de disfunción del VI inducida por un incremento de la presión capilar pulmonar en el esfuerzo. Además, se ha demostrado que la captación pulmonar es un hallazgo adicional indicativo de alto riesgo, que se correlaciona con la presencia de grave CI y con una mayor severidad y/o extensión de las anomalías de perfusión. La captación pulmonar se valora visualmente en 4 grados (ausente, ligera, moderada o severa, según sea menor, igual o mayor que el miocardio), o cuantitativamente mediante el cociente pulmón/corazón en el esfuerzo. Cada desviación estándar de incremento de este cociente multiplica por 1,5 la probabilidad de complicación, proporcionando una significativa mejoría en la estratificación pronostica cuando se añade a la clínica, a la ergometría, a la imagen de perfusión y a

los volúmenes del VI. Un cociente $> 0,55$ indica una disfunción VI relacionada con isquemia importante y es frecuente en pacientes con antecedentes de IMA, revascularización coronaria o FE más baja^{114-116, 120,122}.

Dilatación isquémica transitoria

La DIT del VI habitualmente se debe a una disfunción isquémica grave, por estenosis de la descendente anterior proximal o enfermedad multivazo con estenosis críticas $> 90\%$ ¹²⁴⁻¹²⁵. La presencia de esta DIT empeora el pronóstico incluso en pacientes con sobrecarga farmacológica, que ya de por si son más ancianos o están más enfermos (bloqueo de rama izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, incapacidad funcional, etc.) aunque con diferentes umbrales de anormalidad¹²⁴. Se ha indicado que puede ser una dilatación aparente causada por una extensa isquemia subendocardica transitoria, en ausencia de una verdadera dilatación física del VI^{115, 118,124-125}. La DIT puede observarse cualitativamente o cuando, al valorar el cociente área VI en esfuerzo/reposo, obtenido de modo automático, esta aumentado¹²⁴⁻¹²⁵.

Un valor $> 1,2$ indica una estenosis crítica de 2-3 vasos con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 95% 40. La DIT se asocia con un incremento de complicaciones, incluso a pesar de que la imagen de perfusión sea normal 36. Posiblemente, en los pacientes en los que la DIT se manifieste con alteraciones transitorias de la motilidad regional secundarias al aturdimiento posterior a la sobrecarga debería plantearse la posibilidad de una coronariografía¹²⁴⁻¹²⁵.

Comportamiento de la fracción de eyección

La relación entre la DIT del VI con anomalías de la motilidad regional y aturdimiento miocardio (definido como descenso de la FE $\geq 5\%$ postesfuerzo) se confirmó en el estudio de Hung et al 34 con dipiridamol^{120, 125}. El aturdimiento miocárdico puede producir una depresión prolongada de la FE cuando hay una CI grave. En los casos más graves puede prolongarse tanto que persista durante las imágenes de reposo con protocolo esfuerzo/reposo de un solo día, pudiendo encubrirse parcialmente el descenso de la FE. Por este motivo, en algunos pacientes es de gran interés conocer la verdadera FE basal, realizada en otro momento, y así poder evidenciar un mayor grado de aturdimiento miocárdico. No obstante, recientemente se ha descrito que la SPECT gatillada de esfuerzo sobreestima respecto a la ecocardiografía el aturdimiento miocárdico global y regional provocado por la isquemia^{120,124-125}.

Una FE postesfuerzo anormal ($< 45\%$) se asocia con una tasa de mortalidad cardíaca anual de 9,2, incluso con isquemia leve o moderada en las imágenes de perfusión. Por el contrario, con FE normal ($> 45\%$), las tasas anuales son $< 1\%$, incluso coexistiendo con normalidades importantes de perfusión. Los portadores de bloqueo de rama izquierda presentan también un riesgo aumentado de complicaciones, una FE $< 35\%$ ^{121,125}.

1.2e) Valor de la SPECT en pacientes diabéticos

El EPM presenta considerable valor clínico en la evaluación del paciente diabético con CI sospechada o conocida¹²⁶⁻¹³¹. Bourque y colaboradores compararon la tasa de eventos en pacientes diabéticos con no diabéticos en

función del puntaje de severidad de la isquemia en los EPM con 99mTc-MIBI. Estos autores demostraron que los pacientes diabéticos tanto con EPM normales como anormales, ya sea en forma leve, moderada o severa, tuvieron una tasa de eventos más alta que los pacientes no diabéticos con similar resultado de perfusión¹²⁶. En un estudio multicéntrico posterior, los pacientes diabéticos con defectos isquémicos tuvieron mayor tasa de eventos cardíacos comparado con los no diabéticos, aunque un EPM anormal fue un predictor independiente de muerte o IMA no fatal en ambas poblaciones. Un defecto fijo de múltiples territorios (múltiples vasos), estuvo asociado a una alta tasa de eventos (13,6%) en los pacientes diabéticos⁶⁴.

Los EPM sensibilizados con adenosina también tienen valor pronóstico agregado sobre los datos pretest para la predicción de eventos cardíacos en diabéticos. Confirmando las observaciones de Giri y colaboradores, usando adenosina como agente de postestrés en el EPM⁶⁶, Berman y colaboradores demostraron que las mujeres diabéticas tienen un riesgo mayor de muerte cardíaca comparado con los pacientes no diabéticos. Además, las mujeres diabéticas duplican la tasa de mortalidad (3,3%) de los hombres diabéticos (1,6%) en estudios catalogados como discretamente anormales¹²⁹.

Existe gran interés en determinar si los diabéticos tipo II asintomáticos podrían beneficiarse de los EPM, ya que estos pacientes tienen una mayor probabilidad de desarrollar CI y presentan además riesgo aumentado de sufrir un IMA o angina inestable. Por lo tanto, se ha propuesto que el tamizaje en los pacientes diabéticos podría identificar a un subgrupo de isquemia silente que podría beneficiarse de una terapia médica más

agresiva o de un procedimiento de revascularización. De Lorenzo y colaboradores mostraron que los pacientes diabéticos asintomáticos presentaban un incremento significativo en la tasa de eventos cuando tenían defectos de perfusión en uno o más territorios coronarios, en comparación con pacientes diabéticos asintomáticos con EPM normal¹²⁹. Un estudio multicéntrico fue diseñado para determinar la prevalencia de EPM anormal en pacientes asintomáticos con diabetes tipo II. Un análisis preliminar de los primeros 357 pacientes enrolados indica que 22% tuvieron un estudio anormal, 19% con demostración de isquemia inducible¹³¹.

1.2f) Estudios de perfusión miocárdica en Cuba y particularmente en pacientes diabéticos

Los primeros estudios nacionales de Cardiología Nuclear se realizaron en el año 1983, en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Posteriormente, fueron iniciados en el Departamento de Medicina Nuclear del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) y en 1992 en el Centro de Investigaciones Clínicas (CIC)¹³².

En Cuba la Cardiología Nuclear se ha venido desarrollando con más fuerza en los últimos 5 años gracias al apoyo del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) que, mediante el proyecto de cooperación técnica CUB 6016: “Fortalecimiento de la Cardiología Nuclear en Cuba para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria”, con parte de financiamiento cubano y a la reconstrucción de los servicios de medicina nuclear de los Institutos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y de Nefrología. Estas acciones permitieron equipar totalmente ambos

servicios, lo que incluyó una cámara gamma SPECT de doble cabezal en cada uno, así como el resto del equipamiento necesario para un servicio de Medicina Nuclear¹³².

El autor realizó una búsqueda exhaustiva en estudios cubanos sobre la técnica de perfusión miocárdica para la detección de la CI en los diabéticos y encontró que en el estudio “Factores aterogénicos que justifican la tomografía sincronizada de perfusión miocárdica en diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular” un 43,1% de los pacientes que tuvieron glucemia mayor de 5,5 mmol/L mostraron una SPECT sincronizada positiva de isquemia miocárdica silente, los diabéticos tipo 2 con cifras de glucemia en ayunas por encima de 5,5 mmol/L tuvieron tres veces más SPECT gatillada positiva de isquemia que los pacientes cuyas cifras estaban por debajo de estos niveles, esto confirma la importancia que tiene el control glucémico en el paciente diabético tipo 2 para evitar complicaciones cardiovasculares. Un 42,9% de los pacientes diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular, con más de diez años de evolución de la enfermedad, tuvieron una SPECT gatillada positiva⁷².

En el estudio llamado “Utilidad de la tomografía computarizada de emisión de fotón único sincronizada con el ECG para la detección de isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2” los pacientes reunieron los criterios recomendados por la Asociación Americana de Diabetes para pesquisa de ECV. El 92,2% llevaba tratamiento con dieta o hipoglicemiantes orales, 51,9% tenía un tiempo de evolución de la diabetes superior a los 10 años. Contaban con FR como tabaquismo 33%, HTA 76,4%, sedentarismo 66%,

obesidad 34%, enfermedad vascular periférica 18,9%, APF de CI 38,7%, retinopatía 2,8% y nefropatía 1,8%⁷³.

Valdés, en el año 2011, realizó una investigación con el objetivo de determinar si la isquemia miocárdica puede evidenciarse por anomalías de la perfusión y de la función, detectadas por gammagrafía miocárdica en mujeres con angina típica, angiografía coronaria normal y disfunción endotelial. En dicho estudio, durante la gammagrafía fue aplicado un protocolo de estrés-reposo. Las pacientes fueron divididas en dos grupos, acorde a la presencia (grupo I) o ausencia (grupo II) de defectos de perfusión miocárdica. En este grupo I del estudio se identificó un 19 % de pacientes diabéticos y en el grupo II un 18 %⁷⁴.

En otro estudio dirigido a detectar la prevalencia de isquemia en los diabéticos con factores de riesgos coronarios, a través del EPM, así como a explorar la relación entre la isquemia silenciosa, la disfunción endotelial y el calcio coronario se demostró como único FR asociado significativamente con un EPM anormal fue la presencia de diabetes. Igualmente se evidenció que los defectos de perfusión reversibles y calcio coronario son más frecuentes en los diabéticos. La puntuación de calcio coronario, anormal vasodilatación dependiente del endotelio, y la relación colesterol total / HDL superior a 4, mostraron una asociación con alteraciones de la perfusión en los diabéticos asintomáticos⁷⁵.

La revisión de los publicados en Cuba sobre perfusión miocárdica confirma que la escasa o nula sintomatología impide un oportuno diagnóstico de la ECV en el paciente diabético. Además, que existe en la actualidad un gran,

pero todavía desconocido, número total de personas asintomáticas con aterosclerosis coronaria severa que sólo exhibe los cambios del segmento ST durante la actividad o que los resultados de los medios diagnósticos, como el ECG y la ergometría, son negativos, por lo que la SPECT tendría utilidad en la definición del diagnóstico.

1.3. Carencia que se quiere llenar con la investigación (Aportes)

El presente estudio ha permitido incrementar el conocimiento sobre la relación existente entre factores de riesgo cardiovascular, resultado de la SPECT y la aparición de eventos cardiovasculares en dos años de evolución en pacientes con dudas diagnósticas. Esto es de utilidad en el perfeccionamiento de las indicaciones de la SPECT en el país, así como para el diseño e implementación de futuras estrategias de intervención en este cuantioso grupo poblacional (adultos), con el objetivo de reducir la carga que estas afecciones suponen.

Se argumenta la necesidad de priorizar el subgrupo de pacientes diabéticos con dudas diagnósticas para realizar la SPECT, si estos presentan además dislipidemias y tabaquismo. En consecuencia, se puede contribuir a elevar la calidad de vida del paciente, beneficiando al mismo tiempo la economía.

Se contribuye a fundamentar que la relación costo beneficio de la SPECT es favorable pues el radiofármaco ^{99m}Tc -MIBI está disponible y con precios aceptables al ser de producción nacional.

II. CAPÍTULO: MATERIAL Y MÉTODOS

2do CAPÍTULO: MATERIAL Y MÉTODOS

En este capítulo se presentan los elementos metodológicos utilizados para dar salida a los objetivos propuestos. Se incluyen tipo de investigación, período y lugar donde se desarrolla la investigación, universo o muestra, la definición y operacionalización de las variables empleadas, las técnicas y los procedimientos utilizados para la realización de las tareas de investigación, los aspectos éticos y el procesamiento estadístico.

2.1- Tipo de investigación

Se realizó un estudio descriptivo de una cohorte retrospectiva.

2.2- Período y lugar donde se desarrolla la investigación

El trabajo se realizó en La Dirección de Investigaciones Clínicas del Centro de Isótopos de La Habana. El periodo de inclusión de los pacientes, abarcó desde el 2013 al 2015. Los pacientes fueron evaluados mediante una encuesta dos años después de la realizada la SPECT.

2.3- Universo o muestra

El universo de estudio estuvo constituido por los pacientes que se realizaron SPECT y con HC archivada. Para esto se establecieron como criterios del marco muestral:

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos.
- 2) Pacientes remitidos para la realización de EPM por dudas en el diagnóstico de CI¹³².

- ❖ Dolor típico con ergometría no concluyente o dolor atípico con ergometría positiva en el curso de la prueba de postestrés como parte del protocolo de la SPECT.
- ❖ Evaluación de dolor torácico con ECG normal o no interpretable.

3) Pacientes que consintieron en participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes sin teléfono para su localización.
- 2) Entrevista médica que no permitiese precisar la información sobre los eventos cardiovasculares en la evaluación.
- 3) Paciente con antecedentes de cardiopatía isquémica.

De manera que quedó como **muestra de estudio**, un total de **298 pacientes**.

La característica del contexto en que se lleva a cabo esta investigación condiciona las particularidades de los pacientes incluidos y las similitudes y diferencias de esta casuística con otras previamente estudiadas en el país y el exterior. El autor destaca esta característica pues no se trata de una investigación de base comunitaria con propósito de pesquisar, sino de indicaciones de la prueba sumadas a la accesibilidad a la misma.

La accesibilidad a la misma no solo depende de factores geográficos, sino de la estructura organizativa del sistema de atención médica y del nivel de gestión de los médicos de asistencia.

En resumen, la selección de pacientes realizada no persigue buscar validez externa de los resultados sino el análisis de las asociaciones entre las variables principales, a saber, la cualidad de ser diabético, la positividad de la prueba y la evolución tras realizada la prueba.

2.4- Operacionalización de las variables

2.4 a) Variables clínicas seleccionadas

Variables	Tipo	Definición operacional
Edad	Cuantitativa continua	Edad del paciente expresada en años cumplidos al momento de realizada la SPECT.
Sexo	Cualitativa nominal	Sexo del paciente según el fenotipo. Se clasificó en masculino y femenino.
HTA	Cualitativa nominal	Se consideró cuando en la HC o en la entrevista telefónica se refería que el paciente la padecía y tenía tratamiento antihipertensivo. Todo ajustado al período previo a la realización de la SPECT. Se clasificó en presente o ausente.
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Se consideró cuando se refería en la HC o en la entrevista telefónica que el paciente practicaba el hábito, excluyendo al que hiciera más de un año que no fumara. Todo ajustado al período previo a la realización de la SPECT. Se clasificó en presente o ausente.
Dislipidemia	Cualitativa nominal	Se consideró cuando en la HC o en la entrevista telefónica se recogió el antecedente, llevara o no tratamiento con hipolipemiantes, con constancia de los análisis de laboratorio que lo probaran: colesterol total $\geq 6,2$ mmol/l (hipercolesterolemia), triglicéridos $\geq 2,2$ mmol/l (hipertrigliceridemia) o cifras elevadas de ambos (dislipidemia mixta). Todo ajustado al período previo a la realización de la SPECT. Se clasificó en presente o ausente.
Obesidad	Cualitativa nominal	Según índice de masa corporal ($IMC > 30$ kg/m ²), calculado a partir de la talla (m) y el peso (Kg) referidos en la HC, que resulta de: $Peso/talla^2$. Se clasificó como: No obeso hasta 29,9; Obeso 30 y más
DM	Cualitativa nominal	Se consideró cuando en la HC o en la entrevista telefónica se refería que el paciente la padecía, llevara o no tratamiento con hipoglicemiantes orales, con constancia de los análisis de laboratorio que lo probaran: glicemia basal > 7 mmol/l o test de sobrecarga de glucosa $> 11,1$ mmol/l. Todo ajustado al período previo a la realización de la SPECT. Se clasificó en presente o ausente.
APF de CI	Cualitativa nominal	Se consideró cuando en la HC o en la entrevista telefónica se refería que el paciente antecedentes de CI en padres, hermanos y abuelos. Se clasificó en presente o ausente.
Sedentarismo	Cualitativa nominal	Se consideró cuando en la HC o en la entrevista telefónica se refería que el paciente era sedentario, no realizaba ejercicio físico y se infería a partir de su ocupación. Todo ajustado al período previo a la realización de la SPECT. Se clasificó en presente o ausente.
Manifestación clínica	Cualitativa nominal	Se consideró a partir de la HC. Todo ajustado al período previo a la realización de la SPECT. Se clasificó en: 1 Típico: cuando refiriese manifestaciones de dolor opresivo entre la mandíbula y el ombligo, con manifestaciones autonómicas, asociada o no al esfuerzo. 2 Atípico: cuando presentara manifestaciones diferentes a las típicas. 3 Asintomático: cuando no hubiese manifestaciones clínicas típicas ni atípicas.

HTA: Hipertensión arterial. **DM:** Diabetes mellitus. **APF:** Antecedente patológico familiar. **CI:** Cardiopatía isquémica.

HC: Historia clínica. **Kg:** Kilogramo. **M:** Metro. **ml:** Mililitro. **mmol/l:** Milimol por litro. **SPECT:** Tomografía

computarizada por emisión de fotón único.

2.4 b) Variables obtenidas de otros medios diagnósticos utilizados.

Variables	Tipo	Definición operacional
ECG	Cualitativa nominal	A partir de la HC del paciente donde se clasificó en ¹³³⁻¹³⁴ : 1 Positivo: Signos electrocardiográficos de CI (inversión de la onda T; desnivel del segmento ST ≥ 1 mm derivaciones no precordiales o ≥ 2 mm en las precordiales; presencia de onda Q). 2 Alteración inespecífica: otras alteraciones del ECG que no incluyan los considerados como positivos. 3 Negativo ausencia de alteraciones en el ECG basal.
Ergometría	Cualitativa nominal	A partir de la HC del paciente donde se clasificó en ¹³⁵⁻¹³⁶ : 1 Positivo: Criterio clínico (aparición de angina durante la realización del esfuerzo). Criterio electrocardiográfico (infradesnivel horizontal o descendente del segmento ST $\geq 0,1$ mV a los 0,8 segundos del punto J, durante el ejercicio). 2 Negativo La ausencia de cambios del ST durante el ejercicio que alcanzó como mínimo una frecuencia cardíaca del 85% respecto a la frecuencia cardíaca máxima teórica. 3 Dudoso Alteraciones del ECG (depresión del punto J con ST ascendente en ausencia de angina. Ausencia de cambios eléctricos sin alcanzar adecuada taquicardización. Aparición de arritmia durante el ejercicio).

ECG: Electrocardiograma. HC: Historia clínica.

2.4c) Variables obtenidas de la SPECT a partir de la base de datos computadorizada.^{54, 56-59, 114-123}

Variables	Tipo	Definición operacional
Resultado de la SPECT	Cualitativa nominal	Se consideró: SPECT positivo: 1. Defecto de captación segmentario o regional que abarcara al menos dos sectores por debajo del 70% del máximo nivel de captación en la imagen polar del VI. Los totalmente reversibles se consideraron patrones isquémicos, los parcialmente reversibles se interpretaron como áreas en las que coexiste tejido cicatrizal o como isquemias intensas. Los defectos con captaciones inferior al 30% o entre el 30-49% que no se modificaban con el reposo fueron considerados escaras (necróticos). 2. Alteraciones de la función ventricular asociados al defecto de perfusión. SPECT negativo: 1. Ausencia de defectos por debajo del 70%. Los defectos ligeros que no se modificaban con el reposo en región inferior y anterior fueron interpretados como atenuaciones, siempre que el engrosamiento parietal y el movimiento fueran normales. 2. Ausencia de alteraciones de la función ventricular asociados al defecto de perfusión.

Intensidad de la lesión	Cualitativa ordinal	Se consideró una gradación de intensidad de los defectos en 5 grados: 0, normal; 1, hipocaptación ligera; 2, hipocaptación moderada; 3, hipocaptación intensa, y 4, ausencia de captación, donde la captación es igual a la actividad de fondo.
Localización de la lesión	Cualitativa nominal	Se consideró la región del miocardio del VI afectada.
SSS	Cuantitativa discreta	Según el modelo de 17 segmentos del VI para análisis de la SPECT de perfusión miocárdica: tres cortes de eje menor desde apex a base, y corte de eje mayor vertical. A cada segmento se aplica un sistema de 5 puntos, asignándose los siguientes valores de acuerdo a la captación del trazador: 0: normal; 1: leve hipocaptación, no claramente anormal; 2: moderada hipocaptación, definitivamente anormal; 3: severa hipocaptación, y 4: ausencia completa de captación. Esta puntuación es aplicada al estudio de postestrés obteniéndose mediante la suma de puntos de los segmentos patológicos una puntuación total para el postestrés.
SRS	Cuantitativa discreta	Según el modelo de 17 segmentos del VI para análisis de la SPECT de perfusión miocárdica: tres cortes de eje menor desde apex a base, y corte de eje mayor vertical. A cada segmento se aplica un sistema de 5 puntos, asignándose los siguientes valores de acuerdo a la captación del trazador: 0: normal; 1: leve hipocaptación, no claramente anormal; 2: moderada hipocaptación, definitivamente anormal; 3: severa hipocaptación, y 4: ausencia completa de captación. Esta puntuación es aplicada al estudio de reposo obteniéndose mediante la suma de puntos de los segmentos patológicos una puntuación total para el reposo.
SDS	Cuantitativa discreta	Se obtiene a partir de la resta de la puntuación entre el SSS y el SRS, llamada puntuación diferencial sumada que constituye una medida de la reversibilidad del defecto.
Nº de defecto	Cuantitativa discreta	Según el número de áreas con defecto isquémico en el mapa polar.
Talla de defecto	Cuantitativa discreta	Según el número de áreas con defecto isquémico en el mapa polar expresadas en porcentaje.
DIT	Cuantitativa continua	El incremento de tamaño del VI en la sístole respecto a su disminución esperada en la diástole. Esto es usualmente cuantificado mediante un índice que relaciona el tamaño ventricular (área de la cavidad ventricular en los cortes tomográficos) postestrés comparado con la del reposo.
FEpostestrés	Cuantitativa continua	Este valor mide en porcentaje la disminución del volumen del VI en sístole, con respecto a la diástolepostestrés.
FE en reposo	Cuantitativa continua	Este valor mide en porcentaje la disminución del volumen del VI en sístole, con respecto a la diástole en reposo.
IP/C	Cuantitativa continua	El IP/C se obtiene como la proporción entre la captación pulmonar y cardíaca, en cuentas medias/píxel.

DIT: Dilatación isquémica transitoria. **FE:** Fracción de eyección. **IP/C:** Índice pulmón/corazón. **Nº:** Número. **SDS:**

Diferencia entre SSS y SRS. **SPECT:** Tomografía computarizada por emisión de fotón único. **SRS:** Suma de puntuación del defecto en reposo. **SSS:** Suma de puntuación del defecto postestrés. **VI:** Ventrículo izquierdo.

2.5-Métodos de recolección y procesamiento de la información

2.5.1 Aspectos generales.

Primeramente, se realizaron las coordinaciones necesarias en la Institución a través de la tutora de la investigación, explicándole a los directivos, personal médico y de enfermería los objetivos trazados y procedimientos a efectuar.

La investigación requirió la participación conjunta del doctorando (investigador principal), tres especialistas de medicina nuclear (uno de ellos la tutora de la investigación) y una enfermera para recolección de todas las historias necesarias.

Se identificaron los casos a incluir a partir de la base de datos de resultados de SPECT donde aparecen los números de HC, Los datos clínicos fueron obtenidos por el investigador principal a partir de las HC. Estos incluyeron los datos generales de pacientes, edad, sexo y número telefónico, así como todas las variables previstas y presentadas en el cuadro para definición de variables. Los mismos fueron recogidos en el modelo de recolección del dato primario (MRDP) diseñado por la Dirección de Investigaciones Clínicas del Centro de Isótopos de La Habana (Anexo 1).

Algunos datos clínicos se corroboraron durante la entrevista telefónica, tal y como se muestra en el cuadro de definición de variables.

Tres investigadores reevaluaron en cada paciente el ECG basal, la prueba de esfuerzo y la SPECT de perfusión miocárdica. Se procesaron e informaron las imágenes archivadas por los mismos tres investigadores por separado y se llegó a consenso, con el fin de eliminar sesgos en la investigación y con fines formativos para el investigador principal.

Los parámetros de la perfusión miocárdica se obtuvieron a partir de la base de datos de la Dirección de Investigaciones Clínicas del Centro de Isótopos de La Habana, donde se recopilaron. Se emitió el informe detallado con todas las variables cualitativas, semicuantitativas y cuantitativas como se muestra en el cuadro de definición de variables, según protocolo de trabajo con la SPECT (Anexo 2).

2.5.2 Evolución en dos años tras realizada la SPECT:

Entre los meses de julio de 2015 y julio de 2017 el investigador principal realizó llamadas telefónicas con dos propósitos fundamentales:

- 1) Conocer sobre la aparición durante el periodo de evolución cualquiera de los cuatro eventos siguientes: la muerte de origen cardíaco, IMA no fatal, angina de pecho inestable, revascularización tardía.
- 2) Verificar datos clínicos, según se precisa en el cuadro de la definición de variables.

Para ello se utilizó una guía de entrevista:

1. Se le realiza llamada al paciente al número telefónico presente en la HC.
2. Se solicita la asistencia del paciente y al mismo se le explica el propósito de la entrevista telefónica, la importancia de la investigación, que no se trata de realizar ningún estudio invasivo, sino solo de que es necesario colabore durante unos minutos. En caso de que el paciente consintiese a participar, (Anexo 3) se procedió a recoger los datos presentes en la encuesta con precisiones de comprobación.

3. En caso de fallecimiento del paciente se le solicita al interlocutor la información necesaria.
4. Se precisa la fecha de realización de la SPECT con vistas a valorar el estado y confiabilidad de la respuesta del interlocutor.
5. Se indaga sobre los eventos cardiovasculares, la fecha de ocurrencia en relación con la fecha de realización de la SPECT y la constancia de evidencias de la naturaleza del evento referido.
6. Si refiere fallecimiento se indaga sobre el diagnóstico del médico que llenó el certificado de defunción. En caso de necesidad se solicita al familiar una breve descripción de lo sucedido alrededor del fallecimiento. Si con esa formulación general no fuese suficiente se le solicita nos mencione que síntomas presentó al paciente. ¿Cuándo falleció su familiar? ¿De qué problema falleció su familiar? ¿Puede describir lo ocurrido el día del fallecimiento?
7. Si refiere infarto cardiaco, se indaga sobre duración del dolor, una descripción breve del cuadro que presentó, qué tiempo permaneció ingresado, que le comunicaron los médicos durante el ingreso, qué tratamiento recibió al alta hospitalaria y con qué frecuencia lo consultaron. ¿En los dos años que siguieron a la realización de esa prueba presentó usted ingreso por infarto cardiaco? En caso de respuesta positiva se pregunta ¿Puede describir lo ocurrido? ¿Qué tiempo permaneció ingresado? ¿Qué le hicieron durante el ingreso? ¿Qué diagnóstico le dieron al final del ingreso? ¿Con cuál tratamiento fue dado de alta del hospital? ¿Con qué frecuencia lo consultaron luego de que fue dado de alta del hospital?

8. Si refiere angina de pecho inestable se indaga sobre duración del dolor, localización, irradiación, forma de alivio, nivel de esfuerzo físico desencadenante y conducta médica seguida durante el ingreso, seguimiento en consulta o ambos. ¿En los dos años que siguieron a la realización de esa prueba presentó usted angina inestable de pecho? En caso de respuesta positiva se pregunta ¿Puede describir lo ocurrido? ¿Qué tiempo permaneció ingresado? ¿Qué le hicieron durante el ingreso? ¿Qué diagnóstico le dieron al final del ingreso? ¿Con cuál tratamiento fue dado de alta del hospital? ¿Con qué frecuencia lo consultaron luego de que fue dado de alta del hospital?

9. Si refiere revascularización se indaga sobre lugar en que le fue realizada si fue por angioplastia con colocación de stent o por cirugía a tórax abierto. ¿En los dos años que siguieron a la realización de esa prueba se le realizó alguna cirugía de revascularización coronaria, es decir, le operaron el pecho y le colocaron una vena en el corazón? ¿Esa operación le fue realizada después de tres meses de la SPECT? ¿De qué zona le extrajeron el vaso para ponerle en el corazón? ¿Se le colocó un muelle o *stent* en la coronaria?

10. Finalmente se agradece la colaboración del paciente.

2.5.3 Procesamiento estadístico

Estadística descriptiva: para variables cuantitativas se calcularon media y desviación estándar. Para las variables cualitativas y las discretizadas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas.

Estadística analítica: Se utilizó la prueba de chi cuadrado con vistas a valorar asociaciones entre variables y si existían distribuciones al azar de las frecuencias observadas.

La prueba t de *student* para valorar diferencias entre medias de variables continuas entre diabéticos y no diabéticos y en los resultados de parámetros cuantitativos de la SPECT.

Se calculó la razón de riesgo con intervalo de confianza para el 95% en la valoración de la importancia clínica de predicciones.

Se calculó la sensibilidad y especificidad del ECG en reposo y la prueba ergométrica tomando como patrón de oro la SPECT.

Se emplearon cálculos de áreas bajo las ROC con vistas a establecer un orden entre variables predictores en la predicción de eventos cardiovasculares en dos años de evolución.

Se construyeron árboles de clasificación para elaborar algoritmos con determinadas variables de interés para el investigador en la conformación de subgrupos de riesgo de eventos cardiovasculares en dos años de evolución.

Los datos se introdujeron en una base de datos en Excel y se procesaron con el paquete estadístico SPSS versión 20.

2.6- Aspectos éticos

Desde el punto de vista ético esta investigación responde a un problema de salud y de la práctica profesional que requiere solución en el país. Se basa en aprovechar esta tecnología diagnóstica en la atención médica de un grupo de enfermos en los que se supone exista una relación costo-efectividad superior.

El proyecto de investigación fue aprobado por el consejo científico del CIRAH con valoraciones de los aspectos éticos.

Se mantuvo el anonimato de cada enfermo y la información solo se utilizó en la elaboración de informes científicos, sin referencias a datos de identificación personal.

A los pacientes y familiares implicados en la evolución se les solicitó su conformidad para participar en la investigación mediante información oral acerca de los propósitos del estudio y el valor social de los resultados esperados.

La utilización de la SPECT antes de la coronariografía permite precisar la viabilidad miocárdica y la necesidad de esta última con fines de tratamiento. Lo que resulta importante en una prueba que puede implicar complicaciones y costos superiores.

2.7- Limitaciones del estudio

Como limitaciones de esta investigación están las derivadas del carácter retrospectivo de la obtención de información, lo que condujo a desechar un grupo de enfermos y no poder precisar la temporalidad de aparición de eventos cardiovasculares. Por otro lado, se trabajó con el diagnóstico de diabetes referido por pacientes bajo tratamiento, pero en el grupo de no diabéticos es posible que existan algunos casos con diabetes no diagnosticada. Muchas variables de riesgo son categorizadas como presente o ausentes, sin análisis cuantitativo de cifras que reflejen su severidad. La entrevista telefónica, aunque es de muy frecuente utilización en este tipo de investigaciones, se le reconocen limitaciones.

III. CAPÍTULO: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3ro CAPÍTULO: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3. Discusión de los resultados

3.1 Características generales de las series de casos diabéticos y no diabéticos.

Fueron evaluados un total de 298 individuos, remitidos al departamento de medicina nuclear, con indicación médica para la realización de EPM con fines diagnósticos.

La tabla 3.1 muestra las características generales de las dos series de casos y vale destacar algunas diferencias que pueden influir en la relación entre las variables principales de la investigación.

Tabla 3.1 Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en las series de casos diabéticos y no diabéticos

Variable	Diabéticos		p*
	Si 153(%)	No145 (%)	
Edad media	58,34	52,63	0,000
Sexo masculino	95 (62,1)	53 (36,6)	0,000
Obesos	120 (78,4)	97(66,9)	0,105
HTA	108 (70,6)	56 (38,6)	0,000
Sedentarismo	104 (68)	84 (57,9)	0,073
Fumadores	69(51,6)	66 (45,5)	0,291
Dislipidemia	95 (62,1)	48 (33,1)	0,000
APF de CI	76 (49,7)	53 (36,6)	0,022

APF: Antecedente patológico familiar. CI: Cardiopatía isquémica. HTA: Hipertensión arterial.

Es evidente que a la condición de diabético se suman otras características que empeoran su situación de riesgo respecto a los casos no diabéticos, como son la edad, el sexo masculino, la HTA, la dislipidemia y los APF de CI. Los fundamentos biológicos de estas asociaciones se abordan a continuación para cada una de las variables mencionadas.

- **La edad**

Los pacientes diabéticos superan en edad promedio a los no diabéticos en aproximadamente 6 años. Hay de este hallazgo dos aspectos interesantes. El primero es una aparente contradicción, dada porque se espera que los pacientes diabéticos debutan antes con problemas vasculares, especialmente coronarios. Pero ello solo se espera si la muestra fuese comunitaria.

El segundo aspecto es que al ser la aterosclerosis coronaria una enfermedad que refleja daños que se acumulan con los años, esta diferencia en edad coloca a la serie de casos diabéticos en riesgo de más eventos coronarios por varias razones.

En primer lugar, porque la aterosclerosis es una enfermedad que progresa incluso en personas que no tienen los factores de riesgo conocidos¹³⁷⁻¹³⁸.

Por otro lado, las investigaciones epidemiológicas sobre diabetes, indican que es una entidad que después de los 50 años suelen estar asociada a enfermedad arterial coronaria¹³⁹⁻¹⁴⁴. En el caso de la población general la CI incrementa su incidencia y prevalencia con la edad¹⁴⁶.

- **El sexo masculino**

Es conocido que los hombres tienen mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria antes de los 50 años, entre otros factores por la protección estrogénica de las mujeres menstruantes. Luego de los 50 años la prevalencia de coronariopatía tiende a ser más equilibrada entre ambos sexos¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. La pérdida de los estrógenos naturales luego de la menopausia afecta la preservación de la dilatación dependiente de endotelio mediada por el óxido nítrico. En la mujer posmenopáusica puede empeorar la disfunción

endotelial que ya existe en la diabetes, además de que puede existir un peor perfil lipídico y mayor incidencia de HTA¹⁴⁷.

Al igual que pasa con la edad, la serie de casos con diabetes tiene más riesgo por haber más hombre que mujeres.

- **La obesidad.**

La obesidad es un problema de salud en el mundo y Cuba de carácter creciente y se reconoce como uno de los factores más importantes en el incremento de la incidencia de la diabetes¹⁴⁹⁻¹⁵².

Aunque no hubo diferencia en el plano estadístico es evidente que la tendencia es a mayor peso corporal entre los diabéticos.

En estudios de base comunitaria se ha visto que en la medida que se incrementa el peso corporal es más frecuente la asociación de diabetes y prediabetes y por tanto el riesgo de EC¹⁵³⁻¹⁵⁵.

Existe un efecto sinérgico en cuanto al riesgo de CI entre el sobre peso u obesidad con la diabetes, pues es frecuente que el diabético obeso tenga además HTA¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ tal como se observa en la tabla 1.

- **La hipertensión arterial.**

La asociación de diabetes e HTA ha sido muy estudiada desde el plano de la epidemiología y se ha llegado a conformar un síndrome que parte de las relaciones etiopatogénicas entre ambas y se denomina síndrome metabólico. La relación entre estas entidades es bidireccional. La resistencia a la insulina genera hiperinsulinemia que depara incrementos de la tensión arterial y la aparición de HTA es también una condición de riesgo para el debut de prediabetes y diabetes¹⁶⁰⁻¹⁶⁴.

- **La dislipemia.**

El término dislipemia se refiere a trastornos de los niveles de lípidos en sangre, pero aquí se utiliza en referencia solo a la presencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambas. De ellas la primera es el principal FR coronario y por tanto el principal objeto de atención médica con fines preventivos. En los enfermos de diabetes son frecuentes algunas variantes de hiperlipoproteinemias fundamentalmente el tipo IV que suele responder al aumento de la producción de VLDL tras el arribo incrementado de ácidos grasos derivados del tejido graso abdominal visceral por la resistencia a la insulina de esos adipocitos¹⁶⁵⁻¹⁷⁵.

- **Antecedentes Patológicos Familiares de Cardiopatía isquémica.**

Tanto la CI como la diabetes tienen factores genéticos y ambientales que interaccionan entre sí. Por ello es un FR heterogéneo, pero importante ya que las familias no solo comparten estructura genética sino estilos de vida que se transmiten de una generación a sus descendientes. La predisposición genética a padecer CI en el caso del diabético se incrementa al sumarse la propia de esta última entidad¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

Aunque no hubo diferencia estadística en cuanto a frecuencia de obesidad, sedentarismo y hábito de fumar se toman en cuenta como factores de riesgo, pues la relación de los mismos con el riesgo cardiovascular varía entre diabético y no diabético. De cualquier forma, las diferencias estadísticas según el valor p dependen en gran medida del tamaño muestral¹⁷⁹.

Sin pretender hacer inferencias estadísticas a la población general en términos cuantitativos precisos, pues la inclusión de pacientes en esta

investigación se basó en criterios de inclusión y exclusión y no se trata de un estudio de base comunitaria, el autor considera que en términos cualitativos las diferencias entre estas series de casos son paralelas a las que ofrecería un estudio con los requisitos señalados. Los diabéticos de esta serie tienen mayor riesgo no solo por ser diabéticos sino por el resto de los factores señalados.

3.2 Manifestaciones clínicas, electrocardiográficas, ergométricas y de SPECT.

3.2.1 Manifestaciones clínicas cardiovasculares.

Las manifestaciones clínicas atípicas fueron la forma más frecuente de presentación de la enfermedad CI a evaluar por los EPM. 118 pacientes (39,9%) expresaron dolor atípico u otras molestias y 99 casos (33,2%) no manifestaban síntomas cardiovasculares (asintomáticos) en el momento de realizarse el estudio de perfusión (Tabla 3.2).

Tabla 3.2 Frecuencias de la tipicidad de las manifestaciones clínicas en los pacientes remitidos al EPM

Tipicidad de las manifestaciones clínicas	N	%
Típicas	81	27,2
Atípicas	118	39,6
Asintomáticas	99	33,2
Total	298	100

Estos resultados tienen estrecha relación con las indicaciones de los EPM^{132,180}.

En la literatura médica sobre SPECT los pacientes con dudas diagnósticas son los que más se benefician con estas pruebas⁵⁶⁻⁵⁹. En el caso de los enfermos con cuadro clínico típico la duda diagnóstica se derivó de que el

ECG y la prueba ergométrica no fueron definitorias para sus médicos de asistencia.

3.2.2 Resultados de los medios diagnósticos empleados en el estudio.

➤ Electrocardiograma basal.

Los hallazgos típicos del ECG basal durante el primer día del protocolo de la SPECT como onda Q de necrosis y alteraciones francas del ST – T, solo los presentaron un 11,8% de los pacientes. (Tabla 3.3).

Tabla 3.3 Distribución de pacientes según resultados del ECG basal

Resultado de ECG basal	N	%
Negativo	147	49,3
Dudoso	116	38,9
Positivo	35	11,8
Total	298	100

ECG: Electrocardiograma

El valor del ECG en el diagnóstico de CI tiene alcance limitado pues depende de factores como la extensión de la isquemia y la necrosis en el grosor del miocardio y en extensión de área en la pared¹³³⁻¹³⁴. También alteraciones previas como los bloqueos de rama izquierda pueden dificultar, no siempre impedir, su contribución al diagnóstico¹⁸¹.

➤ la ergometría

La ergometría mostró 47 pacientes que durante el primer día del protocolo de la SPECT mostraron resultados positivos de ECG, 15,8% de la población estudiada (Tabla 3.4).

Tabla 3.4 Distribución de pacientes según resultados de la prueba ergométrica

Resultado de la prueba ergométrica	N	%
Negativo	152	51,0
Dudoso	99	33,2
Positivo	47	15,8

Total	298	100
--------------	-----	-----

Ese 15,8% al que se le realizó prueba ergométrica quedó incluido en la investigación pues la SPECT se completaba ya que el radiofármaco se inyecta antes del ejercicio.

➤ **Tomografía de Emisión de fotón único de perfusión miocárdica.**

Los resultados de la SPECT de perfusión miocárdica demostraron 127 casos positivos de CI, 42,6% de la población evaluada. (Tabla 3.5).

Tabla 3.5. Distribución de pacientes según resultados de la SPECT de perfusión miocárdica

Resultado de la SPECT de perfusión miocárdica	N	%
Negativo	171	57,4
Positivo	127	42,6
Total	298	100

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

La positividad de la SPECT fue más alta que la del ECG basal y la ergometría lo que es clara evidencia de que se esclarecieron dudas diagnósticas, aspecto que se analizará con más profundidad más adelante.

La sensibilidad de la SPECT para identificar zonas isquémicas depende de varios factores. Por un lado, de la capacidad del observador para identificar e interpretar las imágenes, para distinguir los falsos positivos debidos a artefactos durante la adquisición o el procesamiento de los datos. La interpretación de las imágenes en esta investigación fue realizada por la misma observadora, quien tiene 15 años de experiencia en esta tarea. Además de que se aplica un *software* que permiten informes cualicuantitativos o los denominados mapas polares, mediante el método CEQUAL (*Cedars and Emory quantitative analysis*) lo que facilita el trabajo del observador quien debe revisar cada dato con profundidad^{114-116,122}.

También influyen el nivel de ejercicio físico (o el efecto de los fármacos si se utilizasen), elementos que se controlan mediante el cumplimiento rigurosos del protocolo de la prueba. (Anexo 2)

Al igual que con el ECG en reposo, en la SPECT pueden no aparecer las isquemias coronarias menos severas y por ello se realiza la prueba estimulada por el esfuerzo para ponerla en evidencia dada la disminución de la reserva coronaria en el paciente isquémico.

La sensibilidad de la SPECT en el diagnóstico de isquemia coronaria varía entre 82 y 94% y la especificidad entre 66 y 96,4%¹⁸²⁻¹⁸⁶.

En el caso de pacientes con enfermedad de múltiples vasos existe la posibilidad de falsos negativos o de subestimar su magnitud, por las dificultades en comparar una zona isquémica con otra normal que sirva de referencia, fenómeno conocido como isquemia balanceada, el cual no es relevante en nuestra casuística¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Otra situación que exige análisis particular al informar estas pruebas es según Ponce la posibilidad de resultados engañosos de la gammagrafía de miocardio en pacientes con bloqueo completo de rama izquierda empleando Tc99m como radiofármaco y utilizando como estrés el esfuerzo físico, en los que se puede dar un falso positivo de isquemia miocárdica y la hipoperfusión miocárdica septal reversible, sin embargo, es un fenómeno poco reportado en los estudios de dichos pacientes. Existen 3 causas probables que justifican la hipocaptación septal reversible en la gammagrafía de perfusión miocárdica con ejercicio físico, entre ellas se encuentra el asincronismo en la contracción, autorregulación normal del flujo coronario en respuesta a la

pobre demanda de oxígeno septal durante el ejercicio y también la isquemia miocárdica, pero que no están demostradas¹⁹⁰.

Técnicas como la SPECT son instrumentos diagnósticos útiles para la CI en las mujeres, pero brindan problemas de interpretación importantes que pueden generar falsos positivos debido a que las mujeres tienen corazones más pequeños, que pesan un promedio 7g menos que los de los hombres, lo que ocasiona que los defectos pequeños de captación del radiofármaco estén en el límite inferior de resolución del detector. Otro problema son los defectos de atenuación en los segmentos anterior e inferior debidos a atenuación mamaria (en la mujer) o diafragmática, respectivamente. Estas limitaciones se ven aminoradas en las mujeres de nuestra serie con el empleo de tecnecio-99m que se asocia con menor atenuación que si emplea el talio-201^{56,58-59}.

Para definir un estudio SPECT gatillada normal en esta serie se tomaron los criterios prevalecientes en la literatura que en esencia se basan en un análisis integral, que no solo involucra parámetros de perfusión, sino también elementos como:

- Función sistólica regional y global post esfuerzo (en reposo es opcional).
- Volúmenes ventriculares pequeños o normales (cuantificados o visualizados) en reposo.
- Ausencia de marcadores de riesgo: DIT, captación pulmonar.
- Geometría ventricular normal y contractilidad normal de reposo y ante el esfuerzo.

•Respuestas clínica, hemodinámica y electrocardiográfica al esfuerzo normales.

Si un test de perfusión gatillado cumple estos criterios, se considera definitivamente normal, con una predicción pronóstica excelente de menos de 0,5% de tasa eventos duros: muerte cardiaca o IMA^{54, 56-59}.

La tabla 3.6 muestra los resultados de la media de los principales parámetros cuantitativos determinados mediante la SPECT, comparando los grupos con SPECT positiva y SPECT negativa. En el grupo de pacientes con SPECT positivo, los valores de SSS, SRS y SDS fueron superiores, la FE postestrés y reposo mostraron valores inferiores, existió mayor valor en el IP/C y la DIT. En la mayoría de los parámetros la diferencia fue significativa ($p < 0,02$), con excepción de los valores de FE en reposo ($p = 0,756$).

Tabla 3.6 Valores promedios de los principales parámetros cuantitativos de la SPECT de perfusión miocárdica según el resultado

Parámetros Cuantitativos	Resultados de la SPECT (media)		p
	Positivo	Negativo	
SSS	8,83	0,33	,000
SRS	3,64	0,33	,000
SDS	5,20	0,01	,000
FE postestrés(%)	53,97	68,93	,021
FE en reposo (%)	58,15	67,71	,756
IP/C	0,36	0,29	,036
DIT	1,08	0,94	,000

FE: Fracción de eyección. **IP/C:** Índice pulmón/corazón. **SDS:** Diferencia entre SSS y SRS. **SPECT:** Tomografía computarizada por emisión de fotón único. **SRS:** Suma de puntuación del defecto en reposo. **SSS:** Suma de puntuación del defecto postestrés. **DIT:** Dilatación isquémica transitoria.

Los resultados anteriores llevan al autor a afirmar que todos los parámetros analizados permiten discriminar en cuanto a positividad o negatividad de la SPECT, excepto FE en reposo dado el alto porcentaje de casos con

isquemia ligera. Este resultado informa sobre la validez de los resultados de cada parámetro que se ofrecen cuantificados.

Según Gutiérrez y colaboradores los parámetros de la SPECT gatillada constituyen el procedimiento diagnóstico con valor pronóstico más utilizado en la toma de decisiones ante sospecha o diagnóstico de EC. La descripción de sus resultados al cuantificar la perfusión y función VI medidas por SPECT gatillada reflejan mayor calidad del reporte del resultado. Estos autores se plantearon evaluar la evolución cardiovascular en pacientes sometidos a SPECT gatillada con informe cuantitativo de la perfusión y la función de VI. Para ello dieron seguimiento por dos años a los pacientes tomando como puntos de corte la muerte cardíaca, la internación por evento cardiovascular o necesidad de revascularización. Demostraron la validez pronóstica de establecer grupos de riesgo al cuantificar los parámetros de la perfusión y el deterioro de la función del VI que caían durante el estrés¹²⁷.

Según los resultados obtenidos mediante la SPECT de perfusión miocárdica, las regiones más afectadas del VI fueron la inferior-septal (20,4% del total de casos con estudios de SPECT positivos), ver tabla 3.7.

Tabla 3.7 Localizaciones más frecuentes de la lesión isquémica detectada por la SPECT de perfusión miocárdica

Localización de la lesión	N	%
Inferior-Septal	26	20,4
Apical-Inferior	25	19,6
Inferior-Lateral	13	10,2

La visualización de las imágenes de las distintas cavidades cardíacas depende del grosor de las mismas, por lo que las zonas más explorables son las diferentes áreas del VI. El ventrículo derecho ofrece imágenes poco fiables y las aurículas no se identifican por la SPECT.

Las topografías de déficits de perfusión (Anexo 4) permiten corroborar que son pacientes sin enfermedad de tres vasos lo que caracteriza esta población en estudio y disminuye de forma relevante la posibilidad de falsos negativos por isquemia balanceada.

El 66,9% de los casos con SPECT positiva tuvieron isquemia ligera, 33,1% isquemias moderada, severa y necrosis (Tabla 3.8).

Tabla 3.8 Distribución de resultados según la intensidad de la lesión detectada en los estudios de SPECT de perfusión miocárdica.

Intensidad de la lesión	N	%
Isquemia ligera	85	66,9
Isquemia moderada	13	10,3
Isquemia severa	21	16,5
Necrosis	8	6,3
Total	127	100

La posibilidad de definir la intensidad de la isquemia es otro elemento importante pues impacta las decisiones clínicas, tal como se muestra más adelante en la figura 3.7. El mayor porcentaje de enfermos con isquemia ligera se corresponde con que la indicación de la prueba se realizó en casos con dudas de diagnóstico, en particular con manifestaciones atípicas y asintomáticos que en conjunto constituyeron el 72,8% (Tabla 3.2) de los enfermos; con ECG dudosos o negativos que aportaron el 88,5% (Tabla 3.11.1) y con prueba ergométrica negativa o dudosa como ocurrió en el 84,2% (Tabla 3.12.1).

El EPM es una valoración de carácter funcional, ya que la fijación del radiotrazador al miocardio depende del flujo sanguíneo regional y de la integridad celular. Ello permite detectar defectos de perfusión o isquemia provocada por la disminución del aporte sanguíneo en un determinado

territorio correspondiente a un vaso estenótico inducido por el esfuerzo o la sobrecarga farmacológica, pero también zonas de necrosis, lo que resulta de valor al establecer la presencia de CI sin que necesariamente coincidan en ese momento la isquemia y la necrosis. En este sentido la SPECT aporta información sobre la viabilidad miocárdica, pues permite observar en determinados casos, la perfusión en áreas de miocardio viable que, aunque correspondan a un vaso que puede estar totalmente ocluido, pueden haber estado recibiendo su perfusión y manteniendo su integridad celular a través de circulación colateral desarrollada en el transcurso del tiempo, lo que constituye parte del fundamento de los estudios de viabilidad.

La información obtenida por SPECT en términos de intensidad de lesión miocárdica y la viabilidad supera en ese sentido otras investigaciones diagnósticas como el score de calcio y la coronariografía. Es posible tener la SPECT que muestre isquemias ligera, moderada, severa o incluso necrosis con coronariografía normal ya que aporta una evaluación funcional que comprende el árbol coronario completo mientras que la angiografía es un estudio anatómico cuya mejor información es sobre las arterias epicárdicas. Existen causas de isquemia sin lesión epicárdica, entre ellas: consumo de cocaína, lesiones de la microcirculación en pacientes diabéticos o con enfermedades del colágeno. Estas situaciones clínicas ocasionan perfusiones positivas sin lesiones epicárdicas que obligan a contar el resultado de la perfusión miocárdica para identificar sujetos que realmente tienen riesgo coronario secundario a la enfermedad de base⁷³.

La comparación cruzada entre la condición de diabetes y los resultados de la SPECT de perfusión miocárdica, se puede observar en la tabla 3.9.1. El 60,8% de los pacientes diabéticos mostraron una SPECT positivo de CI, un porcentaje relevantemente más alto que en los pacientes no diabéticos ($p=0,000$).

Tabla 3.9.1 Comparación de los resultados de la SPECT de perfusión miocárdica entre pacientes diabéticos y no diabéticos

DM		Resultados de la SPECT		
		Negativa	Positiva	Total
Si	N	60	93	153
	%	39,2	60,8	100
No	N	111	34	145
	%	76,6	23,4	100
Total	N	171	127	298
	%	57,4	42,6	100

DM: Diabetes mellitus. SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único.

Los pacientes diabéticos tuvieron un incremento relevante y significativo del riesgo estimado, ver tabla 3.9.2. El riesgo de SPECT positiva fue 2,5 veces mayor en los pacientes diabéticos.

Tabla 3.9. 2 Estimación del riesgo relativo de tener resultado positivo de la SPECT de perfusión miocárdica según la presencia de diabetes

Riesgo Relativo estimado Diabetes Si/No	Intervalo de confianza al 95%		
	Valor	Inferior	Superior
Para la SPECT positivo	2,592	1,882	3,572
Casos totales	298		

Se reconoce que la condición de ser diabético implica mayor riesgo coronario y por tanto mayor frecuencia de pruebas que ponen en evidencia la isquemia respecto a sus pares no diabéticos¹⁹¹. Esa mayor posibilidad de EPM positivos se debe a que el mecanismo de afectación por la diabetes no depende solamente del daño por aterosclerosis de las arterias epicárdicas,

sino además por los trastornos en la respuesta vasodilatadora al esfuerzo, los trastornos autonómicos y la miocardiopatía hipertensiva asociada, todos ellos fenómenos mucho menos frecuentes en población no diabética.

Una investigación que apoya el criterio antes mencionado es la de Assante y colaboradores que estudiaron 672 pacientes con sospecha clínica de CI y prueba de perfusión coronaria normal medida por Rb-PET-CT con estrés, con el propósito de evaluar la relación entre la magnitud del daño coronario y la función vascular en diabéticos y no diabéticos. Primero compararon la serie de casos con diabetes con la de no diabéticos y encontraron que el puntaje de calcio era mayor en los primeros y la reserva de flujo coronario era menor. Luego distribuyeron ambas series en cuartiles de los puntajes de calcio con vistas a compararlas por pareo. Así comprobaron que al incrementar el cuartil de puntaje de calcio disminuía la reserva de flujo tanto en diabéticos como no diabéticos, pero la curva era más inclinada en los diabéticos. Además, se demostró que el ser diabéticos tiene mayor influencia en la reserva de flujo coronario que el puntaje de calcio¹⁹¹.

En opinión del autor son resultados coherentes con los de esta investigación en el sentido de que aun siendo muchos de estos pacientes casos con dudas diagnósticas de isquemia coronaria, en la investigación de Assante se confirma el efecto importante de la diabetes tanto en el daño estructural aterosclerótico fundamentalmente epicárdico, medido por el puntaje de calcio, como el daño funcional hemodinámico valorado al medir la reserva de flujo por los EPM.

En conclusión, el riesgo 2,5 veces mayor de tener una prueba de perfusión positiva se debe a que en el diabético entran en juego varios mecanismos, además de la aterosclerosis coronaria.

La tabla 3.10 compara los resultados de la media de los principales parámetros cuantitativos determinados mediante la SPECT, en los grupos de pacientes diabéticos y no diabéticos. En el grupo de pacientes con DM, los valores de SSS, SRS y SDS fueron superiores, la FE postestrés y reposo mostraron valores inferiores, existió mayor valor en el IP/C y la DIT. En la mayoría de los parámetros la diferencia fue significativa, con excepción de los valores de FE en reposo ($p=0,170$).

Tabla 3.10. Valores promedios de los principales parámetros cuantitativos de la SPECT de perfusión miocárdica según la presencia de diabetes

Parámetros Cuantitativos	Diabetes mellitus (medias)		p
	SI	NO	
SSS	5,99	1,81	0,000
SRS	2,79	0,63	0,000
SDS	3,20	1,18	0,000
FE postestrés(%)	55,49	68,33	0,003
FE en reposo (%)	59,39	65,86	0,170
IP/C	0,34	0,30	0,030
DIT	1,04	0,97	0,003

FE: Fracción de eyección. **IP/C:** Índice pulmón/corazón. **SDS:** Diferencia entre SSS y SRS. **SPECT:** Tomografía computarizada por emisión de fotón único. **SRS:** Suma de puntuación del defecto en reposo. **SSS:** Suma de puntuación del defecto postestrés. **DIT:** Dilatación isquémica transitoria.

Coincidiendo con otros investigadores como Berman y otros, se muestra que el paciente diabético tiene cifras superiores de SSS, SRS y SDS para

edades similares que sus pares sin la enfermedad¹⁹². Kato y colaboradores también encontraron que los enfermos diabéticos tienen mayores evidencias de daño vascular, en particular evidenciada por disminución de FE e incremento de SSS y SDS¹⁸³.

La DIT es un indicador de insuficiente perfusión durante el esfuerzo. El diabético en particular tiene trastornos en la vasodilatación dependiente de endotelina e independiente de endotelina al esfuerzo y puede mostrar dilatación del ventrículo por la isquémica durante el esfuerzo, de forma independiente al deterioro del gasto cardiaco y la magnitud de la isquemia en determinado territorio vascular por lesión de arterias epicárdicas¹⁸⁵.

Por su parte el IP/C refleja el mayor deterioro de la función cardiovascular del diabético, que está determinada por los mecanismos de lesión que deparan trastornos de la contractilidad miocárdica¹⁹³.

La clasificación cruzada entre los resultados del ECG basal y los obtenidos mediante SPECT de perfusión miocárdica, en los grupos diabéticos y no diabéticos (Tabla 3.11.1), demostró un importante incremento en el porcentaje de detección de CI en los pacientes diabéticos aún cuando el ECG basal fuera negativo o dudoso ($p < 0,05$). El 38% de los ECG negativos y el 68,6% de los ECG dudosos, mostraron un SPECT positivo en el grupo de pacientes diabéticos mientras que los no diabéticos mostraron porcentajes de 14,5% y 29,2% respectivamente.

Tabla 3.11.1 Asociación entre los resultados de la SPECT de perfusión miocárdica y del ECG basal en diabéticos y no diabéticos

DM				Resultados SPECT		Total
				Negativo	Positivo	
No	ECG Basal	Negativo	N	65	11	76
			%	85,5	14,5	100
		Dudoso	N	46	19	65
			%	70,8	29,2	100
		Positivo	N	0	4	4
			%	0	100	100
Sí	ECG Basal	Total	N	111	34	145
			%	76,6	23,4	100
		Negativo	N	44	27	71
			%	62	38	100
		Dudoso	N	16	35	51
			%	31,4	68,6	100
		Positivo	N	0	31	31
			%	0	100	100
		Total	N	60	93	153
			%	39,2	60,8	100

Tabla 3.11.2 Resultados de la SPECT de perfusión miocárdica y ECG para pacientes diabéticos, para valorar sensibilidad y especificidad del ECG

Resultado del ECG	Resultado de la SPECT		Total
	Positivo	Negativo	
Positiva*	31	0	31
No positiva	62	60	122
Total	93	60	153

Sensibilidad del ECG respecto a la SPECT: 33,33

Especificidad del ECG respecto a la SPECT: 100

**La prueba es positiva, pero persiste la duda sobre la certeza del diagnóstico de CI*

Tabla 3.11.3 Resultados de la SPECT de perfusión miocárdica y ECG para pacientes no diabéticos, para valorar sensibilidad y especificidad del ECG

Resultado del ECG	Resultado de la SPECT		Total
	Positivo	Negativo	
Positiva*	4	0	4
No positiva	30	111	141
Total	34	111	145

Sensibilidad del ECG respecto a la SPECT: 11,76

Especificidad del ECG respecto a la SPECT: 100

DM: Diabetes mellitus. **ECG:** Electrocardiograma. **SPECT:** Tomografía computarizada por emisión de fotón único

**La prueba es positiva, pero persiste la duda sobre la certeza del diagnóstico de CI*

Se demuestra que en esta serie de casos la falta de sensibilidad del ECG contribuyó a la duda diagnóstica que fue resuelta mediante la SPECT tanto en diabéticos como en no diabéticos

Se constata que es baja la concordancia entre el ECG y la SPECT, tanto en diabéticos como en no diabéticos con sensibilidad del ECG inaceptablemente baja, lo que confirma que son pacientes con dudas de diagnóstico que fueron resueltas al realizarles el EPM. Se trata de una situación clínica diferente a la del paciente que asiste a cuerpo de guardia en los que la sensibilidad del ECG se eleva a 84.5% y la especificidad es aceptable de 93%¹³³⁻¹³⁴.

La clasificación cruzada entre los resultados de la ergometría y los obtenidos mediante SPECT de perfusión miocárdica, en los grupos diabéticos y no diabéticos (Tabla 3.12.1), también expuso un importante incremento en el porcentaje de detección de CI en los pacientes diabéticos aún cuando la ergometría fuera negativa o dudosa ($p < 0,05$). Un 41,6% de las ergometrías negativas y el 67,5% de las dudosas, mostraron un SPECT positivo en el grupo de pacientes diabéticos mientras que los no diabéticos mostraron porcentajes de 13,3% y 27,1% respectivamente.

Tabla 3.12.1 Asociación entre los resultados de la SPECT de perfusión miocárdica y de la prueba ergométrica en diabéticos y no diabéticos

DM	Resultados de SPECT		Total
	Negativo	Positivo	

No	Ergometría	Negativa	N	65	10	75
			%	86,7	13,3	100
		Dudosa	N	43	16	59
			%	72,9	27,1	100
		Positiva	N	3	8	11
			%	27,3	72,7	100
Si	Ergometría	Total	N	111	34	145
			%	76,6	23,4	100
		Negativa	N	45	32	77
			%	58,4	41,6	100
		Dudosa	N	13	27	40
			%	32,5	67,5	100
		Positiva	N	2	34	36
			%	5,6	94,4	100
		Total	N	60	93	153
			%	39,2	60,8	100

Tabla 3.12.2 Resultados de la SPECT de perfusión miocárdica y PEM para pacientes diabéticos, para valorar sensibilidad y especificidad de la ergometría

Resultado de la ergometría	Resultado de la SPECT		Total
	Positivo	Negativo	
Positiva*	34	2	36
No positiva	59	58	117
Total	93	60	153

Sensibilidad de la ergometría respecto a la SPECT: 36,56

Especificidad de la ergometría respecto a la SPECT: 96,67

**La prueba es positiva, pero persiste la duda sobre la certeza del diagnóstico de CI*

Tabla 3.12.3 Resultados de la SPECT de perfusión miocárdica y PEM para pacientes no diabéticos, para valorar sensibilidad y especificidad de la EPM

Resultado de la ergometría	Resultado de la SPECT		Total
	Positivo	Negativo	
Positiva*	8	3	11
No positiva	26	108	134
Total	34	111	145

Sensibilidad de la ergometría respecto a la SPECT: 23,52

Especificidad de la ergometría respecto a la SPECT: 97,30

DM: Diabetes mellitus. SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

**La prueba es positiva, pero persiste la duda sobre la certeza del diagnóstico de CI*

Se demuestra que en esta serie de casos la falta de sensibilidad de la PE fue también insuficiente y a pesar de ser una prueba más sensible que un ECG en reposo, sus resultados no resolvieron las dudas del diagnóstico y ello constituyó criterio de indicación de la SPECT.

Se constata que es baja la concordancia en sentido positivo entre la PE y la SPECT, tanto en diabéticos como en no diabéticos.

La sensibilidad de la ergometría, como la del ECG y la SPECT, depende de la severidad de la CI. Para el caso específico de ergometría la sensibilidad se sitúa entre 25 y 60% en los que tienen enfermedad de un vaso coronario; entre 38 y 91% en los que tienen afectados dos vasos y se eleva a entre el 73 y 100% en aquellos con tres arterias afectadas¹⁹⁴.

Los cálculos antes mencionados sobre la sensibilidad y especificidad han sido realizados tomando en cuenta la SPECT como prueba patrón de oro debido a que se está valorando su utilidad en casos con dudas diagnósticas. Sin embargo, es la coronariografía el patrón de oro para ambas pruebas.

Hay situaciones sin embargo en que la coronariografía es normal y la SPECT positivo y no se trata de falso positivo de esta última prueba sino de falso negativo de la coronariografía. En ese sentido Peix encontró concordancia entre la gammagrafía de perfusión y la angiografía coronaria, principalmente en aquellas pacientes con estenosis significativas en una o más arterias epicárdicas mayores, aunque no evaluó sensibilidad y especificidad, en primer lugar por tratarse de una muestra pequeña y, en segundo lugar, porque en el caso de la mujer posmenopáusica debe tenerse en cuenta la angina microvascular como causa de gammagrafía positiva en

presencia de coronarias normales, por lo que estos casos no pueden considerarse en forma absoluta como falsos positivos de isquemia miocárdica para la SPECT¹⁹⁵.

Según lo establecidos en las guías de diagnóstico de la CI la conducta en cuanto a secuencia de investigaciones diagnósticas es:

Para pacientes con manifestaciones clínicas y prueba ergométrica no concluyente, se le realiza la SPECT¹³².

De resultar la SPECT positivo se esclarece la duda tal como ocurrió en 26 (19%) de 134 casos no diabéticos y en 59 (50.4%) de 117 diabéticos. Esto indica que en esta serie la duda diagnóstica se esclareció más en diabéticos que en no diabéticos y sugiere que ante duda diagnóstica los diabéticos se benefician más que los no diabéticos con la realización de prueba SPECT.

En caso contrario de que la SPECT resulte negativa como la PE, como ocurrió en 108 (81%) de 134 pacientes no diabéticos y en 58 (49,6%) de los 117 diabéticos, el riesgo de eventos cardiovasculares se reduce mucho. Aunque la condición de ser diabéticos es de por si equivalente a tener CI, la combinación de los resultados de prueba de esfuerzo normal con imágenes normales de la perfusión miocárdica y la función ventricular ($FE > 55\%$) tiene un pronóstico excelente, con un combinado anual de tasa de mortalidad por causas cardíacas (IMA fatal y / o ventricular arritmia) y el IMA no fatal de $< 1\%$ y una tasa anual de mortalidad de $< 0,2\%$ ⁷⁰. Esto no implica descuidos en el seguimiento de esos enfermos que requieren de estrecho control de sus factores de riesgo coronario.

Nótese que de los pacientes que presentaron prueba ergométrica positiva, cuando fueron diabéticos la SPECT confirmó el diagnóstico en casi su totalidad (94,9%), pero esta coincidencia descendió a 72,7% cuando no es diabético. Todos esos enfermos requieren sin duda ser manejados como portadores de insuficiencia coronaria.

Los enfermos con la ergometría positiva y SPECT normal fueron muy pocos, tal y como reportan otras series¹¹¹. La explicación a esta situación no es siempre clara. Una posibilidad es la lesión de tronco o de tres vasos, pero en esta casuística los pacientes son con dudas de diagnóstico y con afecciones de uno a dos vasos¹¹¹. También se manejan causas como el vasoespasma coronario, miocardiopatía hipertensiva e hipertrófica obstructiva, valvulopatía, angina microvascular, angina arritmogénica y dolores de causa no cardiovascular y funcional¹⁹⁶. De cualquier forma estas causas exigen conductas específicas, pero desde el punto de vista coronario tienen muy buen pronóstico.

3.3 Ocurrencia de eventos cardiovasculares a largo plazo.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 99 casos (33,2%), sufrieron algún tipo de evento cardiovascular durante el transcurso de los dos años de evolución y 42 (14,1%) necesitaron ser revascularizados. La tabla 16 muestra la distribución de pacientes según el tipo de evento cardiovascular sufrido a largo plazo, 21,1% sufrieron de angina, 11,1% IMA no fatal y 1% muerte atribuida a causa cardíaca.

La comparación entre diabéticos y no diabéticos en cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares se puede observar que el 82,5% de los pacientes

que tuvieron como adverso cardiovascular la angina eran diabéticos ($p=0,000$). El 75,8% de los pacientes que sufrieron un IMA no fatal fueron diabéticos ($p=0,03$). El 100% de los pacientes que murieron fueron diabéticos ($p=0,90$). Un 78,6% de los pacientes que necesitaron revascularización fueron diabéticos ($p=0,000$)

Los pacientes diabéticos tuvieron un incremento relevante y significativo del riesgo estimado (OR), de padecer eventos cardiovasculares respecto a los no diabéticos, siendo para angina de 4,4; para IMA no fatal de 2,9; de revascularización de 3,4; y para muerte cardiaca de 0,98.

Tabla 3.13 Frecuencia de eventos cardiovasculares en dos años de evolución según condición de diabetes o no y razón de riesgo

eventos cardiovasculares (n) (%)	Diabético		OR (IC 95%)
	Si 153(%)	No145 (%)	
Angina (63) (21,1)	52 (82,5)	11 (17,5)	4,48 (2,43 – 8,24)
IMA no fatal (33) (11,1)	25 (75,8)	8 (24,2)	2,96 (1,38 – 6,35)
Muerte cardiaca (3) (1)	3 (100)	0 (0)	0,98 (0,95 – 1,00)
Revascularizacion (42) (14,1)	33 (78,6)	9 (21,4)	3,47 (1,72 – 7,00)

IMA: Infarto del miocardio agudo. OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza.

Hace más de 10 años se consideraba que tras dos años de seguimiento se pierde el valor pronóstico de los EPM¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Sin embargo, más recientemente en investigaciones centradas en pacientes diabéticos con SPECT se ha demostrado utilidad en seguimientos de hasta 4 años. Boiten y otros para evaluar el valor pronostico a largo plazo de la SPECT en diabéticos en términos de mortalidad de cualquier causa, mortalidad de origen cardiaca e infarto cardiaco no fatal, siguieron una cohorte de 207 diabéticos a los que se les realizo SPECT bajo estrés con dobutamina, pues no podían realizar prueba ergométrica. De los 194 pacientes que pudieron

seguir durante 8,1 a 5,9 años, de ellos fallecieron 134 (69%) entre los que 68 (35%) fallecieron por causas cardiacas. Otros 24 (12%) presentaron IMA no fatal. Y a 61 (13%) se les realizo revascularización coronaria tras los 60 días. El análisis de supervivencia demostró que el resultado de la SPECT tenía valor predictivo solo, hasta los 4 años de supervivencia. Tras ese periodo no permitía diferenciar aquellos con pruebas positivas o negativas²⁰⁰.

El autor limitó el periodo de evolución a solo dos años para tener mayor seguridad en la relación entre el resultado de la SPECT y la aparición de eventos cardiovasculares.

La diabetes incrementa entre dos y tres veces la frecuencia de CI en comparación con la población general²⁰², este hecho representa un problema creciente si se atiende a que se reconoce que existe un incremento mundial de la prevalencia de DM asociada al incremento de obesidad y otros factores de riesgo y a que todavía es la CI la causa fundamental de muerte en el diabético, aun con pruebas de perfusión miocárdica negativa²⁰².

Tanto en diabéticos con CI o sin ella, se reconoce que las pruebas de perfusión pueden aportar información de valor diagnóstico y pronóstico^{60-68,126-131,203-204}.

Los resultados de esta investigación y de otras comentadas en el marco teórico confirman que el EPM positivo tiene valor pronóstico de complicaciones cardiovasculares en cualquier condición clínica del paciente diabético, en comparación con los no diabéticos^{60-68,203-204}.

Existen evidencias contundentes de que los pacientes diabéticos con estudios de perfusión negativos tienen un alto valor predictivo de ausencia de eventos cardiovasculares. En ese sentido Acampa y otros¹²⁹ en su meta – análisis incluyeron investigaciones publicadas entre 2001 y 2013, siempre que fueran realizada en pacientes diabéticos con el EPM y resultados negativos, seguidos al menos por 12 meses. Lograron reunir 14 estudios con un total de 13493 pacientes. El VPN para muerte de origen cardiaco e infarto no fatal según el meta análisis de Acampa y colaboradores es de 94,92% en un periodo de seguimiento de 36,24 meses. Resultado valido para pacientes incluidos tanto en estudios de asintomáticos y sintomáticos (94.19%) como en estudios que solo incluyeron pacientes asintomáticos (95.83%) la frecuencia anual de eventos en tras una prueba negativa fue de 1.60% con diferencias estadísticamente significativas entre estudios con pacientes asintomáticos (1.20%) que en los que incluían sintomáticos y asintomáticos (1.93%).

Las limitaciones del citado meta análisis radican en las variables no tomadas en cuenta y que afectan el riesgo de los eventos cardiacos tales como el tratamiento y la adherencia del paciente, el control glucémico y las diferencias entre pruebas con ejercicio y vasodilatadores.

El alto valor pronóstico del EPM cuando es negativo permite identificar pacientes con bajo riesgo y evitar estudios e intervenciones innecesarias al menos de forma inmediata²⁰⁵. Sin embargo, el diabético con resultado normal en estas pruebas tiene un riesgo superior al no diabético cuando se comparan equilibrando el peso del resto de los factores. Acampa y

colaboradores evaluaron la relación entre la diabetes y las características temporales del riesgo cardiovascular durante el seguimiento de una cohorte de diabéticos y no diabéticos con estudio de la perfusión miocárdica por SPECT negativo. Incluyeron 828 pacientes y tras lograr un pareo de características clínicas se conformaron dos grupos a comparar, uno de 260 diabéticos y otro de 260 no diabéticos. Ambos, seguidos durante un año. Los factores predictores de eventos fueron la diabetes y la FE menor de 45% post estrés. Los pacientes no diabéticos con prueba negativa y FE mayor de 45% permanecieron con bajo riesgo durante el periodo de seguimiento²⁰⁶.

En la serie de Yoshimitsu de diabéticos asintomáticos solo hubo un 13% de casos con eventos cardiovasculares²⁰⁶. Cifra inferior a la de esta investigación lo que el autor considera se debe a que no son enfermos con dudas de diagnóstico a partir de síntomas.

Las diferencias con investigaciones de otros contextos y la nuestra pueden provenir de diferencias en la calidad de la atención, adherencia al tratamiento, composición de las muestras y diferencias metodológicas, entre otros factores.

3.4 Análisis de predictores de eventos cardiovasculares.

El autor considera que la aplicación de las curvas ROC permite obtener un indicador muy ilustrativo sobre el valor de diferentes variables predictores, todas con valor patogénico en la aparición de eventos cardiovasculares en el paciente al que se le realiza la SPECT. Esos resultados se muestran a continuación y evidencian cuales FR el médico de asistencia puede tener en cuenta en orden de prioridad para decidir indicar con mayor fuerza la SPECT

como predictora de eventos cardiovasculares, según sea su resultado positivo o negativo. Más abajo al aplicar el árbol de clasificación se integran estos resultados con las variables más importantes.

Curvas ROC.

La aplicación de las curvas ROC en esta investigación, persigue identificar, en el caso de los FR, cuales tienen la mayor importancia para predecir eventos cardiovasculares en casos con SPECT realizada. Las pruebas empleadas en el presente estudio mostraron que si se consideran las variables clínicas (ver figura 3.1) para intentar pronosticar el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares a largo plazo, en pacientes diabéticos y no diabéticos que son remitidos para la realización de SPECT de perfusión miocárdica, se consigue una mayor “detectabilidad” (área debajo de la curva) con algunas de las variables²⁰⁷⁻²¹⁰. En el caso de los pacientes que padecían diabetes la “detectabilidad” fue de 69,5%; esto vendría a ser un incremento porcentual de 19,5% más alto que la “detectabilidad” que se logrará clasificando al azar, que es de 50%.

Esta capacidad discriminatoria o pronóstica fue significativa (ver tabla 3.14) en orden descendente para la presencia de factores de riesgo como la diabetes, el sexo masculino, la HTA, la dislipidemia, el hábito de fumar, los APF de CI y la edad. Otras variables clínicas como la obesidad, forma clínica de presentación de la enfermedad cardíaca isquémica, el sedentarismo, no mostraron cambios significativos para la “detectabilidad”.

Figura 3.1 Curva ROC para variables clínicas en la predicción de eventos cardiovasculares

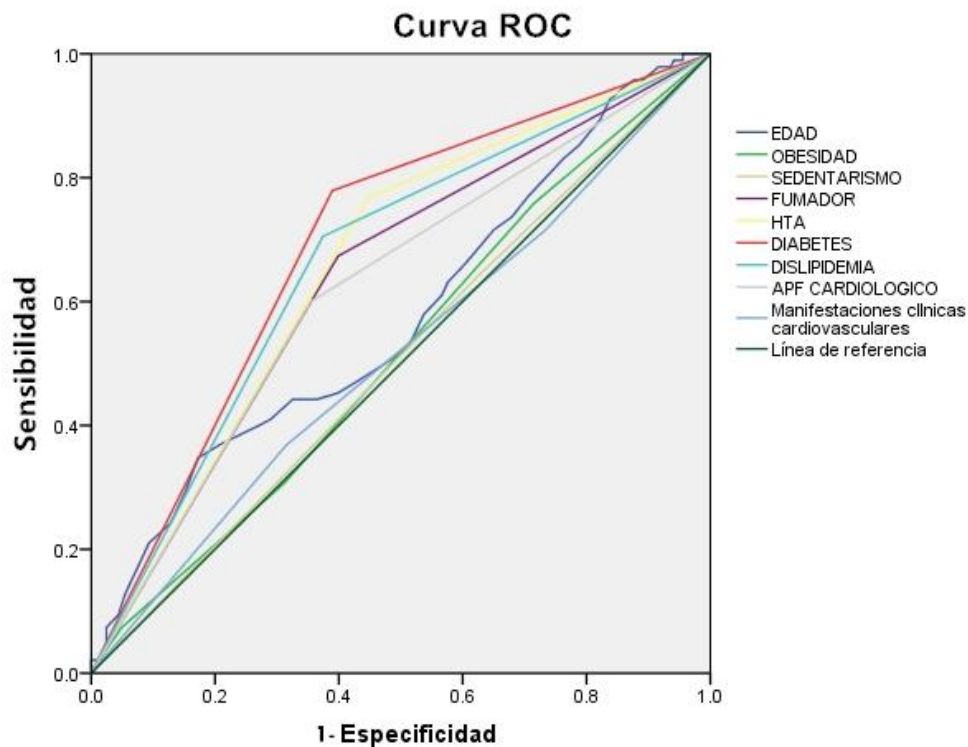


Tabla 3.14. Áreas bajo la curvaROCla figura 3.1

Variables Clínicas	Área	Significación
DM	,695	,000
Sexo	,680	,000
HTA	,660	,000
Dislipidemia	,665	,000
Fumador	,637	,000
APF de CI	,623	,001
Edad	,575	,036
Obesidad	,517	,632
Manifestaciones Clínicas	,513	,712
Sedentarismo	,508	,819

DM: Diabetes mellitus. **APF:** Antecedente patológico familiar. **HTA:** Hipertensión arterial. **CI:** Cardiopatía isquémica

De estos resultados vale destacar que lo más importante no es la magnitud del grado de significación que ofrece la prueba, sino el orden que se

establece entre esos factores. Ello en sentido práctico sugiere que el paciente diabético que más se beneficiaría de realizar la SPECT en cuanto a información pronóstica es el que es masculino, hipertenso, dislipémico, fumador y de mayor edad.

En otras palabras, el autor considera que en la medida que un paciente diabético tenga indicación de la prueba por dudas diagnósticas, los beneficios en cuanto a información pronóstica se incrementan en aquellos con los mencionados factores.

Se comprueba que la condición de ser diabético es la más importante.

La figura 3.2, muestra la curva ROC realizada, esta vez solo con las dos variables predictores más importantes de la presente investigación, la presencia de DM (variable clínica de mayor significación en la figura 3.1) y la variable, resultados obtenidos mediante la SPECT de perfusión miocárdica en los pacientes estudiados. En esta ocasión se consigue una mayor “detectabilidad” (área debajo de la curva) con la SPECT (87,5%, ver tabla de de figura 3.2); esto sería un incremento porcentual de 37,5% más alto que la “detectabilidad” que se logrará clasificando al azar, que es de 50%. Esta capacidad discriminadora o pronóstica fue significativa (ver la tabla 3.15).

Figura 3.2 Curva ROC para DM y resultados de la SPECT de perfusión miocárdica en la predicción de eventos cardiovasculares

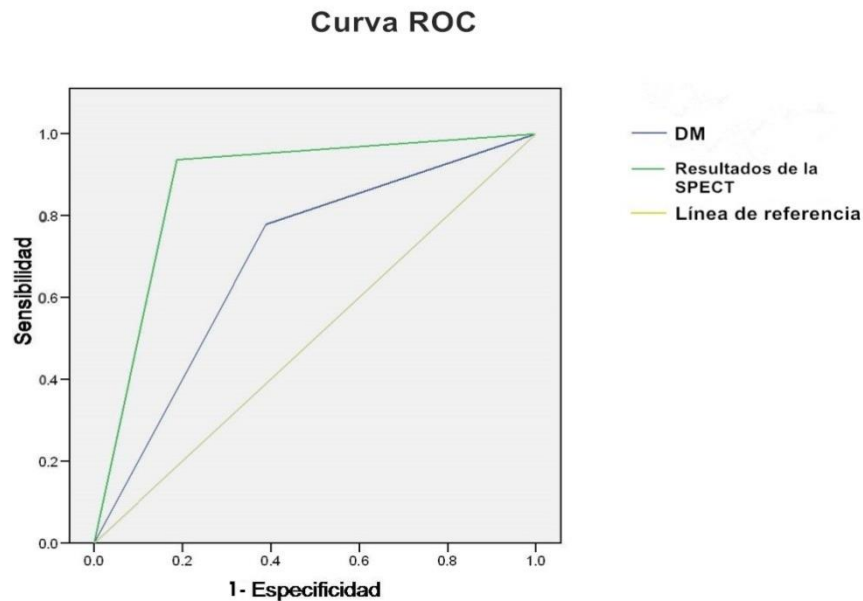


Tabla 3.15. Áreas bajo la curva ROC la figura 3.2

Variables Clínicas	Área	Significación
Resultados SPECT	,875	,000
DM	,695	,000

DM: Diabetes mellitus. **SPECT:** Tomografía computarizada por emisión de fotón único.

Esta prueba demuestra que un resultado positivo en los estudios de perfusión incrementa la posibilidad de pronosticar el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares a largo plazo, en pacientes diabéticos y no diabéticos.

En diabéticos la realización de la SPECT adquiere una importancia superior a su utilización en pacientes no diabéticos, pues supera a la condición de riesgo que implica ser diabético en la predicción de eventos cardiovasculares. Aunque se trata de pacientes que se realizaron el EPM con el propósito de esclarecer el diagnóstico de CI, el resultado permite

afirmar que esta prueba tiene valor pronóstico aun en esas condiciones¹²⁶⁻

131.

En otra situación clínica, pero también para esclarecer dudas diagnósticas, Peix desarrolló, en el 2012, un estudio para evaluar la capacidad imágenes de perfusión miocárdica en reposo para descartar un síndrome coronario agudo en pacientes del servicio de urgencias, así como para investigar si existe una concordancia entre el resultado de la SPECT y calcio coronario. Al culminar, concluyó que los pacientes con dolor torácico agudo y un riesgo de bajo a intermedio de enfermedad de las arterias coronarias, con perfusión miocárdica normal en reposo tienen una muy baja probabilidad de eventos cardíacos durante el primer año. Además, la puntuación de calcio coronario no es útil en la estratificación de riesgo de estos pacientes²¹¹. El autor opina que, aunque fue una investigación en situación de urgencia, es importante destacar la importancia de la SPECT como factor independiente para predecir eventos cardiovasculares.

Atendiendo a que cada parámetro de la SPECT brinda información cuantitativa útil sobre aspectos diferentes del estado estructural y funcional de miocardio se realiza este análisis particularizado y que se presenta en la figura 3.3.

La figura 3.3, muestra la curva ROC realizada, con las variables cuantitativas reportadas por la SPECT de perfusión miocárdica sincronizada al ECG. Aquí se mostró que la variable, intensidad de la lesión, fue la variable cuantitativa con mayor capacidad discriminativa o pronóstica de eventos cardiovasculares a largo plazo. En esta ocasión se consigue una mayor

“detectabilidad” (área debajo de la curva) 86,6%, (ver tabla de figura 4); esto sería un incremento porcentual de 36,6% más alto que la “detectabilidad” que se logrará clasificando al azar, que es de 50%. Esta capacidad discriminatoria o pronóstica fue significativa, al igual que en otras variables empleadas en el estudio (ver la tabla 3.16).

Figura 3.3 Curva ROC para las variables cuantitativas reportadas por la SPECT de perfusión miocárdica en la predicción de eventos cardiovasculares.

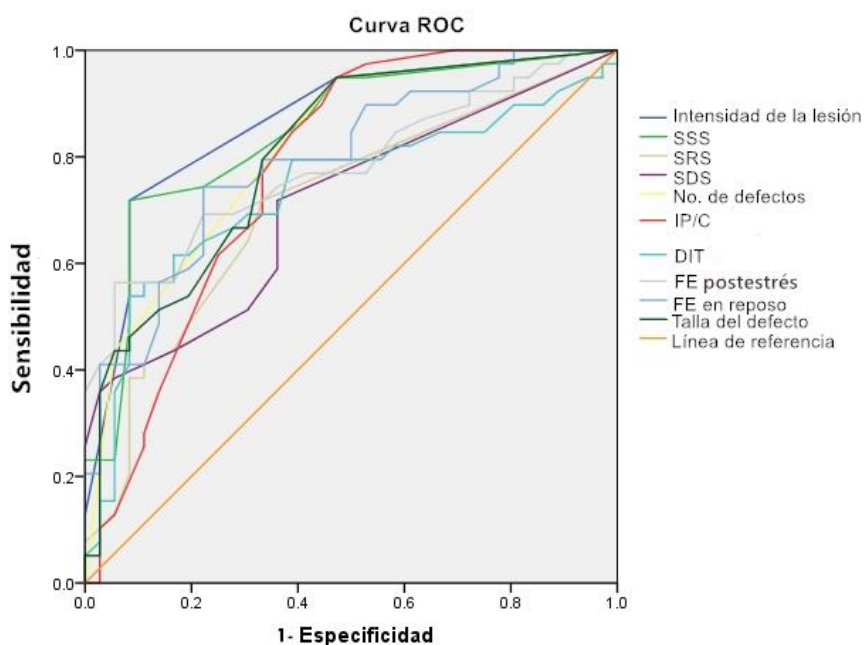


Tabla 3.16. Áreas bajo la curva ROC la figura 3.3

Variables cuantitativas reportadas por la SPECT	Área	Significación
Intensidad de la lesión	.866	.000
SSS	.844	.000
Nº de los defectos	.815	.000
Talla del defecto	.805	.000
IPC	.774	.000
DIT	.735	.000
FE postestrés	.716	.001

SRS	.712	.002
SDS	.710	.002
FE en reposo	.653	.023

FE: Fracción de eyección. **IP/C:** Índice pulmón/corazón. **SDS:** Diferencia entre SSS y SRS. **SPECT:** Tomografía computarizada por emisión de fotón único. **SRS:** Suma de puntuación del defecto en reposo. **SSS:** Suma de puntuación del defecto postestrés. **DIT:** Dilatación isquémica transitoria. **Nº:** Número.

Véase que, aun siendo la mayor parte de los pacientes portadores de isquemias ligeras, aquellos con parámetros que indican severidad del deterioro de la perfusión miocárdica son los que predicen mejor la aparición de eventos cardiovasculares. La intensidad de la lesión, SSS, el número de defectos y la talla del defecto fueron los mejores predictores.

En la revisión de las fuentes bibliográficas se constató que el SSS es el parámetro mejor estudiado e incluso existe una clasificación bien estructurada para establecer estratos de severidad de miocardio isquémico y riesgo de eventos cardiovasculares. El SDS ha sido menos utilizado, pero tiene gran importancia al reflejar la diferencia entre SSS y SRS. Si se tiene en cuenta que el SSS refleja la extensión y severidad de las zonas isquémica e infartada en conjunto y el SRS solo la zona infartada, es fácil comprender que el SDS refleja la zona con isquemia y por tanto en riesgo de infarto¹¹⁴⁻¹²³.

Al relejar el SDS solo la zona isquémica, refleja la zona a salvar mediante intervenciones. Por ello se ha probado que cuando el puntaje de SDS es superior a 7, lo que representa un 10% de miocardio isquémico, entonces vale la pena asumir intervenciones para revascularizar y no basarse solo en

tratamiento médico de forma que se evitaría el infarto cardiaco o la muerte de origen cardiaco¹¹⁶⁻¹²¹.

Con una muestra similar a la de esta investigación, Yamasaki y colaboradores dieron seguimiento por tres años a 485 pacientes diabéticos de 50 años y más, sin evidencia clínica definitiva de CI, reclutados en 50 instituciones a los cuales habían realizado SPECT con fines diagnósticos y demostraron que el SSS fue un indicador que permitió establecer diferencias estadísticamente significativas entre aquellos con SSS de 9 o más y los que presentaron ese puntaje menor de 9²⁰⁶.

También con muestra parecida a nuestra población en estudio, pero de pacientes japoneses diabéticos sin síntomas de CI hubo incidencia de muerte súbita o cardiaca 1,9 veces superior en pacientes con SSS alto en comparación con los que presentaron bajos puntajes²⁰⁶. El estudio realizado en pacientes diabéticos con síntomas leves de angina mostró resultados similares²¹².

El valor del SSS como FR para eventos cardiovasculares tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, pero fundamentalmente en los primeros, fue demostrado por Kato¹⁸³.

En otra de las series estudiadas por Hachamovitch y otros²¹³, así como la de Hashimoto y colaboradores¹⁸⁰, el SDS y el SRS también evidenciaron alto poder de predicción. Estos dos parámetros se consideran buenos pronosticadores de eventos cardiovasculares globales y mortales, particularmente en pacientes con CI ya establecida o con más factores de riesgo vascular y que muestran un mayor número de casos con defectos de

perfusión en reposo dada la mayor severidad del daño vascular en comparación con series como la presente en la que son casos con dudas diagnósticas y pocos enfermos evidencian isquemia en reposo. Esta es la explicación que el autor infiere de las diferencias en sus resultados respecto a los de los equipos de investigación de Hachamovitch²¹³ y de Hashimoto¹⁸⁰. En nuestra serie el SSS evidencia mejor valor predictivo de la totalidad de eventos al compararlo con SDS y SRS, lo que es coherente con los antes explicado.

De Bourque y colaboradores en 180 pacientes diabéticos asintomáticos sin antecedente conocido de CI realizaron SPECT les dieron seguimiento durante 36 +/- 18 meses y constataron un 26% de pacientes con defectos de perfusión de diferente intensidad. La SPECT anormal se asociaba a mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el seguimiento, pero en particular a expensas de los defectos de mayor intensidad y extensión¹²⁶.

En la serie de Stratmann con 258 pacientes, demostraron que quienes tenían defectos de perfusión fijos presentaron incidencia de eventos cardiacos de 17% y los que tenían el efecto de perfusión reversible solo de 12%²¹⁴. En ese mismo estudio al subclasificar los pacientes con alto riesgo isquémico como los diabéticos, los que tenían defectos de perfusión fijos presentaron una frecuencia de 37% de eventos cardiacos comparados con solo 24% de los portadores de trastorno reversible de la perfusión.

Por su parte Vanzetto y otros compararon 77 pacientes diabéticos que podían realizarse SPECT sensibilizado con esfuerzo, con 80 que al no poder realizar esfuerzo se sensibilizaron con dipiridamol y que fueron seguidos

durante 23 +/- 17 meses. Tomaron como puntos de corte las muertes cardíacas y los infartos cardíacos no fatales. Demostraron que indicadores de extensión e intensidad de defecto de perfusión miocárdica como la presencia de más que dos defectos en gammagrafía se comportaban como predictores independientes ($p < 0.001$). Se produjo una muerte cardíaca en el 1,3% de los pacientes que podían hacer ejercicio frente al 8,8% de los pacientes que no podían hacer ejercicio ($OR = 6,8$, $p < 0.001$). Entre los que no pudieron hacer el esfuerzo y presentaron defectos de perfusión grandes la tasa de mortalidad anual se elevó a 22.3%. Por el contrario, el valor predictivo negativo de una gammagrafía normal para la aparición de la muerte fue del 97%¹²⁶.

Otros indicadores de la SPECT reflejan la magnitud de la disfunción miocárdica aportaron menor sensibilidad para predecir eventos cardiovasculares respecto a los antes analizados en relación con los defectos de perfusión. El IP/C, la DIT y la FE postestrés son ejemplos de parámetros que marcan disfunción miocárdica. Esto difiere de lo encontrado por otros autores.

Petretta evaluó prospectivamente el valor pronóstico de la dilatación isquémica en 672 pacientes diabéticos respecto a la aparición de muerte cardíaca e IMA no fatal. Al añadir la DIT a un modelo predictivo de eventos cardiovasculares basado en factores de riesgo clínicos e indicadores como el SDS mayor de 6 y la FE ventricular al esfuerzo menor de 45%, se evidenció una mejora ostensible del modelo. En dicho modelo la DIT mostró una razón de riesgo similar a la determinada por disminución de la FE, lo

que es de esperar pues ambas reflejan severidad del daño cardíaco¹⁸⁵. Doukky y otros siguieron una cohorte de 1236 pacientes con SSS normal y sin evidencias de trastornos del volumen y función ventricular en la SPECT. La DIT en esta investigación se definió cuando el paciente tenía más de dos desviaciones estándar de la media de los casos con bajo riesgo de coronariopatía. Estos enfermos fueron seguidos durante 27 ± 9 meses. Los 76 pacientes con DIT tenían una frecuencia mayor de muerte cardíaca o IMA tanto en los que se realizaron SPECT con vasodilatadores (OR 6,4) como en los que el estímulo fue el ejercicio físico (OR 5,1). Casi todos esos eran enfermos con diabetes o antecedente claro de insuficiencia coronaria. En los casos sin diabetes la DIT no tuvo valor predictivo²¹⁵.

El equipo de investigación de Georgoulas y colaboradores, se propuso determinar el valor pronóstico a largo plazo del IP/C postestrés. Para ello dieron seguimiento a 276 pacientes que se habían realizado SPECT y angiografía coronaria. Consideraron como eventos duros la muerte cardíaca y el infarto cardíaco y como evento suave la revascularización tardía. Demostraron que el IPC aumentado indicó una razón de riesgo de 4.41 (95% IC 1.52–12.73, $p=0.006$) para eventos suaves y de 4.22 (95% IC 2.07–8.62, $p<0.001$) para eventos fuertes²¹⁶. Por otro lado Liu y otros en Taiwán evaluaron la correspondencia entre el resultado de la coronariografía, la prueba ergométrica y la SPECT en 211 pacientes con vistas a detectar EC severa. Encontraron que entre los indicadores de la SPECT solo el IP/C mantuvo poder predictivo en el análisis multivariado²¹⁷.

Kato por su parte encontraron que en los pacientes el parámetro de mayor valor predictivo independiente en su serie fueron la FE postestrés¹⁸³. Sus resultados coincidieron con los de Sharir²¹⁸, lo que confirmó que tanto la disminución de la FE al esfuerzo, como la extensión de la isquemia durante el ejercicio, aportan información pronóstica muy importante para eventos cardíacos como infarto cardíaco y muerte cardíaca, particularmente en enfermos de DM. Nishimura también encontró que los enfermos con FE preservada tenían en su serie una frecuencia de eventos cardíacos de 2.94%, mientras que los que tenían la FE por debajo de 45% la frecuencia fue de 16,55% ($p<0.001$)¹⁸⁹.

Sharir y otros consideran que la FE medida por SPECT tiene más valor pronóstico que la información clínica y los parámetros sobre isquémica de la SPECT. Este grupo de investigación utiliza como punto de corte para la FE un 45% y en su serie de casos hallaron que con FE disminuida la frecuencia de muerte cardíaca es de 7,9% por año. Además, cuando se particulariza el análisis a mujeres con isquemia severa y FE menor de 51% la frecuencia de muerte cardíaca o infarto cardíaco a los tres años se eleva a 39,8% y 35,1% respectivamente²¹⁹⁻²²⁰.

En otro estudio el mismo autor comparó la tasa de muerte de origen cardíaco de enfermos con FE mayor de 50% con los que tenían FE entre 30% y 50%. Encontró que los casos con FE normal y con isquemia inducible de bajo o moderado grado la tasa anual de muerte de origen cardíaco fue de 0,7%, mientras que los portadores de isquemia de ligera a moderada y FE entre 30% y 50% la tasa se elevó a 2,2%²²¹.

El autor considera que el hecho de que los indicadores de defectos de la perfusión miocárdica hayan sido más sensibles en la predicción de eventos cardiovasculares durante la evolución al compararlos con los que indican defectos de función miocárdica es un resultado interesante en el sentido de la relación entre isquemia y función miocárdica. Se proponen tres posibles explicaciones para estos hallazgos que se expondrán a continuación.

La primera posibilidad es la composición de las muestras en estudio. Por ejemplo, Nishimura¹⁸⁹ y Sharir²²⁰ evaluaron sus muestras por subgrupos, lo que les permitió demostrar que los indicadores de isquemia (SSS) son más sensibles para predecir eventos cardiacos en general y que los parámetros que reflejan defectos de función contráctil (FE, DIT) son mejores predictores de eventos cardiacos duros, es decir, infarto cardiaco no fatal y muerte de origen cardiaco. Estos autores al analizar el subgrupo de pacientes diabéticos con FE normal, observaron que los indicadores de trastornos isquémicos como SSS y SDS eran los mejores predictores.

La población de pacientes de esta investigación se considera similar a la del subgrupo considerado de bajo riesgo por los autores citados en el párrafo anterior, pues su FE fue de 61,12% en general y la frecuencia de eventos cardiacos duros fue solo del 23,8% del total de eventos medidos. (ver tabla 3.6)

En segundo lugar, se sabe que en la medida que el deterioro de la perfusión miocárdica progresa, la función contráctil se ve más deteriorada, sin embargo, la evolución es modificada por la intervención terapéutica. De la efectividad de ese tratamiento en esta serie hay pocas evidencias, solo se

cuenta con un 14,1% de casos revascularizados que se toma en esta investigación como evento a predecir. Entre los pacientes con disfunciones de contractilidad en SPECT, las intervenciones terapéuticas con tratamientos de alta efectividad como el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas y clopidogrel modifican el pronóstico al evitar la aparición de eventos cardiovasculares como los tomados en cuenta.

Finalmente, la magnitud del trastorno de perfusión determina su influencia en la función contráctil. En este sentido hay dos situaciones clínicas típicas. Puede existir isquémica ligera y todavía no se evidencia disfunción contráctil en reposo o incluso en el esfuerzo. Si la isquemia empeora puede hacerse evidente en el esfuerzo la disfunción contráctil. La mayor parte de los casos de esta serie presentaron isquemia ligera (Tabla 3.8). lo que es propio de una serie de pacientes con dudas de diagnóstico. Otra situación es la de un paciente que puede tener una zona de necrosis, no muy extensa y mostrar un defecto fijo de la perfusión en esa zona tanto en reposo como en esfuerzo. Según el tamaño de la zona de necrosis puede evidenciarse en la SPECT disfunción de la contractilidad miocárdica o no.

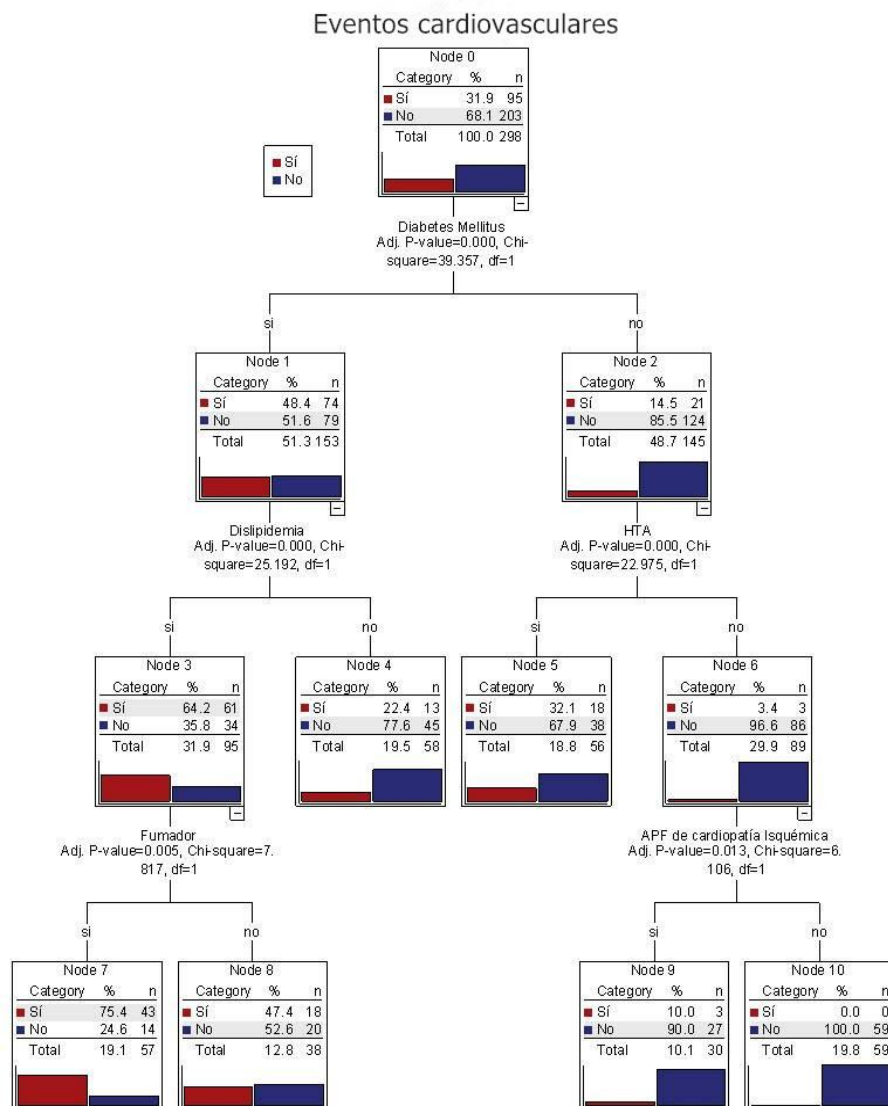
Análisis mediante árboles de clasificación, para la ocurrencia de eventos cardiovasculares.

La figura 3.4 muestra el árbol de clasificación construido con el método de crecimiento estadístico CHAID. La variable dependiente fue, eventos cardiovasculares y las variables independientes los FR que padecieron los pacientes del estudio (edad, obesidad, sedentarismo, fumador, HTA, DM, dislipidemia, APF de CI y los síntomas clínicos referidos por el paciente). El

método estadístico toma como primera variable para clasificar la condición de padecer un evento cardiovascular a la DM. El porcentaje de eventos fatales, según las diferentes combinaciones de factores de riesgo puede resumirse de la siguiente manera:

1. Población total incluida en el estudio (n=298) ----- 31,9% de eventos fatales.
2. Población con DM (n=153) ----- 48,2% de eventos fatales, 16,5% más que en la población total.
3. Población con DM y Dislipidemia (n=95) ---- 64,2% de eventos cardiovasculares, 32,3% más que en la población total.
4. Población con DM, Dislipidemia y Hábito de fumar (n=57) ---- 75,4% de eventos cardiovasculares, 43,5% más que en la población total.
5. Población no diabética, con HTA (n=56) ----- 32,1% de eventos cardiovasculares, 0,2% más que en la población total.
6. Población no diabética, con APF de CI (n=30) -----10% de eventos cardiovasculares, 21,9% menos que en la población total.

Figura 3.4 Árbol de clasificación de variables independientes clínicas y la variable dependiente efecto adverso cardiovascular



APF: Antecedente patológico familiar. **HTA:** Hipertensión arterial.

Desde el punto de vista práctico el análisis de esta representación sugiere que la indicación de la SPECT al paciente diabético con dudas diagnósticas se hace más necesaria en la medida que se le suman los factores de riesgo que se han tomado en cuenta, pues en esos pacientes se eleva la frecuencia de eventos cardiovasculares de 31,9% a 48,4%. En caso de que además presenten dislipidemias se eleva a 64,2%. Véase que en un grupo muy

pequeño de diabéticos sin dislipidemias, (13 casos) el riesgo se reduce a solo a un 22,4%. Por su parte el hábito de fumar en diabéticos con dislipemia eleva el riesgo hasta el 75,4%. En las ramas derechas del árbol se distingue que la ausencia de factores como la diabetes y la HTA reduce mucho el riesgo cardiovascular.

La SPECT, debido a su costo, no debe utilizarse como método de pesquisa, a pesar de que permite realizar el diagnóstico precozmente, con mayor exactitud y que posee un elevado valor de sensibilidad. Por eso es importante identificar ante cuáles factores de riesgo debe indicarse un EPM que determine precozmente con mayor certeza la presencia de isquemia y el riesgo de eventos cardiovasculares. El autor considera que los pacientes diabéticos constituyen una sub-población que puede beneficiarse con su empleo, donde la relación costo-efectividad es adecuada.

Los datos estadístico anteriores tienen un sustento en la relación etiopatogénica entre los FR y la aterosclerosis como base estructural fundamental para los eventos cardiovasculares. El manejo precoz e integral de los FR coronario disminuya el riesgo de complicaciones ateroscleróticas y mejora el pronóstico.

La diabetes implica un incremento del riesgo cardiovascular por su efecto aterogénico, que ya ha sido comentado, pero también por la disfunción endotelial que produce y los cambios a favor de un estado procoagulante sanguíneo^{15-21,222}.

Los efectos de la diabetes sobre el sistema nervioso autónomo conducen a un predominio del componente simpático por mayor lesión parasimpática y

en consecuencia hay tendencia a la vasoconstricción, agregación plaquetaria, taquicardia, HTA^{20-25,222}.

Sin embargo, la diabetes es una enfermedad que con frecuencia se asocia a trastornos de los lípidos¹⁶⁵⁻¹⁷⁵.

Se reconoce la asociación de la diabetes con la triada clásica de hiperlipoproteinemia aterogénica que incluye hipertrigliceridemia fundamentalmente por vía de la producción incrementada de VLDL; la disminución del colesterol HDL y el incremento del unido a LDL particularmente a las partículas pequeñas y densas. Aun en presencia de niveles séricos de triglicéridos normales en ayunas, la hipertrigliceridemia postprandial es también aterogénica^{166-168,171}.

En condiciones de hiperglucemia esos lípidos se glucosilan y ello depara que las C-LDL tengan menos reconocimiento por sus receptores y permanezcan más en sangre, lo contrario con la C-HDL que cuando se glucosila disminuye su vida media. Como resultante el cociente HDL/LDL bajo propicia mayor depósito en las placas de ateroma pues hay menos transporte reverso hacia el hígado. Por otro lado, la disminución de la capacidad antioxidante de la enzima paraoxonasa asociada a las HDL acelera la formación de células espumosas/ placas¹⁷³⁻¹⁷⁵.

Esta combinación de gluco y lipotoxicidad tiene efecto sinérgico en la disfunción del endotelio que implica oxidación de la matriz extracelular y engrosamiento de la membrana basal del endotelio¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

El elemento patogénico inicial parece ser la resistencia a la insulina que depara hiperinsulinemia e inhibición de la lipasa hormonosensible y por ende

aumenta la lipólisis que genera el arribo de ácidos grasos libres al hígado por vía portal. Esta es la base para el aumento de la síntesis hepática de VLDL¹⁷¹⁻¹⁷⁵.

Los procesos de glucosilación, oxidación y nitración de macromoléculas en el diabético están incrementados y la afectación de la C-HDL y la C-LDL, determina mal funcionamiento de ambas lipoproteínas. Al glucosilarse la apo A-1, la C-HDL, pierde sus efectos antiinflamatorios¹⁷⁰⁻¹⁷⁵.

El control de las dislipemias en el diabético tiene beneficios demostrados con altos niveles de evidencia científica. Son múltiples los ensayos clínicos de control de hipercolesterolemia con estatinas que han demostrado los beneficios que ello tiene¹⁷²⁻¹⁷⁴. Pero más significativo es que en los diabéticos también disminuye los eventos vasculares iniciales y repetidos. En un meta análisis liderado por Kearney, se incluyeron 18000 pacientes diabéticos de 14 ensayos clínicos con aleatorización a tratamiento con estatinas, con seguimiento promedio por 4,3 años; se demostró una reducción en 9% de mortalidad de origen cardiovascular por cada 39mg/dL de disminución de C-LDL²²³.

Las guías de práctica clínica más recientes sobre diabetes y dislipemia proponen objetivos de niveles de colesterol más bajos en el paciente diabético que en la población general basadas precisamente en el riesgo incrementado por esa asociación²²⁴. A pesar de esa recomendación hay algunas evidencias de que las estatinas también confieren un mayor riesgo de desarrollar diabetes en estos pacientes²²⁵. A criterio del autor esa contradicción ha sido resulta en el estudio de Barnes al demostrar que los

beneficios del tratamiento con estatinas superan al riesgo de debut de diabetes al disminuir la mortalidad cardiovascular²²⁶.

El tabaquismo y la diabetes aumentan el riesgo de enfermedad prematura cardiovascular. En estudios con diseños prospectivos se ha demostrado que la asociación de tabaco y diabetes incrementa el riesgo de muerte cardiovascular²²⁷⁻²²⁸.

El tabaco incrementa el riesgo de padecer de diabetes y las complicaciones de esta última²²⁹, el mecanismo subyacente a esa relación incluye la inducción de resistencia a la insulina por el consumo de tabaco, en particular por la nicotina y otros tóxicos²³⁰. El daño pancreático por el cigarro puede llegar a ser relevante en algunos pacientes y contribuir al desarrollo de diabetes por esa vía²²⁷⁻²²⁹.

La nicotina al aumentar la actividad de los receptores nicotínicos, eleva los niveles de noradrenalina y adrenalina, lo que induce hiperactividad simpática con aumento de la tensión arterial y la glucemia, además la glucemia en los fumadores se eleva por el efecto de las catecolaminas al disminuir la sensibilidad de tejido periféricos a la insulina²³⁰⁻²³².

Al daño del endotelio vascular contribuye el monóxido de carbono. En sangre aumenta el fibrinógeno, disminuye la fibrinólisis y se eleva la agregación plaquetaria²³⁰⁻²³³.

Un elemento interesante que interviene en la relación entre diabetes y tabaco e incrementa los daños vasculares es el estrés que produce la diabetes como enfermedad producto de las afectaciones en diferentes esferas de la vida de relación del paciente y situaciones como temor a

hipoglucemias. El fumador suele tener el criterio de que ese mal hábito le disminuye el estrés y al ser menos capaz de abandonarlo tiene más daños²³²⁻²³³.

La asociación entre dislipidemia, diabetes y tabaquismo incrementa más aún el daño vascular y disfunción endotelial. Las bases de esta asociación no son solamente de carácter cultural, sino también biológicas, pues el tabaquismo afecta la actividad de la lipoproteinlipasa y altera la composición y función de la HDL. El mayor nivel de ácidos grasos libres del fumador hace que estos compitan con la glucosa como fuente de energía y se genere resistencia a la insulina en los músculos. De manera que todos esos componentes del síndrome metabólico tienen bases etiopatogénicas derivadas en parte por efectos del tabaquismo^{169-174, 230,232-233}.

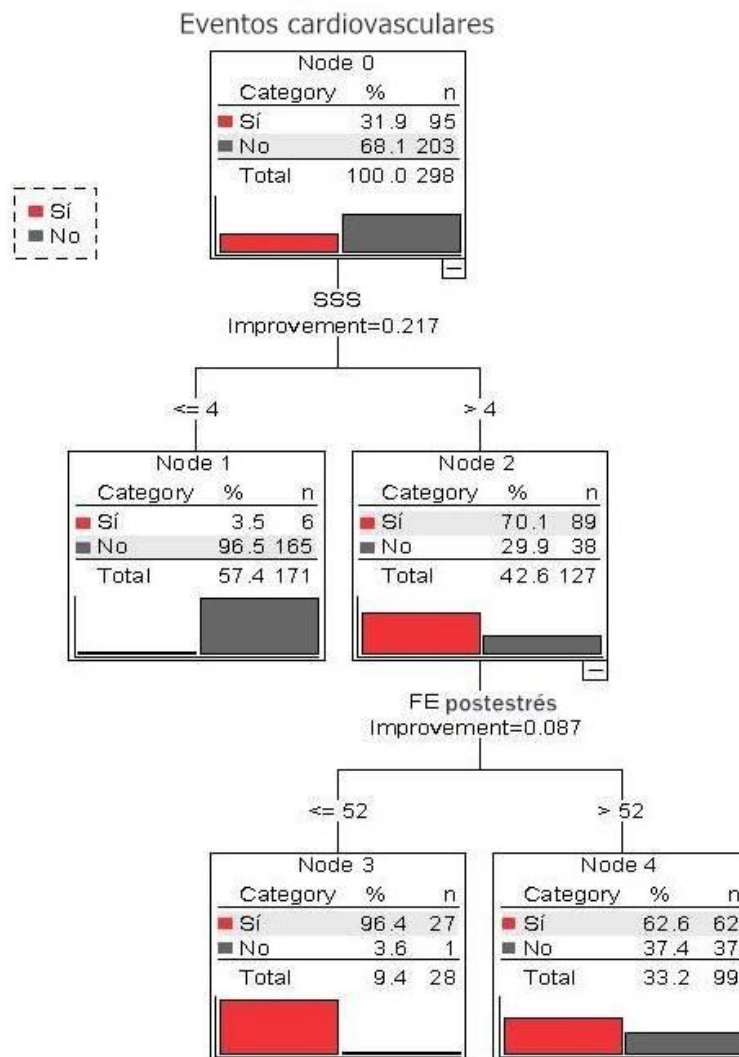
Se ha sugerido además que los efectos de sobreestimulación del sistema endocannabinoide asociado al tabaquismo crónico, a través de la nicotina a nivel hipotalámico, estimula la ingestión de alimentos con elevación de lípidos y glucosa y en consecuencia obesidad abdominal. Al mismo tiempo este sistema genera producción de dopamina que contribuye a dependencia del cigarrillo²³¹⁻²³³.

Los resultados mostrados indican que ante un paciente diabético fumador y con dislipemia en el que existan todavía dudas diagnosticas sobre la presencia de CI, la indicación de la SPECT es muy útil no solo para esclarecer el diagnóstico de esta entidad, sino también para establecer el pronóstico de ocurrencia de eventos cardiovasculares en dos años de evolución.

La figura 3.5, muestra el árbol de clasificación construido mediante el método de crecimiento estadístico CRT. La variable dependiente fue eventos cardiovasculares y las variables independientes fueron los valores cuantitativos de la SPECT de perfusión miocárdica sincronizado al ECG. El método estadístico toma como primera variable para clasificar los resultados, los valores del SSS, y establece puntos de corte en valores de $SSS > 4$ y de FE postestrés en ≤ 52 como predictores de eventos cardiovasculares. El porcentaje de eventos fatales, según las diferentes combinaciones de variables cuantitativas de la SPECT puede resumirse de la siguiente manera:

1. Población total incluida en el estudio ($n=298$) ----- 31,9% de eventos fatales.
2. En la población con $SSS > 4$ ($n=127$) eleva el riesgo de eventos cardiovasculares a 70,1%; o sea un 38,1% más que en la población total.
3. En los que tienen el $SSS > 4$ y FE postestrés ≤ 52 ($n=28$) el riesgo se eleva aún más hasta el 96,4% de eventos fatales, un 64,5% más que en la población total.

Figura 3.5 Árbol de clasificación de variables independientes parámetros de la SPECT de perfusión miocárdica y variables dependientes eventos cardiovasculares



FE: Fracción de eyección. **SSS:** Suma de puntuación del defecto postestrés.

Estos resultados brindan una información similar a la de Shaw y colaboradores, quienes transformaron la puntuación del SSS que refleja la totalidad de miocardio afectado en el término porcentaje de miocardio isquémico que es más comprensible por el médico de asistencia. De manera que el SSS se divide entre 68% para calcular el porcentaje de miocardio anormal y sobre esa base construyeron un nomograma que parte de agrupar los pacientes en dos grupos, uno con FE ventricular menor o igual a 45% y

el otro sobre el 45% y para cada uno ajustan los resultados del porcentaje de miocardio isquémico al ejercicio y al estrés farmacológico²³⁴. La estructura de ese nomograma refleja el mismo tipo de relación proporcional detectada en esta serie donde la probabilidad de eventos cardiovasculares se incrementa con el aumento del SSS y más aún si disminuye la FE.

El grupo italiano liderado por Acampa²³⁵ utilizó otro proceder que les condujo a resultados similares. Estos autores dieron seguimiento a 436 diabéticos asintomáticos que se habían realizado SPECT gatillada y les habían recogido información sobre variables clínicas fundamentalmente FRCV e indicadores de la SPECT gatillada. Demostraron que al añadir un índice basado en un *software* para calcular riesgo pre test se perfeccionaba la predicción de tiempo para que apareciese un adverso cardiovascular en los pacientes. Ahora bien, lo que interesa a los fines de discusión de estos resultados es que las dos variables que mejor predicen en ese estudio la aparición de adverso cardiovascular fueron el SSS y la FE. Esos autores tomaron como punto de corte para el SSS 3 o menos riesgos y más de 3 para los de más riesgo. En el caso de la FE tomaron un grupo con 45% o menos que implica mayor riesgo y otro con más de 45% que implica menos riesgo, de manera que conformaron cuatro grupos. Como es nuestros resultados en la medida que el SSS aumente y la FE disminuye, el riesgo también se incrementa.

Entre las facilidades del procedimiento estadístico utilizado en esta serie está su poder para tomar parámetros de la SPECT y establecer los puntos de corte mejor define grupos de riesgo. Ello es una ventaja metodológica

sobre los procedimientos en los que el punto de corte lo pone el investigador, lo que hace perder precisión y eficiencia en las clasificaciones que parte de variables continuas²³⁶⁻²³⁸.

El SSS y la FEpostestrés fueron los dos indicadores que el programa selecciona a partir de su mejor rendimiento al clasificar grupos de riesgo basado en variables continuas.

Es interesante como los resultados respecto a estas dos variables cambian según características de pacientes de diferentes series. Incluso cambian los procedimientos metodológicos, sin embargo, la información es similar. Por ejemplo, para el SSS se muestran puntajes promedios que caracteriza a pacientes con eventos cardiovasculares y los que no los presentan en seguimiento.

Recuadro 3.1 sobre resultados promedio del SSS en pacientes con evento cardiovasculares y sin ellos en otras series

Autor	Año	Con eventos	Sin eventos
Pretetta ²³⁹	2013	9.5±7	6.9±7
Nishimura ¹⁸⁹	2008	15.23±15.17	8.51±11.08
Momose ²⁴⁰	2009	15.1±12.1	10.0±11.3
Barpouletos ²⁴¹	2010	8.9±9.2	4.2±6.3
Sales ²⁴²	2008	9.3±11	1.8±4
Acampa ²³⁵	2013	6.8±7	1.8±4

Igual ocurre con la FE ventricular.

Recuadro 3.2 sobre valores promedio de la FEVI mostrados por otros autores en pacientes que han manifestado eventos cardíacos y los que no

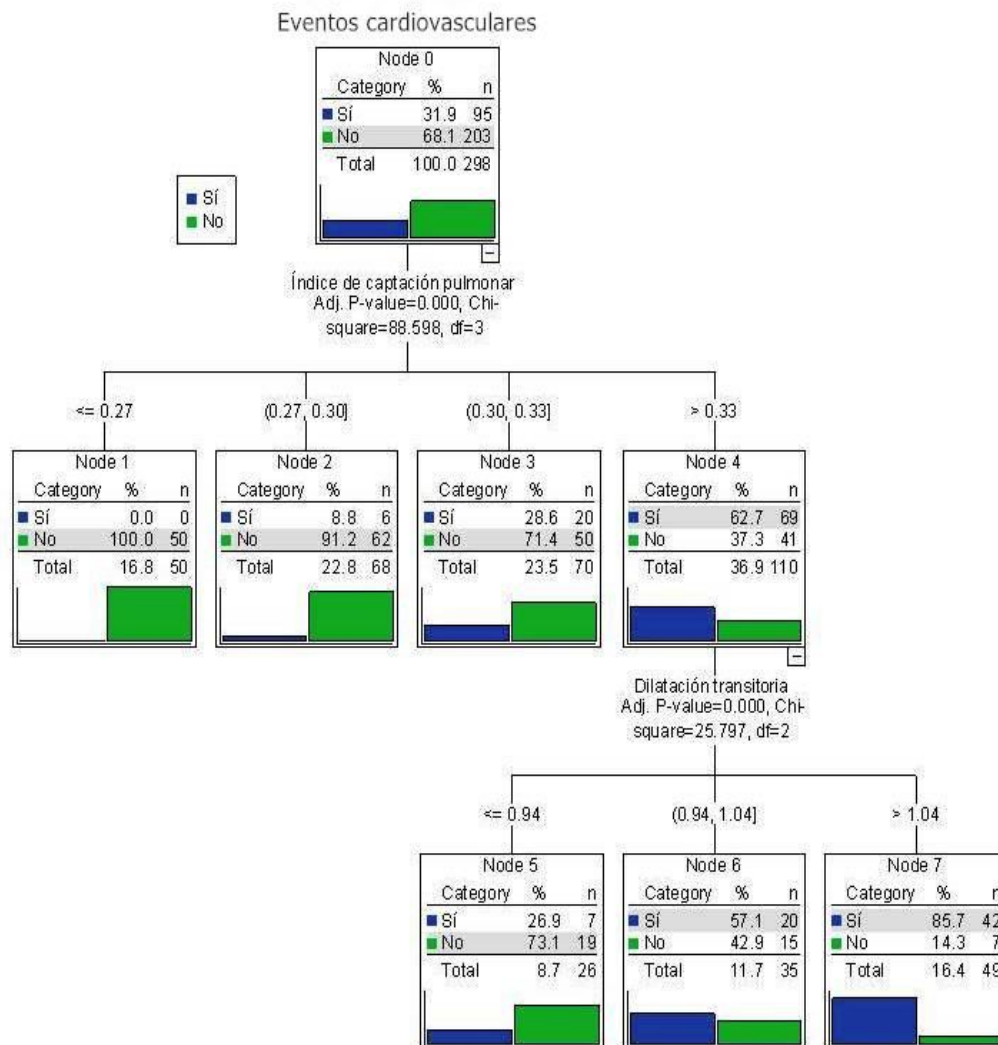
Autor	Año	Con eventos	Sin eventos
Momose ²⁴³	2012	53±16	59±16
Petretta ²³⁹	2013	45±14	56±14
Momose ²⁴⁰	2009	49±15	61±13
Barpouletos ²⁴¹	2010	46±14	55±12
Sales ²⁴²	2008	53.7±15.2	62.3±12
Acampa ²³⁵	2013	53±13	62±14

El autor considera que la coincidencia con la información derivada de otras series con la que se presenta sugiere validez de estos resultados, en concreto que al incrementarse el SSS y disminuir la FE ventricular aumenta el riesgo para tener eventos cardiovasculares y por tanto la necesidad de intervencionismo coronario es muy alta.

La figura 3.6, muestra el árbol de clasificación construido mediante el método de crecimiento estadístico, Exhaustivo de CHAID. La variable dependiente fue eventos cardiovasculares, y las variables independientes fueron el IP/C y la DIT (variables reconocidas en la literatura como predictoras de mal pronóstico) ^{116, 118-119, 193}.

El método estadístico toma como primera variable el IP/C para clasificar los resultados y establece como puntos de cohorte predictores de eventos cardiovasculares, valores de $IP/C > 0,33$ y de $DIT > 1,04$. A partir de esta prueba se identifican los saltos en la predicción a partir de los puntos de corte mencionados. Nótese como la frecuencia de 31.9% de eventos cardiovasculares se eleva a 62,7% cuando el IP/C supera el valor 0,33 y en este subgrupo cuando la DIT supera 1,04 el porcentaje de eventos adverso se eleva a 85,7%.

Figura 3.6 Árbol de clasificación de variables independientes IP/C y DIT en la SPECT de perfusión miocárdica y variables dependientes eventos cardiovasculares



La captación pulmonar del radiofármaco se incrementa debido al remanso pulmonar de sangre debida a la disfunción del VI consecuencia a su vez de la isquemia miocárdica. Esa disfunción se propicia si se somete al paciente a un esfuerzo en el que se incrementa la demanda miocárdica de oxígeno que por la isquemia no puede ser satisfecha. En esa situación aumenta la presión hidrostática capilar pulmonar el radiofármaco pasa al intersticio, fenómeno que se incrementa al demorar la circulación en ese lecho vascular^{116, 118-119, 193,216}.

Las limitaciones de este indicador proceden de los múltiples factores que lo afectan y de la diversidad de protocolos en cuanto a radiofármacos y tiempo de captación de la imagen tras la inyección de mismo. Cualquier causa de insuficiencia cardíaca depara incremento del IP/C. Ante esta situación corresponde al médico analizar cada caso en particular sobre su origen isquémico o no^{193, 216-217}.

Se ha sugerido que para el tecnecio el punto de corte sea 0,40. En esta investigación el programa estadístico distingue los pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares del resto mediante un punto de corte en 0,33. Como otros indicadores de disfunción ventricular se asocia a mayor frecuencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento^{116, 118-119,216-217}.

La DIT fue el otro indicador de disfunción contráctil consecuencia de isquemia ventricular subyacente. Lo fisiológico es que ante el esfuerzo físico el diámetro del ventrículo disminuya en las SPECT gatilladas. En cambio, ante la presencia de una perfusión miocárdica disminuida durante el esfuerzo el diámetro ventricular no se reduce y es a eso lo que se denomina DIT. Cuando la DIT alcanza valores superiores a 1.2 suele asociarse a estenosis crítica de dos o tres vasos con sensibilidad de 60% y especificidad de 95%. Las posibles explicaciones para este fenómeno incluyen la dilatación real del ventrículo en presencia de insuficiencia de flujo coronario durante el esfuerzo; una dilatación aparente por falta de captación del radiofármaco debida a isquemia subendocárdica difusa. En todo paciente que evidencia DIT con alteraciones de la motilidad regional durante el

esfuerzo por aturdimiento miocárdico se propone realizar angiografía coronaria^{124-125, 185, 239}.

La DIT es frecuente en pacientes adultos mayores, mujeres, y con baja capacidad física. En ausencia de oclusiones demostradas de coronaria epicárdicas puede haber DIT debido a enfermedad microvascular, hipertrofia cardíaca por sobrecarga de presión en hipertensos, estenosis aórtica y miocardiopatía hipertrófica. También en diabéticos y casos con miocardiopatía dilatada. El médico que interpreta este indicador debe tomar en cuenta otros factores ajenos a las enfermedades y que son de origen técnico¹²⁴⁻¹²⁵.

La DIT del ventrículo puede ocurrir en presencia de imágenes de perfusión normales y, aun así, se asocia a mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Según Hachamovitch, la DIT en pacientes sin trastornos de la perfusión en la SPECT, permite distinguir dentro de los pacientes diabéticos e infartados un subgrupo de mayor incidencia de eventos duros de hasta 5,9% anual cuando tienen DIT y otro subgrupo con riesgo muy bajo de menos de 1% de eventos anuales sin DIT. Esos resultados sugieren al médico de asistencia que es necesario realizar coronariografía en los pacientes con DIT con indicadores de perfusión normales^{116, 118, 185, 239}.

En este árbol de clasificación los puntos de corte son seleccionados por el programa que los sitúa en la mejor posición para lograr la máxima eficiencia predictiva con los indicadores incluidos. Esta es una ventaja respecto a otras herramientas estadísticas donde el punto de corte se establece a priori por el investigador. El programa coloca dentro de la estructura del árbol la DIT y el

IP/C en el orden más eficiente con vistas a predecir eventos cardiovasculares en el seguimiento²³⁶⁻²³⁸. Coincide con la mayor área bajo la curva del IP/C respecto a la DIT (ver figura 3.3).

Estos resultados llevan al autor a concluir que los pacientes con resultados de IP/C que superen el valor 0,33 y con DIT que supere a 1,04 deben recibir las intervenciones más efectivas en cuanto a prevención de eventos cardiovasculares, siempre bajo un análisis de su individualidad y del resto de los indicadores.

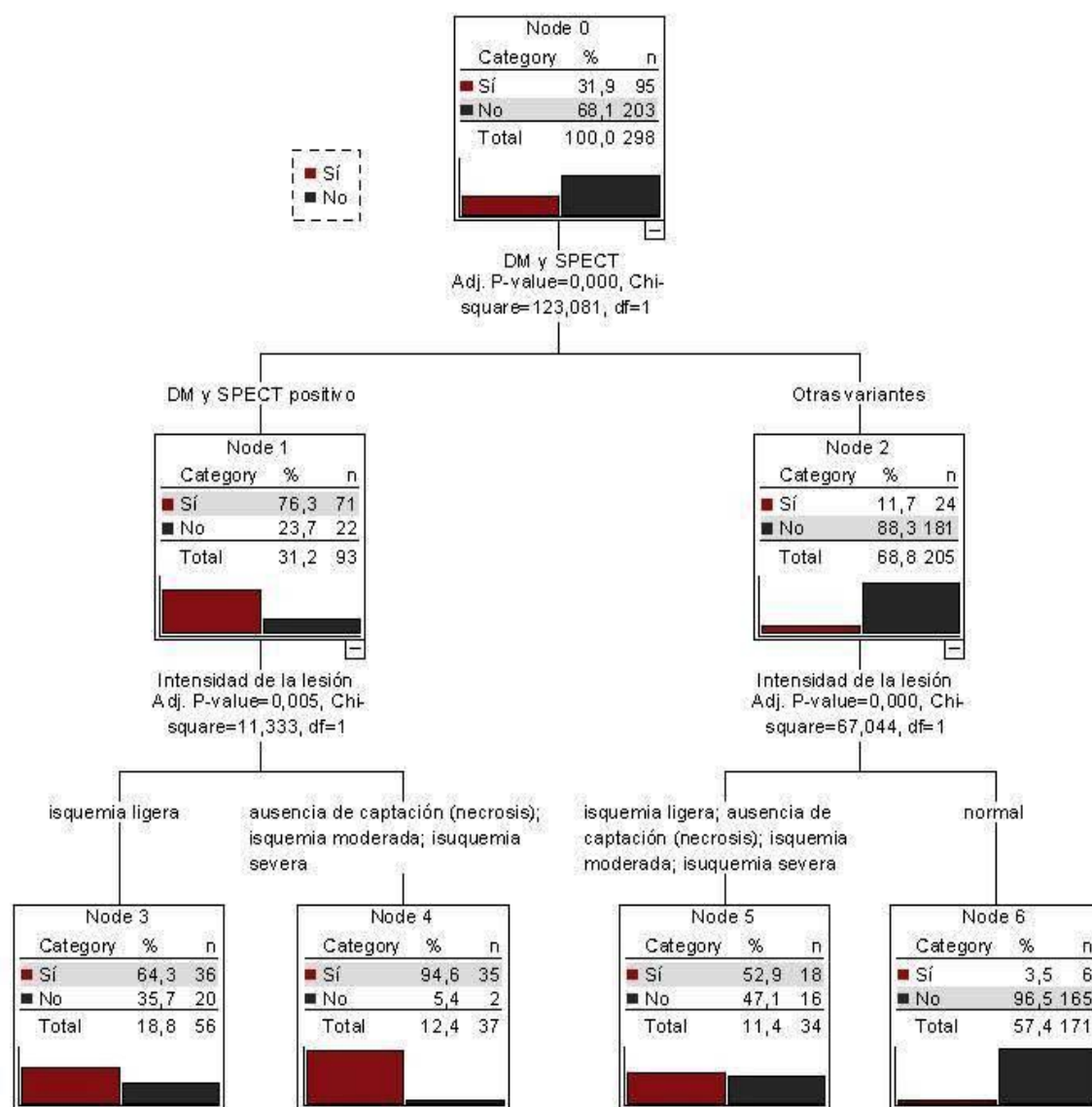
Por último, la figura 3.7, muestra el árbol de clasificación construido mediante el método de crecimiento estadístico de CHAID. La variable dependiente fue eventos cardiovasculares, y las variables independientes fueron: DM/SPECT (Diabetes y SPECT positiva), SSS, SRS, SDS, Número de defectos, FEpostestrés, FE reposo, IP/C y DIT. El método estadístico se forzó para que tomara como primera variable la DM/SPECT y así observar las diferencias entre el grupo de pacientes con diabetes y SPECT positiva y el grupo del resto de los pacientes que incluye: a los diabéticos con SPECT negativa y a los no diabéticos con SPECT positivo o negativo. El porcentaje de eventos fatales, según las diferentes combinaciones de estas variables puede resumirse de la siguiente manera:

1. Población total incluida en el estudio (n=298) ----- 31,9% de eventos fatales.
2. Población con DM y SPECT positiva (n=93) ---76,3% de eventos fatales, 44,4% más que en la población total.

3. Población con DM y SPECT positiva con isquemia ligera (n=53) --- 64,3% de eventos fatales, 32,4% más que en la población total.
4. Población con otras variantes de la combinación condición de diabetes y resultados de la SPECT (n=205) ---11,7% de eventos fatales, 20,3% menos que en la población total.
5. Población con DM o no y SPECT normal (n=171) ---3,5% de eventos fatales, 28,4% menos que en la población total.
6. Población con DM o no y SPECT positivo (n=34) ---52,9% de eventos fatales, 21% más que en la población total.

Figura 3.7Árbol de clasificación de variables independientes parámetros de la SPECT de perfusión miocárdica, DM y variables dependientes eventos cardiovasculares

Eventos cardiovasculares



DM: Diabetes mellitus. **SPECT:** Tomografía computarizada por emisión de fotón único. Otras variantes: los diabéticos con SPECT negativa y los no diabéticos con SPECT positivo o negativo.

La positividad de la SPECT realizado con fines de esclarecer dudas diagnósticas en un diabético indica que la aparición de eventos cardiovasculares se incrementa hasta un 76,3%. Pero si la positividad de esta prueba incluye la detección de necrosis, o isquemia moderada a severa

el riesgo se eleva a 94,6% y la intervención coronaria se hace sumamente necesaria.

En el caso de que ambas características (ser diabético con SPECT positivo) no estén presentes en el mismo paciente, (ver tabla 3.9.1) esto es diabético con SPECT negativo (39,3% de los diabéticos), paciente no diabético con SPECT positivo (76.6% de los no diabéticos), o con SPECT negativo (23,4%) entonces la probabilidad de eventos cardiovasculares se eleva de un 11,7% a 52, 9% si se evidencia necrosis o isquemia de moderada a severo, pero disminuye a solo 3,5% si la SPECT fuese normal.

Quedan así identificados dos grupos donde la toma de decisiones clínicas es muy clara basada en estas evidencias.

El primer grupo conformado por los 93 diabéticos con SPECT positivo, a los cuales, salvo una contraindicación no superable, hay que proceder con intervencionismo coronario. Esto especialmente si la positividad de la SPECT incluye signos de necrosis o isquemia de moderada a severa.

El segundo que incluye los 171 pacientes con SPECT sin evidencias directas de trastornos de perfusión, en los que no se deben asumir riesgos innecesarios con intervencionismo coronario.

Los 34 pacientes restantes exigirían la ponderación de otros factores no tomados en cuenta en esta investigación.

CONCLUSIONES

1. El riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos fue superior lo que se evidenció en resultados de SPECT positiva de isquemia más frecuentes y por su mayor asociación con sexo masculino, mayor edad, hipertensión arterial, dislipidemia y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.
2. Los parámetros que presentaron el mayor valor discriminante fueron el SSS, el SDS, el SRS, y la DIT, que estaban más alterados en los diabéticos.
3. La SPECT permitió confirmar el diagnóstico de cardiopatía isquémica en pacientes con electrocardiograma basal y ergometría no concluyente o negativa. Los valores de sensibilidad de ambas pruebas respecto a la SPECT fueron mayores en los diabéticos.
4. Los indicadores de la SPECT que mejor predijeron la aparición de eventos cardiovasculares fueron los que expresaban trastornos de perfusión. Los pacientes diabéticos con SPECT positiva de isquemia, sea moderada, severa o con necrosis, tuvieron peor pronóstico. Se demostró que la asociación de dislipidemias y tabaquismo en diabéticos, deparaba una mayor incidencia de eventos cardiovasculares.
5. En los pacientes en que la SPECT fue positiva la variable más predictiva de evento cardiovascular fue la FE postestrés, tanto en la

población total como en los pacientes diabéticos. Se establecieron puntos de corte predictivos de eventos cardiovasculares, específicos para la población estudiada en cuanto a FE postestrés, índice de captación pulmonar y dilatación transitoria.

RECOMENDACIONES

- Extender la utilización de la SPECT en el proceso de atención del paciente con enfermedad coronaria antes de realizar coronariografía no urgente, en especial si se trata de pacientes diabéticos.
- Realizar estudios multicéntricos prospectivos con vistas a lograr casuísticas más diversas y representativas. Establecer un mejor aprovechamiento de las variables predictivas del riesgo de la SPECT, en particular las de tipo cuantitativo.
- Considerar las características especiales en subpoblaciones diabéticas, donde a los resultados de la SPECT se suma este factor de riesgo que varía en alguna medida la distribución temporal de los eventos cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vila CA, Forcadell J, Diego C, Ochoa GO, Satué E, Rull B, et al. Incidencia y mortalidad por infarto agudo de miocardio en la población mayor de 60 años del área de Tarragona. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2015 Dic [citado 8 Oct 2016];89(6):597-605. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272015000600007&lng=pt&tlng=es.
2. García AG, Ramos CR, Hervás BT, Sánchez VI, Ramirez CG, Bardisa HF, et al. Evolución del impacto de la cardiopatía isquémica en la reincorporación laboral de trabajadores españoles. Med segur trab [Internet]. 2015 Jul [citado 14 Aug 2016];61(240):325-41. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2015000300003&lng=pt&tlng=es.
3. Fernando AA, Mercy AA, Fernando AE. Prevención de la cardiopatía isquémica, un desafío de la atención primaria de salud. Rev. Med. Electron [Internet]. 2015 Abr [citado 12 Sep 2016];37(2):141-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242015000200005&lng=pt&tlng=es.
4. Sandoya E. Cardiopatía isquémica aguda y la revolución en cardiología. Rev.Urug.Cardiol [Internet]. 2013 Dic [citado 13 Sep 2016];28(3):399-402. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202013000300013&lng=pt&tlng=es.

5. Lóriga GO, Pastrana RI, Quintero PW. Características clínico epidemiológicas de pacientes con infarto miocárdico agudo. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2013 Dic [citado 13 Sep 2016];17(6):37-50. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000600005&lng=pt&tlng=es.
6. Meriño ET, Guerra CE, Quiala CC, Fuentes IR, Peralta AJ. Caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de pacientes con infarto agudo del miocardio. MEDISAN [Internet]. 2012 Abr [citado 13 Ago 2016];16(9):1416-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000900012&lng=pt&tlng=es.
7. Cordero A, Galve E, Bertomeu MartínezV, Bueno H, Fácila L, Alegría E, et al. Trends in Risk Factors and Treatments in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Seen at Cardiology Clinics Between 2006 and 2014. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 Aug4];69(4):401-7. Available from: <http://www.revespcardiol.org/en/trends-in-risk-factors-and/articulo/90450749/>.
8. Brotons C, Cuende JI, Fernández PJ, Plana N, Moral I. Ischaemic heart disease. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Aug27];25(5):203-10. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916813001046?via%3Dihub>
9. Franco SA, Arango DC. Calidad de vida de pacientes con enfermedad cardiovascular en un programa de seguimiento Farmacoterapéutico. Rev

Méd Risaralda [Internet]. 2017 Ene [citado 8 Sep 2017];23(1):30-3.

Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672017000100007&lng=pt&tlng=es.

10. Marcela BC. Valoración del daño corporal en cardiopatía isquémica, basado en las guías de valoración del deterioro permanente de la academia americana de medicina. Med Leg Costa Rica [Internet]. 2017 Mar [citado 3 Sep 2016];34(1):208-17. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100208&lang=pt.

11. Martín CA, Barca FJ, Cabañas MD, Martín P, García M, Muñoz MA, et al. Obesidad e indicadores antropométricos en una muestra de varones con Síndrome Coronario Agudo, en un Área de Salud que incluye reclusos: estudio caso-control. Rev. esp. sanid. penit [Internet]. 2015 Jun [citado 11 Sep 2016];17(1):20-9. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202015000100004&lng=pt&tlng=es.

12. Castillo RM, Castro OC, Sánchez A, Ceballos BH, Pianesi ME, Malarczuk C, et al. Ausentismo laboral y factores de riesgo cardiovascular en empleados públicos hospitalarios. Acta bioquím clín latinoam [Internet]. 2016 Mar [cited 2016 Jun3];50(1):37-44. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572016000100007&lng=pt&tlng=es.

13. Simmons RK, Echouffo JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Aug24];380(9855):1741-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3607818/>.
14. Carson AP, Tanner RM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Thacker EL, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 Aug5];24(8):581-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135722/>.
15. Desai JR, Vazquez BG, Xu Z, Schroeder EB, Karter AJ, Steiner JF, et al. Who Must We Target Now to Minimize Future Cardiovascular Events and Total Mortality?: Lessons From the Surveillance, Prevention and Management of Diabetes Mellitus (SUPREME-DM) Cohort Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2015 Sep [cited 2016 Sep5];8(5):508-16. Available from: <http://circoutcomes.ahajournals.org/content/8/5/508.long>.
16. Raffield LM, Agarwal S, Cox AJ, Hsu FC, Carr JJ, Freedman BI, et al. Cross-sectional analysis of calcium intake for associations with vascular calcification and mortality in individuals with type 2 diabetes from the Diabetes Heart Study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 Jun3];100(4):1029-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4163793/>.

17. Arnold Y, Castelo L, Licea M, Medina I. Comportamiento de indicadores epidemiológicos de morbilidad por diabetes mellitus en Cuba, 1998-2009. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2012 Sep [cited 2016 Aug18];16(1):1-6. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203124341004>.
18. Waugh NR, Shyangdan D, Taylor PS, Suri G, Hall B. Screening for type 2 diabetes: a short report for the National Screening Committee. Health Technol Assess [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Sep3];17(35):1-90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0083283/>.
19. Trujillo GZ, Sánchez BV, Alpizar ER, Cruz MC. Caracterización de los pacientes diabéticos tipo 2 ingresados en el Centro de Atención al Diabético de Cienfuegos. Rev Finlay [Internet]. 2016 Dic [citado 3 Aug 2017];6(4):2221-434. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000400005.
20. Singh M, Holmes DR, Gersh BJ, Frye RL, Lennon RJ, Rihal CS. Thirty-year trends in outcomes of percutaneous coronary interventions in diabetic patients. Mayo Clin Proc [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Jun15];88(1):22-30. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002561961201035X?via%3Dihub>.
21. Izquierdo DM, Jiménez JV. Detección precoz de pacientes con riesgo de diabetes mellitus en la atención primaria de salud. Rev.Med.Electrón [Internet]. 2015 Sep [citado 27 Aug 2017];37(5):469-78. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-182420150005000006&lng=pt&tlng=es.

22. Girón BJ, Fernández GA, Trujillo FY, Ramos LN, Silva DO. Caracterización clinicoepidemiológica de la prediabetes. MEDISAN [Internet]. 2013 Ago [citado 24 Ago 2017];17(8):2096-3000. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-301920130008000002&lng=pt&tlng=es.
23. Josephine MF, Mark MC. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Aug11];93(1):137-88. Available from: <http://physrev.physiology.org/content/93/1/137.short>.
24. Chowdhury MV, Blankstein R. Is there a role for screening asymptomatic patients with diabetes?. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Sep1];13(6):589-91. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14779072.2015.1047764>.
25. Tavares CA, Wajchjemberg BL, Rochitte C, Lerario AC. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Aug13];60(2):143-51. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972016000200143&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
26. Sharma AK, Khanna D. Diabetes mellitus associated cardiovascular signalling alteration: a need for the revisit. *Cell Signal* [Internet]. 2013 May [cited 2017 Jun11];25(5):1149-55. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656813000338?via%3Dihub>.

27. Piña RY, Cruz HO, Parlá SJ, Fernández MM. Isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2012 Ago [citado 22 Sep 2017];23(2):139-49. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000200004&lng=pt&tlng=es.
28. Martín TI, Sevillano CC, Segura GA, Javier CF. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? World J Diabetes [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 Sep2];5(4):444-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127581/>.
29. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients with and without Diabetes Mellitus. Circulation [Internet]. 2017 Oct [cited 2017 1Nov];136(17):1-34. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/08/23/CIRCULATIONAHA.112.120402.short>.
30. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. Circulation [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Aug7];132(10):923-31. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/132/10/923.long>.

31. Udell JA, Steg PG, Scirica BM, Eagle KA, Ohman EM, Goto S, et al. Metabolic syndrome, diabetes mellitus, or both and cardiovascular risk in outpatients with or at risk for atherothrombosis. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Aug7];21(12):1531-40. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2047487313500541?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&.
32. Mercer BN, Morais S, Cubbon RM, Kearney MT. Dyslipidemia and ischemic cardiopathy associated with duration of diabetes mellitus in the oldest old: the OCTABAIX study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012 Aug [cited 2017 Jul15];60(8):1594-6. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2012.02924.x/abstract;jsessionid=8006748C2386B1B6D394C985D7895731.f03t03..>.
33. Bravo PE, Psaty BM, Di Carli MF, Branch KR. Identification of coronary heart disease in asymptomatic individuals with diabetes mellitus: to screen or not to screen. *Colomb Med* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Sep4];46(1):41-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4437286/>.
34. Clodi M, Säly C, Hoppichler F, Resl M, Steinwender C, Eber B. Diabetes mellitus, coronary artery disease and heart disease. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Aug27];128(2):212-5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00508-016-0988-7>.

35. Li Q, Zhang Z, Du R, Hu X, Yan Y, Gao Q, et al. Association analysis between endothelial function related factors and coronary artery stenosis degree in coronary heart disease patients with type 2 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2012 Mar [cited 2017 Jul17];25(7):711-6. Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2012.25.issue-7-8/jpem-2012-0159/jpem-2012-0159.xml>.
36. Ochoa LA, Tamayo ND, Lugo MG, Izquierdo EV, Quispe JF, Sánchez YP, et al. Resultados del Grupo de Investigación en Muerte Súbita, 20 años después de su creación. Rev cub sal púb [Internet]. 2015 Jun [citado 18 Sep 2017];41(2):298-323. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662015000200010&lng=pt&tlng=es.
37. Valdés RE, Camps AM, Verdecia SR. Factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2014 Jun [citado 28 Jul 2017];33(2):177-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002014000200009&lng=pt&tlng=es.
38. Vilches IE, Ochoa MI, González LM, Ramos MV, Tamayo VN, García OD, et al. Perfil de riesgo vascular aterosclerótico del fallecido por muerte cardíaca súbita. Rev cubana med [Internet]. 2013 Sep [citado 21 Sep 2017];52(3):146-60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000300002&lng=pt&tlng=es.

39. Valdés RE, Bencosme RN. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en personas con diabetes mellitus tipo 2. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2013 Ago [citado 17 Ago 2017];24(2):125-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000200003&lng=pt&tlng=es.
40. King RJ, Grant PJ. Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic. Herz [Internet]. 2016 May [cited 2017 Aug8];41(3):184-92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00059-016-4414-8>.
41. Wang Y. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. Int J Cardiol [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Aug18];167(2):342-50. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527311022819?via%3Dihub>
42. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud. Anuario Estadístico de la Salud 2015[Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública 2016 [Citado 21 Dic 2016]: 39-45 p. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
43. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud. Anuario Estadístico de la Salud 2011[Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012 [Citado 21 Dic 2016]:39-45 p. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.

44. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud.
Anuario Estadístico de la Salud 2012[Internet]. La Habana: Ministerio de
Salud Pública; 2013 [Citado 21 Dic 2016]: 39-45 p. Disponible en:
<http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
45. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud.
Anuario Estadístico de la Salud 2013[Internet]. La Habana: Ministerio de
Salud Pública; 2014 [Citado 21 Dic 2016]: 39-45 p Disponible en:
<http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
46. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud.
Anuario Estadístico de la Salud 2014[Internet]. La Habana: Ministerio de
Salud Pública; 2015 [Citado 21 Dic 2016]: 39-45 p. Disponible en:
<http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
47. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud.
Anuario Estadístico de la Salud 2015[Internet]. La Habana: Ministerio de
Salud Pública 2016 [Citado 21 Dic 2016]: 72-81 p. Disponible en:
<http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
48. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud.
Anuario Estadístico de la Salud 2011[Internet]. La Habana: Ministerio de
Salud Pública; 2012 [Citado 21 Dic 2016]: 72-81 p. Disponible en:
<http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
49. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud.
Anuario Estadístico de la Salud 2012[Internet]. La Habana: Ministerio de
Salud Pública; 2013 [Citado 21 Dic 2016]: 72-81 p. Disponible en:
<http://www.sld.cu/sitios/dne/>.

50. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud. Anuario Estadístico de la Salud 2013[Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2014 [Citado 21 Dic 2016]: 72-81 p Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
51. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticos de Salud. Anuario Estadístico de la Salud 2014[Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2015 [Citado 21 Dic 2016]: 72-81 p. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
52. Vargas JL, Lomelí HI, Saldivia MG, Ayala LB. Utilidad pronóstica de la prueba de esfuerzo en la estratificación de riesgo de pacientes con insuficiencia cardiaca. Arch. Cardiol. Méx [Internet]. 2015 Jul [citado 24 Oct 2017];85(3):201-6. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402015000300005&lng=pt&tlng=es.
53. Pizzi MN, Aguadé BS, Roque A, Cuéllar CH, Romero FG, García BB, et al. SPECT, coronary angio-CT, invasive coronary angiography and fusion images in stable coronary disease. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Sep15];34(3):173-80. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-spect-angio-tc-coronaria-coronariografia-invasiva-S2253654X14002091>.
54. Becker A, Becker C. Imaging of myocardial perfusion: possibilities and perspectives. J Nucl Cardiol [Internet]. 2013 Apr [cited 2017

Aug11];20(2):289-96. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-013-9681-7>.

55. Hussain N, Parker MW, Henzlova MJ, Duvall WL. Stress-first Myocardial Perfusion Imaging. *Cardiol Clin* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Sep11];34(1):59-67. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733865115000697?via%3Dihub>

56. Juneau D, Erthal F, Chow BJ, Redpath C, Ruddy TD, Knuuti J, et al. The role of nuclear cardiac imaging in risk stratification of sudden cardiac death. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Sep11];23(6):1380-98. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-016-0599-8>.

57. Vitola JV. Nuclear cardiology and CVD in the developing world: Are we applying our scarce resources appropriately? Why is our mortality rate so high? *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2017 Aug25];23(5):1166-70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-016-0562-8>.

58. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé S, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Jun23];8(3): [About 8 p.]. Available from:
<http://circimaging.ahajournals.org/content/8/3/e002179.long>.

59. Lee WW. Recent Advances in Nuclear Cardiology. Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 May28];50(3):196-206. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4977260/>.
60. Zuin M, Rampin L, Rinuncini M, Picariello C, Chondrogiannis S, Rubello D, et al. Role of myocardial perfusion scintigraphy in predicting global cardiovascular risk and differentiating between patients with moderate and high cardiovascular risk. Nucl Med Commun [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Jul29];37(8):805-11. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27058365>.
61. Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Hori Y, Hayase M, Mineki T, et al. Prognostic value of major cardiac event risk score estimated with gated myocardial perfusion imaging in japanese patients with coronary artery disease. Int Heart J [Internet]. 2016 Jul [cited 2017 Aug19];57(4):408-16. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/57/4/57_15-428/article.
62. Nichols KJ, Van Tosh A. Gated SPECT myocardial perfusion imaging quality assurance in current and future practice. J Nucl Cardiol [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 Sep15];24(2):534-45. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-016-0752-4>.
63. Lee H, Yoon YE, Park JB, Kim HL, Park HE, Lee SP, et al. The incremental prognostic value of cardiac computed tomography in comparison with single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. PLoS One [Internet]. 2016 Aug

- [cited 2017 Jun8];11(8): [About 6 p.]. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0160188>.
64. Haaf P, Ritter M, Grize L, Pfisterer ME, Zellweger MJ, BARDOT study group. Quality of life as predictor for the development of cardiac ischemia in high-risk asymptomatic diabetic patients. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2017 Aug18];24(3):772-82. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-016-0759-x>.
65. Mangla A, Oliveros E, Williams KA, Kalra DK. Cardiac imaging in the diagnosis of coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2017 Oct28];42(10):316-66. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280617300725?via%3Dihub>
66. Peix A. Usefulness of nuclear cardiology techniques for silent ischemia detection in diabetes. *MEDICC Review*[Internet]. 2013Jan [cited 2017 Aug18];15(3):33-36. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551713615000744?via%3Dihub>
67. Peix A, Cabrera LO, Heres F, Rodríguez L, Valdés A, Valiente J, et al. Interrelationship between myocardial perfusion imaging, coronary calcium score, and endothelial function in asymptomatic diabetes and controls. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2017 Sep22];18(3):398-406. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508716302829?via%3Dihub>

68. Peix A, Cabrera LO, Rodríguez L, Padrón K, Llanes J, Licea M, et al. Cardiac outcomes 3 years after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: value of myocardial perfusion imaging and coronary calcium score. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Oct 7];36(3):156-161. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552647/>.
69. Peix GA, Karell J, Rodríguez L, Cabrera LO, Padrón K, Carrillo R, et al. Gated SPECT myocardial perfusion imaging, intraventricular synchronism, and cardiac events in heart failure. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2014 Jun [Citado 6 Dec 2016];39(6):498-504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686210>.
70. Cabrera RL, Peix GA, Padrón KM, Chacón D, Carrillo R, Fernández Y, et al. Prognostic Value of Gated SPECT after Reperfusion for Acute Myocardial Infarction. *MEDICC Rev* [Internet]. 2013 Apr [cited 3 Jan 2017];15(2):20-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686251>.
71. Peix GA, Chacón D, Ponce F, López A, Cabrera O, Maltas AM, et al. Gammagrafía de perfusión miocárdica con Tecnecio 99m-MIBI para predecir al año, la evolución de mujeres referidas para evaluación de dolor precordial. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2002 Ago [Citado 9 Ene 2017];41(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232002000400007.

72. Peña QY. Factores aterogénicos que justifican la tomografía sincronizada de perfusión miocárdica en diabéticos tipo 2 sin clínica cardiovascular. La Habana: Centro de Investigaciones Clínicas [tesis de doctorado en Internet]. La Habana: Ciencias Médicas; 2011 [Citado 8 Ene 2017]. [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/365/>.
73. Peña Y, Coca MA, Batista JF, Fernández BJ, Quesada R, Peña A. Utilidad de la tomografía computarizada de emisión de fotón único sincronizada con el electrocardiograma para la detección de isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2. Rev Méd Chile [Internet]. 2009 [Citado 23 Dic 2016];137(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v137n8/art04.pdf>.
74. Valdés MA, Sixto FS, Peix GA. Gammagrafía de perfusión miocárdica en mujeres postmenopáusicas con angina y coronarias epicárdicas angiográficamente normales. CorSalud [Internet]. 2011 Dic [Citado 4 Dic 2016];3(1):4-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17627185>
75. Peña Y, Fernández BJE, Bacallao J, Batista JF, de León ML. Lipid levels as predictors of silent myocardial ischemia in a type 2 diabetic population in Havana. MEDICC Rev [Internet]. 2012 Oct [Citado 17 Dic 2016];14(1):18-24. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v137n8/art04.pdf>.

76. Keck CW, Reed GA. The curious case of Cuba. *Am J Public Health* [Internet]. 2012 Aug [cited 2017 Aug24];102(8):13-22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464859/>.
77. Almeida Filho N, Castiel LD, Ayres JRM. Riesgo: concepto básico de la epidemiología. *Salud Colectiva* [Internet]. 2009 Sep [citado 13 Sep 2017];5(3):323-344. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636185>
78. Cisneros SL, Carrazana GE. Factores de riesgo de la cardiopatía isquémica. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2013 Dic [citado 13 Sep 2017];29(4):369-78. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000400010&lng=pt&tlng=es.
79. Cucalon AJ, Buisac RC, Marin IA, Castan RS, Blay CM, Barrasa VJ. Control of major cardiovascular risk factors of ischemic heart disease in secondary prevention in Aragón: COCINA study. *Hipertens Riesgo Vasc* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Aug3];33(1):7-13. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S188918371500063X?via%3Dihub>.
80. Elosua R, Sayols BS. Genética de la cardiopatía isquémica: del conocimiento actual a las implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2017 Sep [citado 2 Oct 2017];70(9):754-62. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/pdf/90461343/S300/>.
81. Mauro MI, Rosa LC, Sanz RS, Garicano VE, Cabañas MJ, Collado YL. Enfoque genómico en la enfermedad cardiovascular. *Nutr. Hosp* [Internet].

2016 Feb [citado 2 Jul 2017];33(1):148-55. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-

[16112016000100025&lng=pt&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000100025&lng=pt&tlng=es).

82. Sarink D, Nedkoff L, Briffa T, Shaw JE, Magliano DJ, Stevenson C, et al.

Projected age- and sex-specific prevalence of cardiovascular diseases in

Western Australian adults from 2005-2045. Eur J Prev Cardiol [Internet].

2016 Jan [cited 2017 Sep6];23(1):23-32. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27906998>.

83. Martínez EY, Zambrano HR, Zambrano HA, Manrique AA, Mayta CJ,

Cardenas RA, et al. Características de los factores de riesgo

cardiovascular en una población urbana y rural de la selva peruana, julio -

2014. Horiz. Med [Internet]. 2017 Abr [citado 12 Sep 2017];17(2):38-42.

Disponible

en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-

[558X2017000200006&lng=pt&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000200006&lng=pt&tlng=es).

84. Querales CM, Rojas PS, Silva E, Ochoa J, Santiago K, Adames J, et al.

Factores de riesgo cardiovascular en comunidades urbana y rural. Rev.

salud pública [Internet]. 2017 Abr [citado 13 Ago 2017];19(2):188-93.

Disponible

en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-

[00642017000200188&lng=pt&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642017000200188&lng=pt&tlng=es).

85. Arboleda CM, García YA. Riesgo cardiovascular: analisis basado en las

tablas de framingham en pacientes asistidos en la unidad ambulatoria 309,

IESS - sucúa. Revista Med [Internet]. 2017 Jan [citado 13 Ago

2017];25(1):20-30. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562017000100003&lng=pt&tlng=es.

86. George J, Rapsomaniki E, Pujades RM, Shah AD, Denaxas S, Herrett E, et al. How Does Cardiovascular Disease First Present in Women and Men? Incidence of 12 Cardiovascular Diseases in a Contemporary Cohort of 1,937,360 People. *Circulation* [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Jun11];132(14):1320-8. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590518/>.

87. Cantus DS, Ruiz CS, Gómez SS. Conocimientos previos de la mujer en la enfermedad coronaria: Un estudio fenomenológico. *Index Enferm* [Internet]. 2015 Jul [citado 21 Sep 2017];24(3):129-33. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962015000200003&lng=pt&tlng=es.

88. Santos VR, Martins GA, Carvalho CJ, Pagliari AJ, Cabral R, Jacklin EG. Risk factors for developing cardiovascular disease in women. *Invest. educ. enferm* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Sep1];35(1):35-47. Available from:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-53072017000100035&lng=pt&tlng=en.

89. Llanes EJ, Ortega TY, Rodríguez RY, Céspedes G, Bacallao F, Solis M, et al. Concentraciones bajas del colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad, un factor de riesgo a considerar en mujeres con cardiopatía isquémica. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2013 Jun [citado 28 Ago 2017];32(2):147-58. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002013000200004&lng=pt&tlng=es.

90. Potì F, Simoni M, Nofer JR. Atheroprotective role of high-density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine-1-phosphate (S1P). *Cardiovasc Res* [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 Oct3];103(3):395-404. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1093/cvr/cvu136>.
91. Pujades RM, George J, Shah AD, Rapsomaniki E, Denaxas S, West R, et al. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1937360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Aug9];44(1):129-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4339760/>.
92. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 Sep11];132(19):1795-804. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643392/>.
93. Labraña AM, Durán E, Martínez MA, Leiva AM, Garrido MA, Díaz X, et al. Menor peso corporal, de índice de masa corporal y de perímetro de cintura se asocian a una disminución en factores de riesgo cardiovascular en población chilena. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2017 May [citado 30 May 2017];145(5):585-94. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-988720170005000005&lng=pt&tlng=es.

94. Nakajima K, Takeishi Y, Matsuo S. Metabolic syndrome is not a predictor for cardiovascular events in Japanese patients with diabetes mellitus asymptomatic for coronary artery disease: A retrospective analysis of the J-ACCESS-2 study. J Nucl Cardiol [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Jun7];20(2):234-41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12350-012-9656-0>.
95. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades RM, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet [Internet]. 2014 May [cited 2017 Sep15];383(9932):1899-911. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4042017/>.
96. Cubbon RM, Ali N, Sengupta A, Kearney MT. Insulin- and growth factor-resistance impairs vascular regeneration in diabetes mellitus. Curr Vasc Pharmacol [Internet]. 2012 May [cited 2017 Aug8];10(3):271-84. Available from: <http://www.eurekaselect.com/96258/article>.
97. Brinck JW, Thomas A, Lauer E, Jornayvaz FR, Brulhart-Meynet MC, Prost JC, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With Reduced High-Density Lipoprotein Sphingosine-1-Phosphate Content and Impaired High-Density Lipoprotein Cardiac Cell Protection. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2016 May [cited 2017 Jul11];36(5):817-24. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/content/36/5/817.long>.

98. .López BL, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. Rev Esp Cardiol[Internet]. 2009 Dic [Citado 29 Oct 2016];52(12):1045-56. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893299750359>
99. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica: registro TRECE. Rev esp cardiol [Internet]. 2009 Jul [Citado 28 Oct 2016];62(7):807-11. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030089320971694X>
100. Borrás X, Garcia-Moll X, Gómez-Doblas JJ, Zapata A, Artigas R. Estudio de la angina estable en España y su impacto en la calidad de vida del paciente. Registro AVANCE. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2012 Ago [Citado 28 Oct 2016];65(8):734-41. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893212002333>
101. Cadavid L, García CE. Resultados de SPECT miocárdico y eventos cardiovasculares en dos servicios de Medicina nuclear de Bogotá durante 2011 a 2012. Rev Col Cardiol [Internet]. 2014 Nov [citado 7 Oct 2016];21(7):86-94. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-resultados-spect-miocardico-eventos-cardiovasculares-S012056331470258X>.

102. Rodríguez NC. Evaluación del metabolismo hidrocarbonado y riesgo de diabetes en sujetos hospitalizados por cardiopatía isquémica. RIUM [Internet]. 2014 Abr [Citado 28 Oct 2016];18(2): 26-30. Disponible en: <http://www.riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/7394>
103. Colomo N, Linares F, Rubio ME, Moreno MJ, Mora M, García AM, et al. Stress hyperglycaemia in hospitalized patients with coronary artery disease and type 2 diabetes risk. Eur J Clin Invest [Internet]. 2013 Oct [Cited 2016 Oct 28];43(10):1060-8. Available from: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.12144/full>
104. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Arch Intern Med [Internet]. 1999 Dec [Cited 2016 Oct 27];159(22):2661-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597756>
105. Hornez FE, Carvajal YE, Carvajal YN. Prueba de perfusión miocárdica versus coronariografía en el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Caja Petrolera de Salud Santa Cruz-Bolivia. Rev Cient Cienc Méd [Internet]. 2015 May [citado 11 Jun 2017];18(1):22-6. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332015000100005&lng=pt&lng=es.

106. Hage FG, AlJaroudi WA. Review of Cardiovascular Imaging in the Journal of Nuclear Cardiology in 2015-Part 2 of 2: Myocardial perfusion imaging. J Nucl Cardiol [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Aug9];23(3):493-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-016-0444-0>.
107. Rief M, Chen MY, Vavere AL, Kendziora B, Miller JM, Bandettini WP, et al. Coronary artery disease: analysis of diagnostic performance of ct perfusion and mr perfusion imaging in comparison with quantitative coronary angiography and SPECT-multicenter prospective trial. Radiology [Internet]. 2017 sep [cited 2017 Oct3];35(8): [About 5 p.]. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017162447?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&.
108. Merlano S. La perfusión miocárdica. Imagen validada y costo-efectiva punto de vista desde el análisis crítico. RCC [Internet]. 2008 Dic [citado 20 Aug 2017];15(6): 15-18. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v15n6/v15n6a1.pdf>.
109. Pérez IJ, Purificación P, Lumbreras L, Martín AM, Ruiz FJ, Posadas Á, et al. Valor diagnóstico de la perfusión miocárdica SPECT con dipiridamol en una población femenina. Rev Argent Cardiol [Internet]. 2009 Mar [citado 8 Sep 2017];77(5):373-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482009000500007.

110. Jiménez CJ, Díaz CÓ, Barrabés JA, de la Villa BG, Peris VB, Palop RL, et al. Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos. Rev esp cardiol [Internet]. 2013 Mar [citado 2 Sep 2017];66(3):198-204. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893212006458>.
111. Hominal M, Zapata G, Llanes P, Lopez J. Significado clínico de estudios de perfusión miocárdica normal por spect con electrocardiograma de estrés positivo clinical value of normal myocardial perfusion SPECT with positive stress exercise. Rev Fed Arg Cardiol [Internet]. 2013 Feb [citado 11 Ago 2017];42(3):195-9. Disponible en: http://www.fac.org.ar/1/revista/13v42n3/art_orig/arorig03/hominal.pdf.
112. De Zan MC, Capunay C, Rodríguez-Granillo GA, Deviggiano A, Campisi R, de Munain ML, et al. Perfusión miocárdica con tomografía computarizada de doble energía en pacientes con probabilidad intermedia a elevada de enfermedad coronaria. RACI [Internet]. 2015 Nov [citado 1 Ago 2017];6(2):81-6. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/282330697>.
113. Seitun S, Morelli MC, Budaj I, Boccalini S, Pregliasco AG, Valbusa A, et al. Técnica de imagen de perfusión miocárdica con tomografía computarizada de estrés: un nuevo tema en cardiología. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2016 Feb [Citado 2016 Nov 27];69(2):188-200. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/tecnica-imagen-perfusion-miocardica-con/articulo/90447873/>.

114. Romero FG, Candell RJ, Aguadé BS, Cuberas BG, Pizzi MN, Santos A, et al. Variables that influence the indication of a second myocardial perfusion gated-SPECT after a normal stress-rest gated SPECT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2017 Aug19];33(2):72-8. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-variables-que-influyen-indicacion-una-S2253654X13001157>.
115. Romero FG, Candell RJ, Aguadé BS, Cuberas BG, Ferreira GI, Pizzi MN, et al. Predictive variables for hard cardiac events and coronary revascularization in patients with normal left ventricular myocardial perfusion and systolic function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Sep4];40(8):1181-9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-013-2438-3>.
116. Nakajima K, Matsumoto N, Kasai T. Normal values and standardization of parameters in nuclear cardiology: Japanese Society of Nuclear Medicine working group database. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Sep1];30(3):188-99. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12149-016-1065-z>.
117. Farzaneh FA, Phillips HR, Shaw LK, Starr AZ, Fiuza M, O'Connor CM, et al. Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Sep5];5(7):715-24. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X12003919?via%3DIhub>.

118. Miller TD, Askew JW, Herrmann J. Assessing Clinical Impact of Myocardial Perfusion Studies: Ischemia or Other Prognostic Indicators? Curr Cardiol Rep [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Aug8];16(8):465-74. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11886-014-0465-8>.
119. Petretta M, Storto G, Pellegrino T, Bonaduce D, Cuocolo A. Quantitative Assessment of Myocardial Blood Flow with SPECT. Prog Cardiovasc Dis [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Sep21];57(6):607-14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062014001911?via%3Dihub>
120. Sharir T, Brodtkin B, Kovalski G. Combined assessment of myocardial perfusion and left ventricular function by nuclear cardiology: The value of high-efficiency SPECT. J Nucl Cardiol [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Aug23];23(6):1262-5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-016-0570-8>.
121. DePuey EG. Sources of variability of gated myocardial perfusion SPECT quantitative parameters. J Nucl Cardiol [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Aug14];23(4):818-23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-015-0267-4>.
122. Cantoni V, Green R, Acampa W, Petretta M, Bonaduce D, Salvatore M, et al. Long-term prognostic value of stress myocardial perfusion imaging and coronary computed tomography angiography: A meta-analysis. J Nucl Cardiol [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Jul23];23(2):185-97. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-015-0349-3>.

123. Nakajima K, Nishimura T. Cardiovascular events in Japan. Lessons from the J-ACCESS multicenter prognostic study using myocardial perfusion imaging. *Circ J* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 ago25];76(6):1313-21. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/76/6/76_CJ-12-0260/ article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/76/6/76_CJ-12-0260/article).
124. Slomka PJ, Berman DS, Germano G. Normal limits for transient ischemic dilation with 99mTc myocardial perfusion SPECT protocols. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Aug14];13(2):134-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-016-0582-4>.
125. Alama M, Labos C, Emery H, Iwanochko RM, Freeman M, Husain M, et al. Diagnostic and prognostic significance of transient ischemic dilation (TID) in myocardial perfusion imaging: A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2017 Sep [cited 2017 Oct6];42(2): [About 5 p.]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-017-1040-7>.
126. Bourque JM, Patel CA, Ali MM, Perez M, Watson DD, Beller GA. Prevalence and predictors of ischemia and outcomes in outpatients with diabetes mellitus referred for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 Apr [cited 2017 Jul5];6(2): 466-77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3774120/pdf/nihms475948.pdf>.

127. Ghatak A, Padala S, Katten DM, Polk DM, Heller GV. Utilidad de la tomografía computarizada de emisión de fotón único sincronizada con el electrocardiograma para la detección de isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2. J Nucl Cardiol [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Sep1];20(12): 529–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SPECT+Imaging+for+Detecting+Coronary+Artery+Disease+and+Determining+Prognosis+by+Noninvasive+Assessment+of+Myocardial+Perfusion+and+Myocardial+Viability>.
128. Padala SK, Ghatak A, Padala S, Katten DM, Polk DM, Heller GV. Cardiovascular risk stratification in diabetic patients following stress single-photon emission-computed tomography myocardial perfusion imaging: the impact of achieved exercise level. J Nucl Cardiol [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Aug7];21(6):1132-43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-014-9986-1>.
129. Acampa W, Cantoni V, Green R, Maio F, Daniele S, Nappi C, et al. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging in diabetic patients: A meta-analysis. J Nucl Cardiol [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 sep21];21(5):893-902. Available from: <https://www.link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-014-9918-0>.
130. Mitevaska IP, Baneva N, Bosevski M, Kostovska ES. Prevalence of risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in diabetic patients screened for silent myocardial ischemia by SPECT myocardial imaging. Nucl Med Rev Cent East Eur [Internet]. 2017 Apr [cited 2017

- Sep6];20(1):3-9. Available from:
https://journals.viamedica.pl/nuclear_medicine_review/article/view/44349.
131. Korkmaz AN, Caliskan B, Erdem F. Evaluation of diastolic function in patients with normal perfusion and type 2 diabetes mellitus with gated single-photon emission computed tomography. World J Nucl Med [Internet]. 2017 Jul [cited 2017 Sep23];16(3):206-11. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460304/>.
132. Peix GA. La cardiología nuclear en Cuba. Nucleus[Internet]. 2014 Ago[Citado 21 Nov 2016];56(7):21-26. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-084X2014000200003.
133. Baumert M, Porta A. What is the natural frequency of an electrocardiogram?. Int J Cardiol [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Sep18];225(43):213-4. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527316326729?via%3Dihub>.
134. Yong CM, Froelicher V, Wagner G. The electrocardiogram at a crossroads. Circulation [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Aug9];128(1):79-82. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/128/1/79.long>.
135. Meneghelo RS, Morhy SS, Zucchi P. Time of exercise as indicator of quality control in ergometry services. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Sep3];102(2):151-5. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987341/>.

136. Sharma K, Kohli P, Gulati M. An update on exercise stress testing. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2012 May [cited 2017 Aug3];37(5):177-202. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280611002581?via%3Dihub>.
137. Ciccone MM, Biliannou E, Balbarini A, Gesualdo M, Ghiadoni L, Metra M, et al. Task force on: 'Early markers of atherosclerosis: influence of age and sex'. *J Cardiovasc Med* [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Sep1];14(10):757-66. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=24335886>.
138. Morita S, Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, Morikawa Y, Saito Y, et al. Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis--smoking, aging, inflammation, and blood pressure. *Intern Med* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Aug4];53(23):2663-70. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/53/23/53_53.2705/article
139. Kim C, Cleary PA, Cowie CC, Braffett BH, Dunn RL, Larkin ME, et al. Effect of glycemic treatment and microvascular complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Jul23];37(3):701-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3931380/>

140. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM, et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. Diabetes [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Sep5];64(2):631-42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303965/>
141. Lagani V, Chiarugi F, Thomson S, Fursse J, Lakasing E, Jones RW, et al. Development and validation of risk assessment models for diabetes-related complications based on the DCCT/EDIC data. J Diabetes Complications [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Aug22];29(4):479-87. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872715000768?via%3Dihub>
142. Alva ML, Gray A, Mihaylova B, Leal J, Holman RR. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: new results from the UKPDS (UKPDS 84). Diabet Med [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Sep3];32(4):459-66. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.12647/abstract;jsessionid=FB675020646B1D278B1AC99E92F188EB.f02t03>.
143. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. Diabetologia

- [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 Aug11];56(9):1925-33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-013-2940-y>.
144. Bannister CA, Poole CD, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Elwyn G, Spasic I, et al. External validation of the UKPDS risk engine in incident type 2 diabetes: a need for new type 2 diabetes-specific risk equations. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Aug17];37(2):537-45. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/2/537.long>.
145. Armas RN, Dueñas HA, de la Noval GR, Ortega TY, González MA, Salinas AM. Cardiopatía Isquémica en Cuba. Una puesta al día. *Rev Cub Cardiol Cirug Cardiovasc*[Internet]. 2015 Nov [citado 14 Ago 2017];21(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/597/html_11
146. Spence JD, Pilote L. Importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015 Jul [cited 2017 Aug23];241(1):208-10. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915015010242?via%3Dihub>
147. Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta JL. Gender-Related Differences in Atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2015 Aug [cited 2017 Jun6];29(4):319-27. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10557-015-6596-3>.

148. Grimaud O, Lapostolle A, Berr C, Helmer C, Dufouil C, Kihal W, et al. Gender differences in the association between socioeconomic status and subclinical atherosclerosis. PLoS One [Internet]. 2013 Nov [cited 2017 Sep4];8(11): [aprox. 4 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839909/>.
149. Magaly JA, Armando RS, María DS. La obesidad en Cuba. Una mirada a su evolución en diferentes grupos poblacionales. Rev Cubana Aliment Nutr [Internet]. 2013 Sep [citado 12 Jul 2017];23(2):297-308. Disponible en: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=99054&id_seccion=5058&id_ejemplar=9672&id_revista=54.
150. Jiménez AC, Elena DS, Roche RG, Gorbea MB, Ordóñez IW. Cambios en el estado nutricional de la población cubana adulta de diferentes regiones de Cuba. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2012 Abr [citado 26 Jun 2017];50(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032012000100002
151. Garcia ET, Lista JD, Rios AG, Casado ND, Luna PG, Garduño AG, et al. Influence of Obesity and Metabolic Disease on Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease (CordioPrev Study). PLoS One [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Jun17];11(4): [aprox. 7 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827867/>.

152. Delgado FP, Caamaño NF, Ovalle EH, Concha DM, Jerez MD, Osorio PA. Efectos de un programa de ejercicio físico estructurado sobre los niveles de condición física y el estado nutricional de obesos mórbidos y obesos con comorbilidades. Nutr Hosp [Internet]. 2016 Mar [citado 27 Aug 2017];33(2):298-302. Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/107/64>.
153. Riobó SP. Obesity and diabetes. Nutr Hosp [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 Aug4];28(5):138-43. Available from: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6929.pdf>.
154. Kurktschiev TT, Stefanov T. Lifestyle and genetics in obesity and type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Sep6];120(1):1-6. Available from: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1285832>.
155. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. Circ Res [Internet]. 2016 May [cited 2017 Aug8];118(11):1723-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4887150/>.
156. Tilaki KH, Heidari B, Tilaki AH. Solitary and combined negative influences of diabetes, obesity and hypertension on health-related quality of life of elderly individuals: A population-based cross-sectional study. Diabetes Metab Syndr [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Aug5];10(1):37-42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402115300746?via%3Dihub>

157. Mogre V, Abedandi R, Salifu ZS. Prevalence of obesity and systemic hypertension among diabetes mellitus patients attending an out-patient diabetes clinic in a Ghanaian Teaching Hospital. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Jun21];8(2):67-71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402114000484?via%3Dihub>
158. Bayliss G, Weinrauch LA, D'Elia JA. Resistant hypertension in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 Sep30];14(8):516-20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11892-014-0516-y>.
159. Chu FL, Hsu CH, Jeng C. Lowered cutoff points of obesity indicators are better predictors of hypertension and diabetes mellitus in premenopausal Taiwanese women. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2015 Aug [cited 2017 May5];9(4):328-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154649>.
160. Grossman Y, Shlomaï G, Grossman E. Treating hypertension in type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 Sep11];15(15):2131-40. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.2014.947267?journalCode=ieop20>.
161. Cryer MJ, Horani T, DiPette DJ. Diabetes and Hypertension: A Comparative Review of Current Guidelines. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Aug4];18(2):95-100. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.12638/abstract>.

162. Qiu M, Shen W, Song X, Ju L, Tong W, Wang H, et al. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus: longitudinal study. Hypertension [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Aug11];65(3):525-30. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/65/3/525.long>.
163. Tilov B, Semerdzhieva M, Bakova D, Tornyova B, Stoyanov D. Study of the relationship between aggression and chronic diseases (diabetes and hypertension). J Eval Clin Pract [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Jun18];22(3):421-4. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jep.12502/abstract>.
164. Scheen AJ, Philips JC, Krzesinski JM. Hypertension and diabetes: about a common but complex association. Rev Med Liege [Internet]. 2012 Mar [cited 2017 Jun13];67(3):133-8. Available from: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/127863>.
165. Hormigo PA, Mancera RJ, Perez MP, Alonso FM, Lopez SF, Mediavilla JJ, et al. Consensus document on the treatment of dyslipidemia in diabetes. Semergen [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Sep13];41(2):89-98. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359314004754?via%3Dihub>
166. Riediger ND, Lukianchuk V, Bruce SG. Incident diabetes, hypertension and dyslipidemia in a Manitoba First Nation. Int J Circumpolar Health

- [Internet]. 2015 Aug [cited 2017 Jun5];74(12): [aprox. 5 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545198/>.
167. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Aug6];239(2):483-95. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002191501500088X?via%3Dihub>.
168. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Aug8];73(4):327-39. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-013-0023-5>.
169. Rašlová K. Diabetes and dyslipidemia: Why are they so closely related? *Vnitr Lek* [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Sep11];62(11):908-11. Available from: http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/diabetes-a-dyslipidemia-preco-maju-k-sebe-tak-blizko-60117?confirm_rules=1.
170. Jaiswal M, Schinske A, Pop BR. Lipids and lipid management in diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Aug17];28(3):325-38. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X13001838?via%3Dihub>.
171. Karim MN, Ahmed KR, Bukht MS, Akter J, Chowdhury HA, Hossain S, et al. Pattern and predictors of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2013 Jun [cited 2017 Jun14];7(2):95-100. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187140211300012X?via%3Dihub>.

172. Mostaedi R, Lackey DE, Adams SH, Dada SA, Hoda ZA, Ali MR. Prevalence of undiagnosed and inadequately treated type 2 diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia in morbidly obese patients who present for bariatric surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Sep11];24(6):927-35. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-014-1196-z>.

173. Maki KC, Dicklin MR, Baum SJ. Statins and diabetes. *Cardiol Clin* [Internet]. 2015 May [cited 2017 Jun21];33(2):233-43. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733865115000107?via%3Dihub>

174. Waili N, Salom K, Ghamdi A, Ansari MJ, Waili A, Waili T. Honey and cardiovascular risk factors, in normal individuals and in patients with diabetes mellitus or dyslipidemia. *J Med Food* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Sep24];16(12):1063-78. Available from:

<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2012.0285>.

175. Chen MH, Li CT, Lin WC, Wei HT, Chang WH, Chen TJ, et al. A predisposition for allergies predicts subsequent hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus among patients with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide longitudinal study. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 Aug21];159(1):171-5. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996414003867?via%3Dihub>

176. Ranthe MF, Petersen JA, Bundgaard H, Wohlfahrt J, Melbye M, Boyd HA. A detailed family history of myocardial infarction and risk of myocardial infarction--a nationwide cohort study. PLoS One [Internet]. 2015 May [cited 2017 Jun8];10(5): [aprox. 5 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444238/>.
177. Ranthe MF, Carstensen L, Øyen N, Jensen MK, Axelsson A, Wohlfahrt J, et al. Risk of Cardiomyopathy in Younger Persons With a Family History of Death from Cardiomyopathy: A Nationwide Family Study in a Cohort of 3.9 Million Persons. Circulation [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Jun21];132(11):1013-9. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/132/11/1013.long>.
178. Nielsen M, Andersson C, Gerds TA, Andersen PK, Jensen TB, Køber L, et al. Familial clustering of myocardial infarction in first-degree relatives: a nationwide study. Eur Heart J [Internet]. 2013 Apr [cited 2017 Aug11];34(16):1198-203. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehs475>
179. Silva LC, Benet M, Morejón A, Ordúñez P. An efficient sampling approach to surveillance of non-communicable disease risk factors in Cienfuegos, Cuba. MEDICC Rev [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 Sep21];14(4):36-9. Available from: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=22&id=277&a=vahtml>

180. Hashimoto A, Nakata T, Wakabayashi T, Kusuoka H, Nishimura T. Incremental Prognostic Value of Stress/Rest Gated PerfusionSPECT in Patients With Coronary Artery Disease. Circ J [Internet]. 2009 Dec [cited 2017 Aug1];73(5): 2288–93. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/73/12/73_CJ-09-0212/ article.
181. Ghatak A, Padala S, Katten DM. Acquiring the 12-lead Electrocardiogram: Doing It Right Every Time. J Emerg Nurs [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 Aug24];41(6):474-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099176715001890?via%3Dihub>
182. Matsuo S, Nakajima K, Yamasaki Y, Kashiwagi A, Nishimura T. Prognostic Value of Normal Stress Myocardial PerfusionImaging and Ventricular Function in JapaneseAsymptomatic Patients With Type 2 Diabetes. Circ J [Internet]. 2010 Sep [cited 2017 Sep4];74(2):1916–21. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/74/9/74_CJ-10-0098/ article.
- 183.Kato M, Matsumoto N, Nakano Y, Suzuki Y, Yoda S, Sato Y, et al. Combined Assessment of Myocardial Perfusion and Functionby ECG-Gated Myocardial Perfusion Single-PhotonEmission Computed Tomography for the Predictionof Future Cardiac Events in PatientsWith Type 2 Diabetes Mellitus. Circ J [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Aug15];75(3): 376–82. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/75/2/75_CJ-10-0794/ article.

184. Momose M, Miyake Y, Fukushima K, Nakajima T, Kondo C, Hagiwara N, et al. Prognostic Value of ^{123}I -Betamethyl-p-IodophenylPentadecanoic Acid Single-Photon Emission Computed Tomography in Diabetic Patients With Suspected Ischemic Heart Disease. *Circ J* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Sep 4];76(4): 2633–39. Available from: https://www.istage.ist.go.jp/article/circj/76/11/76_CJ-12-0435/article.
185. Petretta M, Acampa W, Daniele S, Petretta MP, Plaitano M, Cuocolo A. Transient ischemic dilation in patients with diabetes mellitus-prognostic value and effect on clinical outcome after coronary revascularization. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 Sep 6];6(13):908-15. Available from: <http://circimaging.ahajournals.org/content/6/6/908.long>.
186. Jeong HJ, Lee DS, Lee HY, Choi SH, Han YH, Chung JK. Prognostic value of normal perfusion but impaired left ventricular function in the diabetic heart on quantitative gated myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Jul 22];47(7): 151–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4035193/>.
187. 15. César CH. Estudio de perfusión miocárdica con sestamibi-tecnecio $^{99\text{m}}$ y su correlación clínica y electrocardiográfica en pacientes diabéticos. *Rev Urug Cardiol* [Internet]. 2005 Ago [citado 28 Sep 2017];31(2): 112-97. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/1782>.

188. Arnal M, Manzo A, Chaparro M, López R, Journal A. Valor pronóstico de los estudios de perfusión miocárdica normal con 99mTc-MIBI en pacientes con prueba de esfuerzo positiva. *Alasbimn J* [Internet]. 2013 Abr [citado 12 Ago 2017];13(52):25-35. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?!sisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILA CS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=609878&indexSearch=ID>.
189. Nishimura T, Nakajima K, Kusuoka H, Yamashina A, Nishimura S. Prognostic study of risk stratification among Japanese patients with ischemic heart disease using gated myocardial perfusion SPECT: J-ACCESS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2008 Jan [cited 2017 Ago8];35(8): 319–28. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-007-0608-x>.
190. Ponce VF, Peix GA, López DA, Filgueiras FCE, Castillo FM, García BD, et al. Empleo del dipiridamol en la gammagrafía de miocardio con tetrofosmín-Tc99m en pacientes con bloqueo completo de rama izquierda. Resultados preliminares. *Rev Cubana Med*[Internet]. 2002 Jun [Citado 6 Ene 2017];41(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000200004.
191. Assante R, Acampa W, Zampella E, Arumugam P, Nappi C, Gaudieri V, et al. Coronary atherosclerotic burden vs. coronary vascular function in diabetic and nondiabetic patients with normal myocardial perfusion: a propensity score analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017 Jul

[cited 2017 Sep12];44(7):1129-35. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-017-3671-y>.

192. Berman DS, Kang XP, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography in Women Compared With Men Impact of Diabetes Mellitus on Incremental Prognostic Value and Effect on Patient Management. JACC [Internet]. 2003 Apr [cited 2017 Jun3];41(7): 1125–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703000858>.
193. Maceira AM, Cabrera A, Albaladejo VJ, García MJ, Richter JA. Captación de Talio-201 en pulmón y corazón con diferentes tipos de estrés. Estudio en voluntarios sanos. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol [Internet]. 1999 May [citado 13 Ago 2017];18(3):197-203. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-captacion-talio-201-pulmon-corazon-con-13006318>.
194. Pietkiewicz WP, Przewłocka M, Chybowska B, Cyciwa A, Pasierski T. Simple exercise test score versus cardiac stress test for the prediction of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. Pol Arch Med Wewn [Internet]. 2014 May [cited 2017 Sep11];124(4):157-64. Available from: <http://pamw.pl/en/issue/article/24589558>.
195. Peix GA, García EJ, Valiente J, Tornés F, Cabrera LO, Cabalé B, et al. Ischemia in women with angina and normal coronary angiograms. Coron Artery Dis [Internet]. 2007 Aug [cited 11 Nov 2016];18(5):[aprox. 6 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17627185>.

196. Ruiz Solís S, Montero Gaspar M, García Vicente Am, Rodado Marina S, Poblete García Vm, Cortés Romero M, et al. Ergometría positiva y SPECT de perfusión miocárdica normal. Significado clínico. Rev Esp Med Nucl [Internet]. 2005 May [citado 8 Sep 2017];24(3):174-84. Disponible en:<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-ergometria-positiva-spect-perfusion-miocardica-13073788>.
197. Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: A metaanalysis. J Nucl Cardiol [Internet]. 2004 Oct [cited 2017 Sep6];11(5):551-61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0020923/>.
198. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: A meta-analysis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2007 Jan [cited 2017 Sep18];49(2):227-37. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510970602506X?via%3Dihub>.
199. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, ElhendyA, Roelandt JR, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: Myocardial perfusion imaging or stress echocardiography?. Eur Heart J [Internet]. 2003 May [cited 2017 Sep23];24(9):789-800. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727146>.

200. Boiten HJ, van Domburg RT, Valkema R, Zijlstra F, Schinkel AFL. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging: 8-year outcomes in patients with diabetes mellitus. [Eur Heart J Cardiovasc Imaging](#) [Internet]. 2016 Aug [cited 2017 Sep13];17(8):871-6. Available from: <http://www.fac.org.ar/2/revista/17v46n2/originales/03/gutierrez.php..>
201. Zavala C. Diabetes y corazón. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2015 Jan [cited 2017 Sep5];26(2):175-85. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000383>.
202. Romero FG, Candell RJ, Aguadé BS, Cuberas BG, Ferreira GI, Nazarena PM, et al. Predictive variables for hard cardiac events and coronary revascularization in patients with normal left ventricular perfusion and systolic function. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 Sep18];40(8):1181-9. Available from: <https://www.link.springer.com/article/10.1007/s00259-013-2438-3>
203. Jeong HJ, Soo Lee D, Lee HY, Choi S, Han YH, Chung JK. Prognostic value of normal perfusion but impaired left ventricular function in the diabetic heart on quantitative gated myocardial perfusion SPECT. Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 Sep22];47(3):151-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4035193/>.
204. Bourque JM, Patel CA, Ali MM, Perez M, Watson DD, Beller GA, et al. Prevalence and predictors of ischemia and outcomes in outpatients with diabetes mellitus referred for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. 2013

May [cited 2017 Sep16];6(3):466-77. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547172>.

205. Murgueitio R, Merlano S, Rodríguez EJ. Consideraciones sobre el valor pronóstico de los estudios de perfusión miocárdica. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2014 Oct [citado 11 Jun 2017];21(2): 95-7. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-consideraciones-sobre-el-valor-pronostico-S0120563314702591>.
206. Yamasaki Y, Nakajima K, Kusuoka H, Izumi T, Kashiwagi A, Kawamori R, et al. Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Nov [cited 2017 Jun20];33(11):2320–6. Available from:
<http://care.diabetesjournals.org/content/33/11/2320.long>.
207. Jiang Y. On the shape of the population ROC curve. *Acad Radiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Sep27];20(7):897-907. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1076633213001657?via%3DIihub>
208. Ma H, Bandos AI, Gur D. On the use of partial area under the ROC curve for comparison of two diagnostic tests. *Biom J* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Jun5];57(2):304-20. Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bimj.201400023/abstract>.
209. Ouyang Y, Du W, Zhang B. Application of ROC curve in non-communicable diseases screening. *Rev Yufang* [Internet]. 2015 Apr [cited

- 2017 Aug23];49(4):369-72. Available from:
http://zhyfyxzz.yiigle.com/CN112150201504/612043.htm?locale=zh_CN.
210. Yao W, Li Z, Graubard BI. Estimation of ROC curve with complex survey data. Stat Med [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Sep2];34(8):1293-303. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355032/>.
211. Peix GA, Batista E, Cabrera LO, Rodríguez L, Padrón K, Saíñz B, et al. Gated-SPECT myocardial perfusion imaging and coronary calcium score for evaluation of patients with acute chest pain and a normal or nondiagnostic electrocardiogram. Coron Artery Dis [Internet]. 2012 Nov [cited 8 Nov 2016];23(7):438-44. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22868413..>
212. Wiersma JJ, Verberne HJ, ten Holt WL, Radder IM, Dijkman LM, Eck-Smit BL, et al. Prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy in type 2 diabetic patients with mild, stable angina pectoris. J Nucl Cardiol [Internet]. 2009 Aug [cited 2017 Aug19];16(4):524-32. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2708338/>
213. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography Is Clinically Effective and Cost Effective in Risk Stratification of Patients With a High Likelihood of Coronary Artery Disease (CAD) But No Known CAD. JACC [Internet]. 2004 Jan [cited 2017 Aug17];43(2): 200–8. Available

from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109703014268?via%3Dihub>.

214. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Mark AL, Miller DD, et al. Dipyridamole technetium 99m sestamibi myocardial tomography for preoperative cardiac risk stratification before major or minor nonvascular surgery. *Am Heart J* [Internet]. 1996 Sep [cited 2017 Jun17];132(3):536-41. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-8703\(96\)90235-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-8703(96)90235-5).
215. Doukky R, Frogge N, Bayissa YA, Balakrishnan G, Skelton JM, Confer K, et al. The prognostic value of transient ischemic dilatation with otherwise normal SPECT myocardial perfusion imaging: A cautionary note in patients with diabetes and coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Ago7];20(5): 774–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-013-9765-4>.
216. Georgoulas P, Tsougos I, Valotassiou V, Tzavara C, Xaplanteris P, Demakopoulos N. Long-term prognostic value of early poststress (99m)Tc-tetrofosmin lung uptake during exercise (SPECT) myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2010 Apr [cited 2017 Aug5];37(4):789-98. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-009-1312-9>.
217. Liu CJ, Wu YW, Ko KY, Chen YC, Cheng MF, Yen RF, et al. Incremental diagnostic performance of combined parameters in the

detection of severe coronary artery disease using exercise gated myocardial perfusion imaging. PLoS One [Internet]. 2015 Jul [cited 2017 Sep6];10(7):234-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521811/>.

218. Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. J Nucl Med [Internet]. 2001 Jun [cited 2017 Jul21];42(6):831-7. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/42/6/831.long>.

219. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation [Internet]. 1999 Sep [cited 2017 Jul21];100(10):1035-42. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/100/10/1035.long>.

220. Sharir T, Kang X, Germano G, Bax JJ, Shaw LJ, Gransar H, et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. J Nucl Cardiol [Internet]. 2006 Jul [cited 2017 Aug26];13(4):495-506. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1016/j.nuclcard.2006.03.019>

221. GEORGE AB. Valor clínico de los estudios de perfusión miocárdica en la enfermedad coronaria. Rev Urug Cardiol [Internet]. 2004 Nov [citado 24 Ago 2017];19(3): 135-51. Disponible en: https://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202004000200007.
222. Liao YF, Feng Y, Chen LL, Zeng TS, Yu F, Hu LJ, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes and arterial diseases characterized by endothelial function and endothelial progenitor cell. J Diabetes Complications [Internet]. 2014 Apr [cited 2017 Sep6];28(2):214-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872713002122?via%3Dihub>
223. Kearney PM, Blackwell L, Collins R. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis [Internet]. 2008 Jan [cited 2017 Oct1];371(9607):117-125. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Efficacy+of+cholesterol->
224. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. Diab Vasc Dis Res [Internet]. 2014 May [cited 2017 Sep29];11(3):133-73. Available from: <http://>

www.journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1479164114525548?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.

225. Downs J, Good C. New cholesterol guidelines: Has God ot finally arrived?. Ann Intern Med [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Sep3];160(5):354-5. Available from:<http://www.annals.org/aim/fullarticle/1817258/new-cholesterol-guidelines-has-godot-finally-arrived>.
226. Barnes TL, Crandell JL, Bell RA, Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Liese AD, et al. Change in DASH diet score and cardiovascular riskfactors in youth with type 1 and type 2 diabetes mellitus: The SEARCH for diabetes in youth study. Nutr Diabetes [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Sep16];3(91):70-85. Available from:<http://www.nature.com/nutd/journal/v3/n10/full/nutd201332a.html>.
227. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking hmong patients with diabetes meta-analysis of observational prospective studies. Int J Cardiol [Internet]. 2013 Nov [cited 2017 Sep17];167(32):342-50. Available from:<https://www.books.google.com/cu/books?isbn=1580404855>.
228. Sattar N. Advances in managing type 2 diabetes: challengingold paradigms and developing new ones. F1000Prime Rep [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Sep28];6(42):43-58. Available from:<https://www.f1000.com/prime/reports/pubmed/24991419>.

229. Lushniak BD. Consumo de Tabaco y salud. Fumar y Diabetes [Internet]. 2014 Nov [citado 13 Sep 2017];13(4):118-36. Disponible en:<http://www.cieturuquay.org/wp-content/uploads/2012/09/Consumo-de-Tabaco-y-Salud-Cardiovascular.pdf>.
230. Soumaya K. Molecular mechanisms of insulin resistance in diabetes. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2012 nov [cited 2017 sep6];771(5):240-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23393683>.
231. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Sep7];3(12):958-67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656094/>.
232. Akter S, Goto A, Mizoue T. Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan: A systematic review and meta-analysis. J Epidemiol [Internet]. 2017 Dec [cited 2017 Aug24];27(12):553-61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623034/>.
233. Boudec JL, Vidal PM, Cornuz J, Clair C. Smoking cessation and the incidence of pre-diabetes and type 2 diabetes: a cohort study. J Diabetes Complications [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Jun13];30(1):43-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872715003955?via%3Dihub>

234. Shaw LJ, Hage FG, Berman DS, Hachamovitch R, Iskandrian A. Prognosis in the era of comparative effectiveness research: Where is nuclear cardiology now and where should it be? J Nucl Cardiol [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 May4];19(3):1026–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-012-9593-y>.
235. Acampa W, Petretta M, Daniele S, Prete G, Assante R, Zampella E, et al. Incremental prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetic patients. Atherosclerosis [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Jun8];12(4):1-6. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9150\(13\)00046-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9150(13)00046-4).
236. Stiglic G, Kocbek S, Pernek I, Kokol P. Comprehensive decision tree models in bioinformatics. PLoS One [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 May8];7(3): [aprox. 4 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316502/>.
237. Czajkowski M, Grześ M, Kretowski M. Multi-test decision tree and its application to microarray data classification. Artif Intell Med [Internet]. 2014 May [cited 2017 Aug11];61(1): [aprox. 7 p.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0933365714000165?via%3Dihub>
238. Hu YJ, Ku TH, Jan RH, Wang K, Tseng YC, Yang SF. Decision tree-based learning to predict patient controlled analgesia consumption and readjustment. BMC Med Inform Decis Mak [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Sep1];12(131): [aprox. 6 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507711/>.

239. Petretta M, Acampa W, Daniele S, Piera PM, Plaitano M, Cuocolo A. Transient ischemic dilation in patients with diabetes mellitus. prognostic value and effect on clinical outcome after coronary revascularization. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 Nov [cited 2016 Sep21];6(6):908-15. Available from: <http://circimaging.ahajournals.org>.
240. Momose M, Nakajima K, Nishimura T. Prognostic significance of stress myocardial gated SPECT among Japanese patients referred for coronary angiography: A study of data from the J-ACCESS database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2009 Feb [cited 2016 Aug11];36(9): 1329–37. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-009-1084-2>.
241. Barmpouletos D, Stavens G, Ahlberg AW, Katten DM, OSullivan DM, Heller GV. Duration and type of therapy for diabetes: Impact on cardiac risk stratification with stress electrocardiographic-gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Sep8];17(6): 1041–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12350-010-9293-4>.
242. Sales MM, Pantoja MR, Cwajg E. Prognostic value of Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion gated SPECT in Patients with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2017 Ago8];90(1): 2-10. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

243. Momose M, Miyake Y, Fukushima KN, Takatomo, Kondo C, Hagiwara N, Sato A, et al. Prognostic Value of 123I-Betamethyl-p-odophenyl-Pentadecanoic Acid Single-Photon Emission Computed Tomography in Diabetic Patients with Suspected Ischemic Heart Disease. *Circ J* [Internet]. 2012 Jul [Cited 2017 Apr 1];76:2633-9. Available from: https://www.istage.ist.go.jp/article/circj/76/11/76_CJ-12-0435/pdf.
244. Chavoshi M, Esfahani FA, Fallahi B, Ardekani EA, Beiki D, Hassanzadeh RA, et al. Assessment of prognostic value of semiquantitative parameters on gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion scintigraphy in a large middle eastern population. *Indian J Nucl Med* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Aug8];30(3):223-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479912/>.
245. Padrón KM, Peix AT, Cabrera LO, Reyes N, Rodríguez NL, Ferrero LL, et al. Gammagrafía de perfusión miocárdica versus otras técnicas en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* [Internet]. 2016 Sep [citado 23 Ago 2017];22(1):25-34. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=66298>

ANEXOS

1. Modelo de recolección del dato primario

CENTRO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS.									
MODELO DE SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA AERÓBICA									
NOMBRES Y APELLIDOS:									
Fecha:	Edad:	Talla:	Peso:	Sexo:	IMC:				
HOSPITAL:		HC:		# de estudio:					
A.P.P: HTA:	Tiroidopatía:	Diabetes M:	Dislipidemia:		Limit. motoras:				
Miocardopatía:	Obesidad	AVE:	Asma:	MP.P:	AIA:				
Valvulopatía	¿FUMA?	Arritmia:	Insuf Art. Perif:		Paro c/r:				
IM:	Fecha:	Localización:			Otros:				
A.P.F:									
PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS PREVIOS.									
Revascularización: Fecha:					Trombolisis:				
Vasos:					Fecha:				
ACTP: Fecha:					Trasplante cardiaco: Fecha:				
Vasos:					Tipo:				
CUADRO CLÍNICO (Angina)									
Esfuerzo:	Reposo:	Mixto:	Atípico:		Asintomático:				
RESULTADOS DE EXÁMENES PREVIOS									
ECG:									
ERGOMETRÍA:									
EGNA:									
ECOCARDIOGRAMA:									
HOLTER:									
PERFUSIÓN:									
CORONARIOGRAFÍA: Invasiva: S N					TRONCO:		DA:	CX:	CD:
FEVI:	Dominancia: Derecha:		Izquierda:		Mixta:	Otros:			
SCORE DE CA:	Tronco:	DA:	CX:	CD:	Total:	Otros:			
TIPO DE ESTUDIO:	Diagnóstico:	Evaluativo:	Viabilidad:		Otros:				
TRATAMIENTO MEDICO									
ASA	Anticárdicos	Antiaritmicos		ARA2		Betabloqueadores			
Diuréticos	Digitálicos	Hipolipidemiantes		Nitritos Inh. ECA		Sedantes			
Otros:									
SUSPENDIDO: SI NO					# Días:				
FCMAX. TEÓRICA:					FC SUBMÁXIMA:		TA BASAL:		
1ER ESTADIO:	2DO ESTADIO:	3ER ESTADIO:		4TO ESTADIO:		RECUPERACIÓN			
FC:	FC:	FC:		FC:		FC:			
TA:	TA:	TA:		TA:		TA:			

ESTRÉS:	¿Gatillado?	REPOSO:	¿Gatillado?	VIABILIDAD:	¿Gatillado?
Dosis:	Hora:	Dosis:	Hora:	Dosis:	Hora:
Injectado por:		Injectado por:		Injectado por:	
Incidencia:		Incidencia:		Incidencia:	
Hora adquisición:		Hora de adquisición:		Hora de adquisición:	
Adquirido por:		Adquirido por:		Adquirido por:	
¿Estudio útil?		Procesado por:			
CONCLUSIONES: La prueba de esfuerzo fue limitada por: _____					
al _____ % de la Fc. Máxima teórica, en el _____ minuto del E _____ con una carga de _____ METS.					
Respuesta Tensional:					
ECG de esfuerzo:					
ECG de recuperación:					
Se realizó SPECT de perfusión miocárdica tras la inyección de _____ MBq en Estrés, _____ MBq en Reposo y _____ MBq en Viabilidad, de _____, protocolo día diferente _____ / un día _____.					
observándose: Estudio: Normal: _____ Estudio anormal: _____ Estudio no útil: _____					
VALORES AUTOMÁTICOS DEL SOFTWARE.					
PARÁMETRO.	ESTRÉS.	REPOSO.	Diferencia.	VIABILIDAD.	Diferencia.
F.E.V.I. (%)					
V.TD.V.I. (≤195ml)					
V.Sist.V.I. (≥59ml)					
Descripción de la imagen:					
Impresión Diagnóstica:					
Informado por:					

2. Protocolo de la SPECT

El estudio fue realizado siguiendo las normas de la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear. Se empleó el protocolo de días diferentes (variante estrés-reposo). El ejercicio fue realizado en una estera rodante

Preparación del paciente:

1. Suspensión del tratamiento previo con betabloqueadores, bloqueadores de la angiotensina y bloqueadores de los canales de calcio, 48 horas antes del estudio.
2. Se indicó al paciente no comer ni fumar 2-3 horas antes de la ejecución del estudio.
3. Realización de un electrocardiograma basal previo.
4. Colocación previamente de electrodos.
5. Se midió la presión arterial antes y durante la prueba.
6. Se canalizó la vena periférica ante-cubital.

Contraindicaciones de la realización de la prueba de estrés:

1. Cambios recientes en el electrocardiograma basal.
2. Angina inestable
3. Arritmias importantes
4. Pericarditis y miocarditis aguda
5. Endocarditis
6. Estenosis aórticas severa
7. Disección de aorta
8. Infarto de pulmón o embolismo pulmonar agudo.
9. Cualquier enfermedad no cardíaca aguda o de severidad.

10. Incapacidad física severa.

Instrumentación necesaria para la prueba de ejercicios.

1. Estera rodante programable.

2. Monitoreo cardiovascular.

Proceder:

Se le explicó al paciente previamente en qué consistía el estudio. Si era necesario se realizaba demostración de cómo caminar en la estera rodante. Se empleó el régimen de ejercicio del protocolo de Bruce modificado. La inyección del $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (metoxi-isobutil-isonitrilo) se realizó 90 segundos antes del ejercicio máximo (frecuencia cardíaca máxima teórica para la edad), la cuál se calculó mediante la fórmula: $\text{FC máx} = 220 - \text{edad}$. El paciente continuó con el ejercicio durante un minuto después de la inyección (el flujo coronario es aún de máximo nivel en estos momentos). En el caso de pacientes en que se detuvo el ejercicio antes de alcanzar la frecuencia cardíaca submáxima (taquicardización del 85% respecto de la frecuencia máxima teórica para la edad), se trató de que continuase el ejercicio durante 30 segundos ó un minuto después de la inyección.

Las indicaciones absolutas para detener el ejercicio fueron:

- Sospecha o signos eléctricos de infarto agudo del miocardio.
- Angina severa.

Disminución de la tensión arterial con el incremento del trabajo asociado a síntomas y signos.

- Arritmias severas.

- Signos de perfusión pobre, incluyendo palidez, cianosis, piel fría y pegajosa.
- Síntomas de alteración del sistema nervioso central, incluyendo ataxia, vértigo, trastornos visuales, de la marcha y confusión mental.
- Problemas técnicos con el monitoreo de la tensión arterial y el electrocardiograma.
- Depresión del ST mayor de 2 mm sin que existan factores que puedan originar falsos-positivos.

Después del ejercicio el paciente permaneció durante seis minutos sentado bajo monitoreo electrocardiográfico y de la tensión arterial. Si las condiciones del paciente eran estables se retiraba el catéter y el monitoreo, las imágenes se adquirieron entre 45 minutos y una hora después.

Radiofármaco empleado.

99m TC- MIBI.

Las imágenes se adquieren entre 30-60 min después de la inyección del radiofármaco.

Dosis de adulto: 370-1110 MBq (10-30 mCi) tanto para el estrés como el reposo. La administración se realizó en bolo por vía endovenosa.

Adquisición de imágenes.

Proceder para adquisición.

- Una hora después de la administración intravenosa del radiofármaco se colocó el paciente en la cámara en posición decúbito supino con los brazos

elevados por detrás de la cabeza. Se colocó el colimador en un ángulo de 45 grados, oblicua anterior derecha (OAD), se rotaron 180 grados a partir de esta posición hasta la oblicua posterior izquierda (OPI), en sentido contrario al reloj.

- Se utilizó una cámara gamma SPECT monocabezal, modelo Sopha DS7, fabricada por Sopha Medical Francia. Los estudios realizados por paciente fueron de 32 proyecciones a 50 seg por proyección. Para ello se utilizó un colimador de baja energía-alta resolución, una ventana energética del 20% centrada en los 140 KeV del fotopico del ^{99m}Tc . Se obtuvieron 256 imágenes, con matriz de 64 x 64.

Parámetros a evaluar mediante la SPECT sincronizada.

Evaluación de la Perfusión:

Fue realizado un examen visual y cuantitativo de los cortes de eje largo vertical, eje largo horizontal y eje corto perpendicular, así como de 17 segmentos del VI en la imagen de mapa polar según recomendaciones de las guías de la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear y el Colegio Americano de Cardiología.

Los defectos de perfusión se valoran de forma subjetiva sobre los cortes tomográficos teniendo en cuenta las siguientes características: extensión, intensidad, afectación de uno o más territorios.

Evaluación de la función:

Se realizó el cálculo de la FE del VI global.

Fracción de eyección postestrés y reposo. La medición que la mayoría de los cardiólogos y médicos requieren para valorar la función sistólica global del ventrículo izquierdo es la fracción de eyección.

Representa el porcentaje o fracción de volumen diastólico del ventrículo izquierdo que es bombeado en la sístole, los valores normales varían entre el 50 y el 70%. Se calcula midiendo el volumen telesistólico y telediastólico y calculando la diferencia mediante la siguiente fórmula:

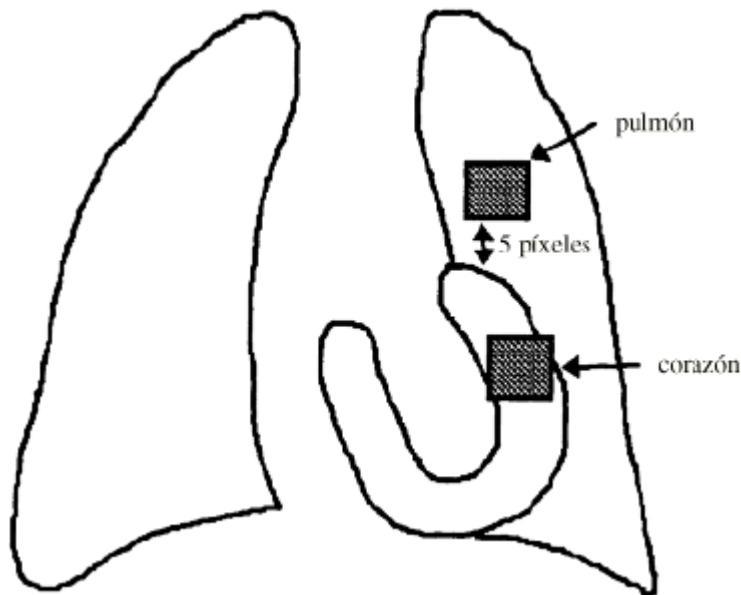
$$\text{Fracción de eyección} = \frac{\text{volumen telediastólico} - \text{volumen telesistólico}}{\text{volumen telediastólico}}$$

Dilatación isquémica transitoria. En sujetos normales, el aumento de la función sistólica en el ejercicio o en el período postes-fuerzo se expresa como una disminución de la cavidad ventricular en los estudios gatillados. Por tanto, es de esperar un menor volumen ventricular postestrés respecto al basal en pruebas como el ejercicio. En cambio, en ocasiones se observa un mayor tamaño ventricular relativo en la fase de estrés, lo cual se denomina DIT del VI (DTVI). Esto es usualmente cuantificado mediante un índice que relaciona el tamaño ventricular (área de la cavidad ventricular en los cortes tomográficos) en estrés comparado con la del reposo.

Índice de pulmón-corazón. Para obtener el índice pulmón/corazón se empleó el protocolo diseñado por Kurata : se seleccionó la imagen número 9 de las 32 en la proyección anterior sin procesar, a continuación se delinearon dos regiones de interés, una localizada en el zona superior del pulmón izquierdo y la segunda el ventrículo izquierdo, de 3 x 3 píxeles cada una. La región de interés en pulmón se situó sobre la zona de mayor actividad pulmonar, 5 píxeles por encima de la región basal anterolateral del ventrículo izquierdo. La región de interés en miocardio se situó en la pared del ventrículo

izquierdo con mayor intensidad de señal (figura 1). Estas regiones de interés fueron analizadas por dos observadores experimentados.

Figura 1 protocolo diseñado por Kurata para IPC



ELABORACION DE LOS INFORMES

Para la correcta valoración de los estudios de perfusión miocárdica debemos disponer de un sistema de recogida de datos, no sólo para poder realizar el informe de la prueba, sino también para recuperar a los pacientes en función de algún dato en concreto y poder comparar el estudio actual con anteriores.

La evaluación conjunta de las imágenes de perfusión miocárdica con el aporte de los datos de la prueba de estrés facilita la interpretación del estudio. Deben valorarse las imágenes de esfuerzo/reposo, teniendo en cuenta en todas las hipoperfusiones su localización, intensidad, extensión y reversibilidad, así como los datos extraídos del análisis cuantitativo del mapa polar, incluida la valoración de la viabilidad miocárdica en caso de infarto, y de los datos cualitativos (engrosamiento y motilidad) y cuantitativos de la gated-SPECT, sobre todo la fracción de eyección, tanto postesfuerzo como en reposo. La

síntesis de todos estos datos permite confeccionar fácilmente un correcto informe de un estudio de perfusión miocárdica.

3. Consentimiento informado

Consentimiento informado

Mediante el presente documento se solicita su aprobación para participar en la investigación: “Relación entre factores de riesgo, parámetros de perfusión miocárdica y ocurrencia de eventos cardiovasculares en diabéticos y no diabéticos”. La cual está dirigida por el Centro de Investigaciones y Referencia en Aterosclerosis de la Habana y el Centro de Investigaciones Clínicas.

Esta investigación tiene como propósito: demostrar la relación entre factores de riesgo cardiovascular, parámetros de perfusión miocárdica y el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y no diabéticos.

La cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus, son dos de las enfermedades crónicas más prevalentes del mundo y cuya prevalencia continúa en aumento. En Cuba estas afecciones ocupan un importante lugar por el elevado número de ingresos hospitalarios, de incapacidad e invalidez, así como de pérdida de la calidad de vida que causan.

Los datos referentes a su identificación permanecerán bajo confidencialidad, para lo cual su identificación se realizará a través de las iniciales de sus nombres y apellidos y el número de historia clínica. Sólo el personal vinculado con el estudio tendrá acceso a los datos sobre su identidad, pero sin violar los acuerdos de confidencialidad establecidos.

Su participación en el estudio es voluntaria y usted puede negarse cuando lo desee y sin tener que dar explicaciones. Puede hacerlo sin el temor de que su decisión vaya a repercutir en el cuidado médico que usted debe recibir y sin que ello afecte la relación con su médico; no obstante debe conocer que estos estudios no implican realizar ninguna prueba agresiva y solo busca obtener

información que podrá ser de beneficio para elevar la calidad de la atención médica y el uso eficiente de estas pruebas.

Solo se indagará sobre la ocurrencia de eventos cardiovasculares en los dos años posteriores a que se haya realizado el estudio de perfusión miocárdica.

Puede realizarnos las preguntas que considere sobre la investigación y su participación.

Si usted ha:

- Comprendido la información que le hemos ofrecido.
- Podido hacer todas las preguntas que le preocupan sobre el estudio.
- Recibido respuesta satisfactoria a esas preguntas.
- Recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendido que si participación en el estudio es voluntaria.
- Comprendido que puede retirarse del estudio:

1 Cuando lo desee

2 Sin tener que dar explicaciones

3 Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos

Por favor exprese su consentimiento o no tras la información que yo Dr. Aozi Feng le he dado.

Solo es suficiente con su confirmación oral por esta vía, pues como constancia de su consentimiento solo quedará la información incorporada en la investigación.

Fechado por el paciente o familiar -----/-----/----- (Día/Mes/Año)

Firma del investigador responsable-----

Fechado por el investigador responsable----/----/---- (Día/Mes/Año).

4. Localización de la lesión

Localización de la lesión	Frecuencia	%
No hay	171	57.4

Anterior	5	1.7
Inferior	5	1.7
Apical	4	1.3
Septal	1	.3
Anterior+inferior	1	.3
Anterior+inferior+apical	5	1.7
Anterior+inferior+septal	3	1.0
Anterior+inferior+apical+septal	1	.3
Anterior+apical	6	2.0
Anterior+apical+septal	2	.7
Anterior+septal	6	2.0
Anterior+lateral	1	.3
Inferior+apical	25	8.4
Inferior+apical+septal	7	2.3
Inferior+apical+lateral	5	1.7
Inferior+septal	26	8.7
Inferior+septal+lateral	2	.7
Inferior+lateral	13	4.4
Inferior+lateral+basal	2	.7
Inferior+basal	4	1.3
Apical+ lateral	1	.3
Apical+septal	2	.7
Total	298	100.0

