



VNIVERSITATĀ VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Medicina

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO 3042

PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE RIGIDEZ
AÓRTICA Y SU ASOCIACIÓN CON ISQUEMIA
MIOCÁRDICA SILENTE EN DIABÉTICOS TIPO 2

María del Rosario Mármol Lozano

Licenciada en Medicina y Cirugía

Directores: Dr. Ildelfonso Roldán Torres

Dr. Antonio Hernández Mijares

Dr. Antonio Salvador Sanz

Valencia, Mayo de 2017

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE RIGIDEZ
AÓRTICA Y SU ASOCIACIÓN CON ISQUEMIA
MIOCÁRDICA SILENTE EN DIABÉTICOS TIPO 2

María del Rosario Mármol Lozano
Licenciada en Medicina y Cirugía

Directores: Dr. Idefonso Roldán Torres
Dr. Antonio Hernández Mijares
Dr. Antonio Salvador Sanz

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Dr. Roldán, Dr. Hernández y Dr. Salvador, por el apoyo, la sabiduría y los ánimos transmitidos para conseguir plasmar en papel estos años de trabajo y esfuerzo. En especial a Alfonso, tutor de mi residencia y guía para ser cardióloga e investigadora, gracias por la respuesta inmediata, por el tiempo dedicado y las enseñanzas transferidas.

A mi familia, sin los que no podría haber realizado la tesis en este momento de mi vida. A mis padres, José y Ana, por inculcarme la responsabilidad y la constancia, por estar siempre dispuestos cuando os he necesitado. A mis suegros, Paco y Encarna, y a Ana y Javi, por ofrecer vuestra estimada ayuda. A ti, Francis, por sostenerme e impulsarme en este año de intenso trabajo, por duplicarte y compensar mis ausencias, por estar en todo. A Fran, Dani y Carmen, por vuestras pacientes sonrisas y sinceros abrazos que me han hecho avanzar hasta alcanzar esta meta.

A Treme, M^a José, Manu, Kathe, Darío, Claudia, José Luis, auxiliares y enfermeros de la 4^a-2^a, compañeros residentes y adjuntos del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Doctor Peset, en definitiva, todos amigos, que han colaborado en este proyecto y a los que considero “mi familia valenciana”.

*A Francis,
Fran, Dani y Carmen,
la razón de mi día a día.*

*“Entre las dificultades se esconde la oportunidad”
Albert Einstein*

ÍNDICE

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	15
LISTA DE TABLAS	19
LISTA DE FIGURAS	21
INTRODUCCIÓN	25
1. RIGIDEZ ARTERIAL.....	29
1.1. Fisiología del sistema arterial.....	29
1.2. Fisiología y estructura de la aorta.....	36
1.3. Biomecánica vascular.....	40
2. RIGIDEZ AÓRTICA Y DIABETES MELLITUS.....	43
3. DIABETES MELLITUS E ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE.....	45
3.1. Relación entre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la de la microcirculación coronaria en la diabetes mellitus.....	48
4. TÉCNICAS PARA MEDIR LA RIGIDEZ ARTERIAL.....	50
4.1. Velocidad de la onda de pulso.....	51

	Página
4.2. Métodos indirectos de rigidez arterial.....	53
4.2.1. Presión de pulso.....	53
4.2.2. Índice tobillo-brazo.....	53
4.3. Ecocardiografía transtorácica.....	54
4.3.1. Modo M de la aorta torácica ascendente.....	54
4.3.2. Imagen de Doppler tisular de la aorta torácica ascendente.....	58
5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	61
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
1. HIPÓTESIS.....	67
2. OBJETIVOS.....	67
MÉTODO	69
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	71
1.1. Tipo de trabajo.....	71
1.2. Selección de la población.....	71
1.2.1. Población de referencia.....	72
1.2.2. Criterios de exclusión.....	72
1.2.3. Población de estudio.....	73
2. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.....	74

	Página
2.1. Valoración clínica inicial.....	74
2.2. Medidas indirectas de rigidez arterial.....	77
2.3. Estudio de isquemia miocárdica silente.....	79
2.4. Estudio de rigidez aórtica con ecocardiografía transtorácica.	80
2.4.1. Estudio con modo M del cambio pulsátil del diámetro aórtico de la aorta ascendente.....	82
2.4.2. Estudio del movimiento de la pared anterior de la aorta ascendente con Doppler tisular en modo pulsado.....	83
2.5. Función diastólica del ventrículo izquierdo.....	84
3. POTENCIA DEL ESTUDIO.....	89
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	90
RESULTADOS	95
1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	97
2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN.....	100
2.1. Descripción de la población y comparativa según isquemia miocárdica silente.....	100
2.2. Estudio de isquemia miocárdica silente.....	104
2.3. Estudio de rigidez aórtica según isquemia miocárdica silente.....	107

	Página
3. RIGIDEZ AÓRTICA E ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE.	114
3.1. Índices de validez interna.....	114
3.1.1. Medidas de rigidez obtenidas con modo M.....	114
3.1.2. Medidas de rigidez obtenidas con DTI.....	119
3.2. Análisis de predictores de IMS.....	121
3.3. Evaluación del efecto de la rigidez aórtica sobre la isquemia miocárdica silente.....	123
4. RELACIÓN DE RIGIDEZ AÓRTICA Y FUNCIÓN DIASTÓLICA.....	124
5. CORRELACIÓN DE PARÁMETROS DE RIGIDEZ.....	131
5.1. Correlación con medidas indirectas de rigidez arterial.....	131
5.1.1. Correlación entre sí de medidas de rigidez aórtica.....	132
5.2. Correlación con variables clínicas	133
6. VARIABILIDAD INTRAOBSERVADOR.....	138
DISCUSIÓN	141
1. COMPARACIÓN CON NO DIABÉTICOS.....	148
1.1. Estudio aórtico con modo M.....	149
1.2. Estudio aórtico con DTI.....	151

	Página
2. RIGIDEZ AÓRTICA EN DIABÉTICOS CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE.....	155
2.1. Estudio aórtico con modo M.....	157
2.2. Estudio aórtico con DTI.....	158
3. ASOCIACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE RIGIDEZ AÓRTICA Y LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN LA DIABETES MELLITUS.....	160
4. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN LA DIABETES MELLITUS	169
5. RELACIÓN DE RIGIDEZ AÓRTICA Y FUNCIÓN DIASTÓLICA EN LA DIABETES MELLITUS.....	171
6. CORRELACIONES DE PARÁMETROS DE RIGIDEZ AÓRTICA Y MEDIDAS INDIRECTAS DE RIGIDEZ ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS	175
7. CORRELACIONES DE VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS CON RIGIDEZ AÓRTICA EN LA DIABETES MELLITUS Y LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE.....	179
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	183
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	184

	Página
CONCLUSIONES	187
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	191
APÉNDICE DOCUMENTAL	223

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	área bajo la curva
ACA	antagonista del calcio
AI	aurícula izquierda
AoS	diámetro aórtico sistólico
AoD	diámetro aórtico diastólico
ARAII	antagonista del receptor de angiotensina II
CAC	cociente albúmina creatinina en orina
CCI	coeficiente de correlación intraclase
CDA	cambio de diámetro aórtico
cHDL	colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad
cLDL	colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad
CICr	aclaramiento de creatinina
DAo	distensibilidad aórtica
DD	disfunción diastólica
DE	desviación estándar
DM	diabetes mellitus
DTDVI	diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
DTI	imagen de Doppler tisular
DTSVI	diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

ECG	electrocardiograma
ETT	ecocardiograma transtorácico
Ep	módulo elástico
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FRCV	factores de riesgo cardiovascular
HbA1c	hemoglobina glicosilada
HTA	hipertensión arterial
IC	intervalo de confianza
ICC	índice cintura-cadera
IECA	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	índice de masa corporal
IMS	isquemia miocárdica silente
IRAo	índice de rigidez aórtico
ITB	índice tobillo-brazo
MAPA	monitorización ambulatoria de presión arterial
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PAD	presión arterial diastólica
PAS	presión arterial sistólica
PCR _{us}	proteína C reactiva ultrasensible
PGA	productos de la glicosilación avanzada

PP	presión de pulso
RAo	rigidez aórtica
RC	reserva coronaria
SAo	strain aórtico
SPECT	tomografía computarizada por emisión de fotón único
TDE	tiempo de desaceleración de la onda E
TRIV	tiempo de relajación isovolumétrica
VI	ventrículo izquierdo
VOP	velocidad de la onda de pulso

LISTA DE TABLAS

	Página/s
INTRODUCCIÓN	
Tabla 1 Fórmulas de parámetros utilizados en la valoración de la rigidez arterial.....	41
RESULTADOS	
Tabla 2 Características de la población de estudio.....	101-103
Tabla 3 Hallazgos de rigidez aórtica en los grupos de estudio.....	108-109
Tabla 4 Probabilidades pre y posprueba de parámetros de rigidez con modo M para detectar isquemia miocárdica silente...	115-116
Tabla 5 Capacidad de los parámetros obtenidos con DTI para diagnosticar IMS.....	120
Tabla 6 Predictores independientes de isquemia miocárdica silente.....	122
Tabla 7 Resumen de las estimaciones de la asociación de parámetros de rigidez con IMS.....	123
Tabla 8 Análisis de función diastólica en los grupos de estudio....	125
Tabla 9 Parámetros de rigidez aórtica según disfunción diastólica	126
Tabla 10 Correlación de medidas de modo M y función diastólica según IMS.....	127

	Página/s
Tabla 11 Correlación de medidas de DTI y función diastólica según IMS.....	129
Tabla 12 Correlación de parámetros de modo M y variables clínicas según IMS.....	134
Tabla 13 Coeficientes de regresión lineal de variables clínicas relevantes y parámetros de modo M en IMS.....	136
Tabla 14 Correlación de parámetros del DTI y variables clínicas según IMS.....	137
Tabla 15 Variabilidad intraobservador.....	139

LISTA DE FIGURAS

	Página
INTRODUCCIÓN	
Figura 1 Analogía entre un camión de bomberos con el modelo Windkessel y el sistema arterial.....	30
Figura 2 Amplificación y fenómeno de aumento.....	32
Figura 3 Ejemplo de modelo distributivo.....	33
Figura 4 Propagación de la onda de presión.....	34
Figura 5 Modelo tubular simple, alteraciones con la edad.....	35
Figura 6 Cambios con la edad en sección de pared de la aorta.....	38
Figura 7 Sección de pared arterial y biomecánica vascular.....	40
Figura 8 Cálculo de la velocidad de la onda de pulso.....	51
Figura 9 Modo M de la aorta torácica ascendente.....	55
Figura 10 Doppler tisular con el volumen de muestra situado en la pared anterior de la aorta ascendente.....	59
MÉTODO	
Figura 11 Parámetros de estudio de la función diastólica.....	86
Figura 12 Patrones de llenado transmitral, de Doppler tisular y su relación.....	88
Figura 13 Potencia del estudio.....	90

RESULTADOS

Figura 14	Diagrama de flujo STARD en el que se muestra la selección de la población de estudio.....	97
Figura 15	Estudio de isquemia miocárdica silente.....	104
Figura 16	Distribución de número de vasos afectados.....	105
Figura 17	Ejemplo de caso con isquemia silente.....	106
Figura 18	Strain aórtico en los grupos de estudio.....	110
Figura 19	Distensibilidad aórtica en los grupos de estudio.....	110
Figura 20	Módulo elástico en los grupos de estudio.....	111
Figura 21	Índice de rigidez en los grupos de estudio.....	111
Figura 22	Velocidad sistólica del DTI aórtico en los grupos de estudio.....	112
Figura 23	Composición con los valores y patrones ecocardiográficos de los grupos de estudio.....	113
Figura 24	Curva ROC de strain aórtico e isquemia miocárdica silente.....	117
Figura 25	Curva ROC de distensibilidad aórtica e isquemia miocárdica silente.....	118
Figura 26	Curva ROC del módulo elástico e isquemia miocárdica silente.....	118

	Página
Figura 27 Curva ROC del índice de rigidez e isquemia miocárdica silente.....	119
Figura 28 Curva ROC de la velocidad sistólica e isquemia miocárdica silente.....	120
Figura 29 Representación de la relación de la distensibilidad y el módulo elástico con el índice E/E' en diabéticos con isquemia miocárdica silente.....	128
Figura 30 Asociación de la velocidad E con la función diastólica en la diabetes mellitus tipo 2.....	130
Figura 31 Diagrama de dispersión y rectas de regresión del strain aórtico e ITB según IMS.....	131
Figura 32 Relación de la distensibilidad y la velocidad diastólica E en la isquemia miocárdica silente	132
Figura 33 Composición de gráficos de correlación del índice de rigidez y distensibilidad con respecto a la glucemia, edad, homocisteinemia y tiempo de DM.....	133
Figura 34 Relación de la edad, homocisteinemia, colesterol total y no-HDL con parámetros de rigidez del modo M en los pacientes con IMS.....	135

	Página
Figura 35 Asociación de la velocidad diastólica temprana E del DTI aórtico con el tiempo de DM en la isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2.....	138
Figura 36 Variabilidad intraobservador.....	140

APÉNDICE DOCUMENTAL

Figura 37 Carta de solicitud de enmienda a proyecto de investigación	225
Figura 38 Aprobación de enmienda a proyecto de investigación de Tesis Doctoral.....	226
Figura 39 Formulario de recogida de datos. Hoja 1: antecedentes....	231
Figura 40 Hoja 2: pruebas complementarias y estudio de IMS.....	232
Figura 41 Hoja 3: estudio ecocardiográfico de rigidez aórtica.....	233

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se ha convertido en un trastorno metabólico de una alta prevalencia en todo el mundo si tomamos en consideración los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Federación Internacional de Diabetes. Este incremento se registra sobre todo en la diabetes tipo 2, responsable del 85-95% de todos los casos de diabetes en los países desarrollados. No solo se trata de una patología que afecta a una proporción elevada de la población, si no que se dispone de evidencias que permiten vaticinar una marcada tendencia al alza en el futuro. En el año 2004, Wild et al.¹, evaluaron los datos de prevalencia de la diabetes de 40 países y extrapolaron los resultados a los países miembros de la OMS, concluyendo que la prevalencia de diabetes mundial para todos los grupos de edades en el año 2000 era del 2,8% y situaban las proyecciones para 2030 en el 4,4%. Para la población europea, los datos más recientes proyectan para 2025 una prevalencia de 8,1% y 66,2 millones de personas con diabetes, lo que supone un incremento del 20% respecto a los datos de 2010. En los últimos años se han publicado en España algunos estudios epidemiológicos que proporcionan datos sobre diabetes diagnosticada, conocida, registrada o tratada. Los más recientes provienen de investigaciones realizadas en población general y aportan resultados más fiables de prevalencia de

diabetes conocida e ignorada. En el caso concreto de la Comunidad Valenciana, la prevalencia global de diabetes según los resultados del Estudio Valencia, una investigación de base poblacional, es del 14,1% (IC95%: 12,8-15,4), que ajustada a la población OMS sería del 10,9% (IC95%: 9,7-12,0)².

La repercusión sociosanitaria de la diabetes tipo 2 viene determinada por su elevada morbilidad, condicionada por la posible aparición de complicaciones, tanto agudas como crónicas, por afectación microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y vascular periférica), que pueden causar incapacidad, deterioro en la calidad de vida, y reducción en la esperanza de vida. Aunque los mecanismos por los cuales los pacientes diabéticos tipo 2 tienen un riesgo cardiovascular aumentado son parcialmente conocidos, la rigidez arterial puede ser un factor que contribuya de forma importante ya que la disminución de la elasticidad del sistema arterial central tiene como consecuencia un aumento de la carga de trabajo cardíaco. Como los cambios arteriales pueden ser detectados antes de la aparición de la enfermedad vascular clínicamente aparente, la rigidez arterial puede actuar como un marcador del desarrollo de la enfermedad aterosclerótica³.

1. RIGIDEZ ARTERIAL

La rigidez arterial se define como el deterioro de las propiedades elásticas de la pared vascular, siendo una de las primeras manifestaciones de sus cambios funcionales y estructurales adversos⁴. Es más frecuente con el envejecimiento y en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial, en los que se relaciona con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y el desarrollo de aterosclerosis⁵⁻⁸.

1.1. Fisiología del sistema arterial

La valoración de la rigidez arterial implica el conocimiento de los principios básicos de la hemodinámica del sistema circulatorio. Aunque los modelos que estudian el sistema arterial son una simplificación de la realidad, nos ayudan a entender su función. Se han creado varios tipos, entre ellos, los más representados son el agrupado (o modelo *Windkessel*) y los distributivos⁹.

El modelo *Windkessel* (o de cámara de aire) nos enseña que los principales parámetros que describen el sistema arterial son la resistencia periférica, la capacitancia arterial total y la característica impedancia

aórtica, entendida ésta no como resistencia sino como un fenómeno oscilatorio (figura 1).

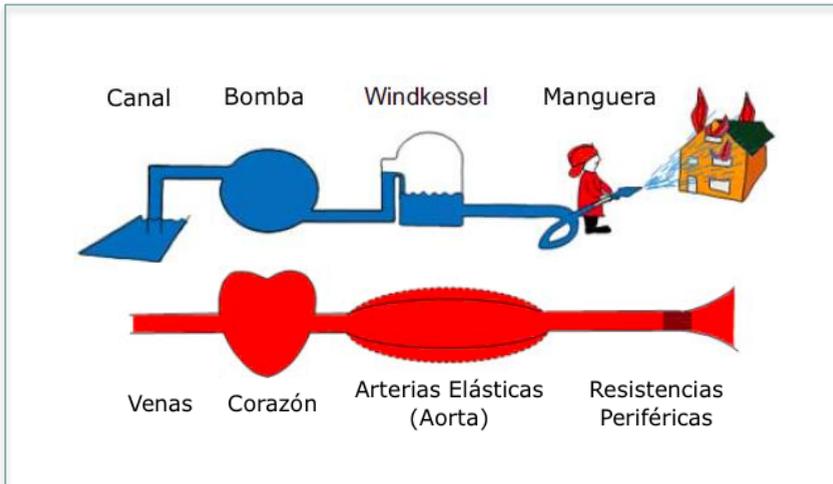


Figura 1. Analogía entre un camión de bomberos con el modelo Windkessel y el sistema arterial. La compliancia arterial total, representada por la cámara de aire invertida (windkessel), es la suma de la de todas las arterias, principalmente las conducto. La resistencia periférica, representada por la boquilla de la manguera, es la suma de las resistencias de pequeñas arterias, arteriolas y capilares. El flujo pulsátil generado por la eyección cardíaca, representado por la acción intermitente de la bomba de agua, en combinación con la capacitancia arterial y las resistencias periféricas, resulta en un flujo periférico constante. Adaptado de Westerhof et al.⁹.

Concibe la aorta como un depósito elástico que absorbe el flujo sanguíneo pulsátil de la contracción ventricular, e interpreta que la energía que se almacena en su pared por las fibras de elastina y las células musculares lisas en la expansión sistólica, se emplea durante la diástole

para impulsar la sangre hacia la circulación sistémica y mantener así una presión y flujo constantes¹⁰.

Este modelo, sin embargo, adolece de dos limitaciones importantes. La primera es que el árbol arterial no tiene funciones separadas de amortiguación y conducción. Así, existe una disminución progresiva de la función de amortiguación desde la aorta, más elástica, a las arterias periféricas, más musculares, y un incremento paralelo de la función de conducción en el mismo sentido.

En segundo lugar, el modelo *Windkessel* asume que la velocidad de la onda de pulso (VOP) es de valor infinito. Sin embargo, en el árbol arterial, por su heterogeneidad, esto no es así y depende de las sumas de las funciones de amortiguación y conducción en cada punto. Además, en sujetos jóvenes sanos, las arterias periféricas son más rígidas que las centrales lo que conlleva al aumento progresivo en la amplitud de la onda de presión desde el corazón a la periferia, conocido como presión de amplificación¹¹, que se reduce en el envejecimiento por la rigidez arterial (figura 2).

Por estas razones, es mejor aplicar modelos de propagación, también llamados distributivos (figura 3), que asumen que la VOP tiene un valor finito. Además, estos modelos, permiten el estudio de la onda de

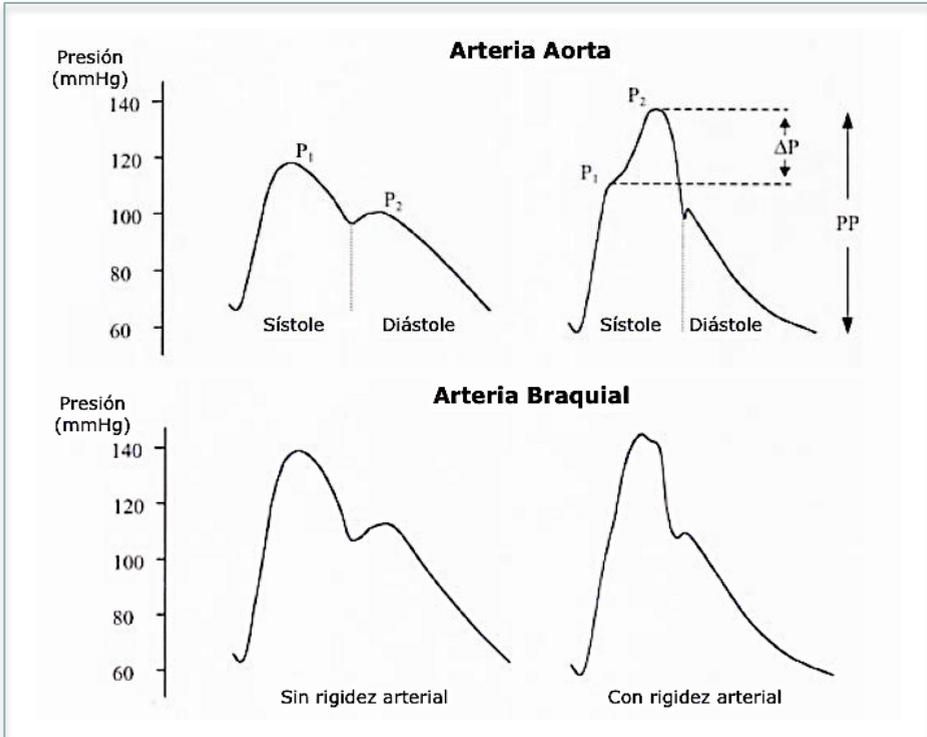


Figura 2. Amplificación y fenómeno de aumento. Arriba: la onda reflejada genera el pico P₂. Sin rigidez (izquierda), alcanza la aorta en diástole aumentando la presión diastólica y contribuyendo a la perfusión coronaria; con rigidez (derecha), llega en sístole lo que aumenta la presión sistólica. El índice de aumento es la diferencia entre P₂ y P₁ con respecto a la presión de pulso (PP). Abajo: a la izquierda, sin rigidez arterial, la onda de presión es amplificada conforme viaja a la periferia; a la derecha, con rigidez, la amplificación es reducida. La presión braquial es similar en ambas situaciones pero no la central. Adaptado de Oliver y Webb¹².

pulso, las reflexiones y la razón de presiones y flujos en diferentes zonas del árbol arterial, que no es posible con el modelo agrupado⁹.

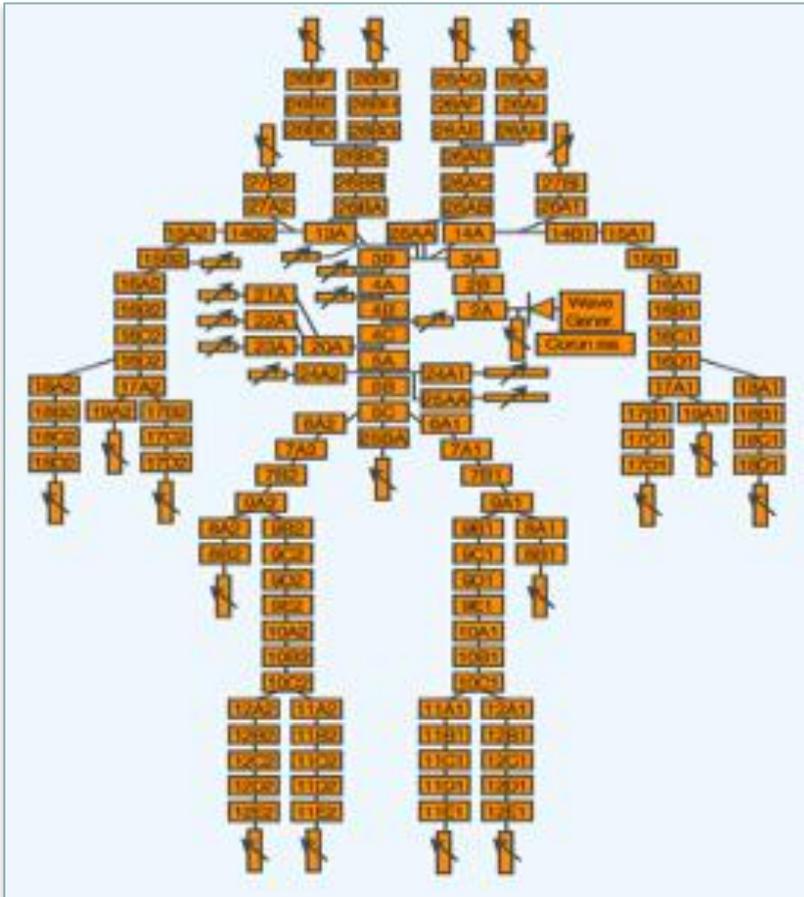


Figura 3. Ejemplo de modelo distributivo. Integra la geometría, teoría del flujo oscilatorio y propiedades viscoelásticas de la pared. Tomado de Westerhof et al.⁹.

Los modelos distributivos, al igual que el de *Windkessel*, consideran la aorta como un tubo distensible que recibe la energía de la eyección del ventrículo izquierdo durante la sístole y cuyas propiedades elásticas permiten la generación de una onda de presión que se desplaza

hacia delante. Pero, además, establecen que los numerosos puntos de ramificación y alto nivel de resistencia de final de tubo, generan ondas retrógradas que regresan al corazón en la diástole tras el cierre de la válvula aórtica (figura 4).

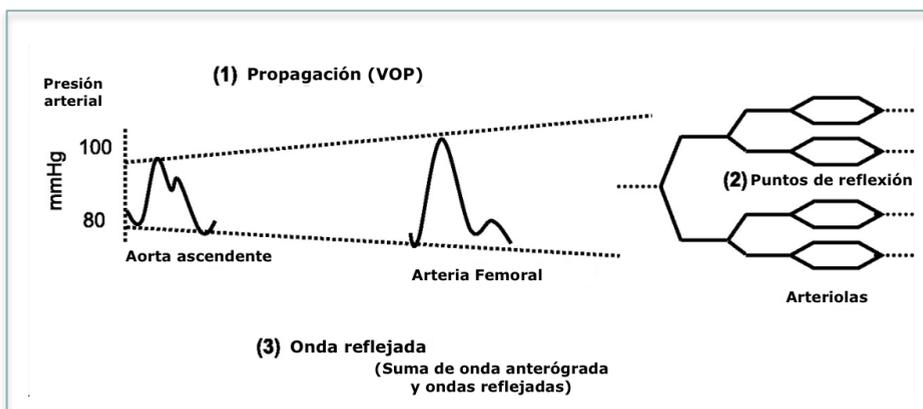


Figura 4. Propagación de la onda de presión. (1) La propagación necesita una velocidad dada (VOP). (2) Las reflexiones ocurren en los puntos de ramificación arteriolar. (3) La morfología de la onda de pulso en cualquier punto del árbol vascular representa la suma de la onda proyectada y las ondas reflejadas en ese punto. Tomado de Safar y Lacolley¹³.

Esta onda reflejada produce una muesca en el contorno de la onda de pulso y contribuye a la perfusión coronaria diastólica. La disminución de la capacitancia de la aorta altera la presión de transmisión arterial y la dinámica de flujos lo que influye en la perfusión coronaria¹⁴. El pico sistólico tardío que genera la onda retrógrada en la proyectada define la presión de aumento (figura 2). La razón entre ésta y la presión de pulso se

conoce como índice de aumento y ha sido utilizado como sustituto de la rigidez aórtica¹⁵.

La onda de pulso depende, por lo tanto, de 3 factores: la eyección del ventrículo izquierdo, la amplitud de la onda reflejada y su velocidad¹⁵.

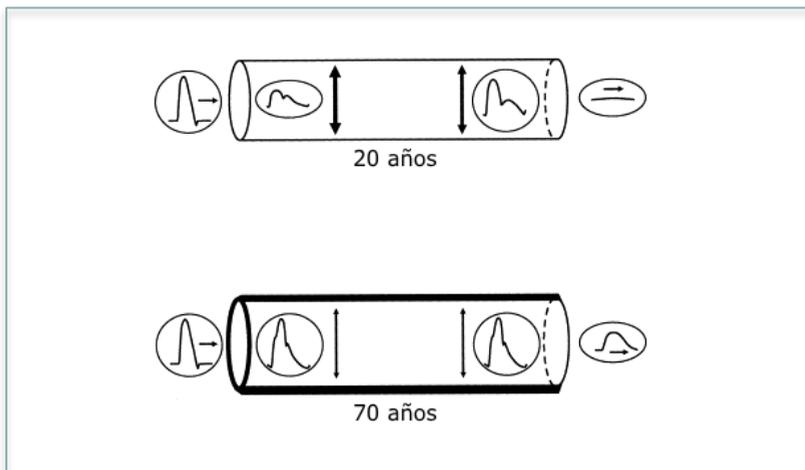


Figura 5. Modelo tubular simple, alteraciones con la edad. Tomado de O'Rourke y Hashimoto¹⁶.

Cuando el sistema arterial es distensible la VOP es lenta, lo que permite que se mantenga un flujo distal constante y que la onda reflejada regrese en la diástole ventricular. Con la rigidez arterial, la función de amortiguación y la limitación de la presión de aumento disminuyen. Cuanto mayor sea la rigidez arterial, mayor será la velocidad de desplazamiento de las ondas anterógrada y retrógrada lo que produce un flujo distal pulsátil y que la onda reflejada ocurra en sístole (figura 5)^{11,16}.

Este frente de onda que regresa precozmente al corazón cuando aún se está produciendo la sístole ventricular, incrementa la presión sistólica arterial, la presión de pulso, y por tanto la poscarga cardíaca¹⁷.

1.2. Fisiología y estructura de la aorta

Las aorta tiene tres funciones principales¹⁸.

1) De **conducto**, transmitiendo y distribuyendo la sangre desde el corazón a las arterias de mediano tamaño, que la suministran a la periferia.

2) De **amortiguación**, de la fuerza pulsátil generada por la contracción ventricular izquierda mediante el acoplamiento ventrículo arterial^{14,17}.

3) De **limitación** del fenómeno de aumento de la onda de presión reflejada¹⁹.

Una óptima fisiología está relacionada con la estructura y composición de sus tres tunicas (figura 6). La íntima es la capa más fina, compuesta por el endotelio, el glucocálix (red de glucosaminglicanos) y el espacio subendotelial. La media es la capa más gruesa y comprende la matriz extracelular sintetizada por los fibroblastos y fibrocitos de la adventicia, que es la capa más externa, que contiene los vasa vasorum y ancla el vaso a los tejidos circundantes²⁰.

El colágeno es la proteína principal de la estructura de la pared del vaso. Se encuentra en las tres capas formando fibras, siendo predominante en la capa media, y proporciona resistencia a la pared vascular. Las fibras de elastina de la capa media se alinean junto al colágeno en láminas superpuestas formando la matriz extracelular y le aportan flexibilidad a la pared. Las células musculares lisas son el tercer elemento que interviene en la resistencia/capacitancia vascular y se encuentran distribuidas tanto en la capa media como en la íntima.

La composición de la capa media varía a lo largo de la longitud de la aorta. A nivel torácico predomina la elastina al colágeno por lo que presenta más capacitancia vascular, y a nivel abdominal el colágeno y las fibras musculares son mayoritarias dando lugar a un conducto más rígido^{21,22}. De esta forma, su estructura histológica cambia según la zona y función que desempeñe, ya sea como un sistema de depósito o de conducción.

La rigidez aórtica (RAo) se relaciona con el aumento del depósito de colágeno, la degeneración y rotura de las fibras elásticas y la hipertrofia y desorganización de las células musculares lisas.

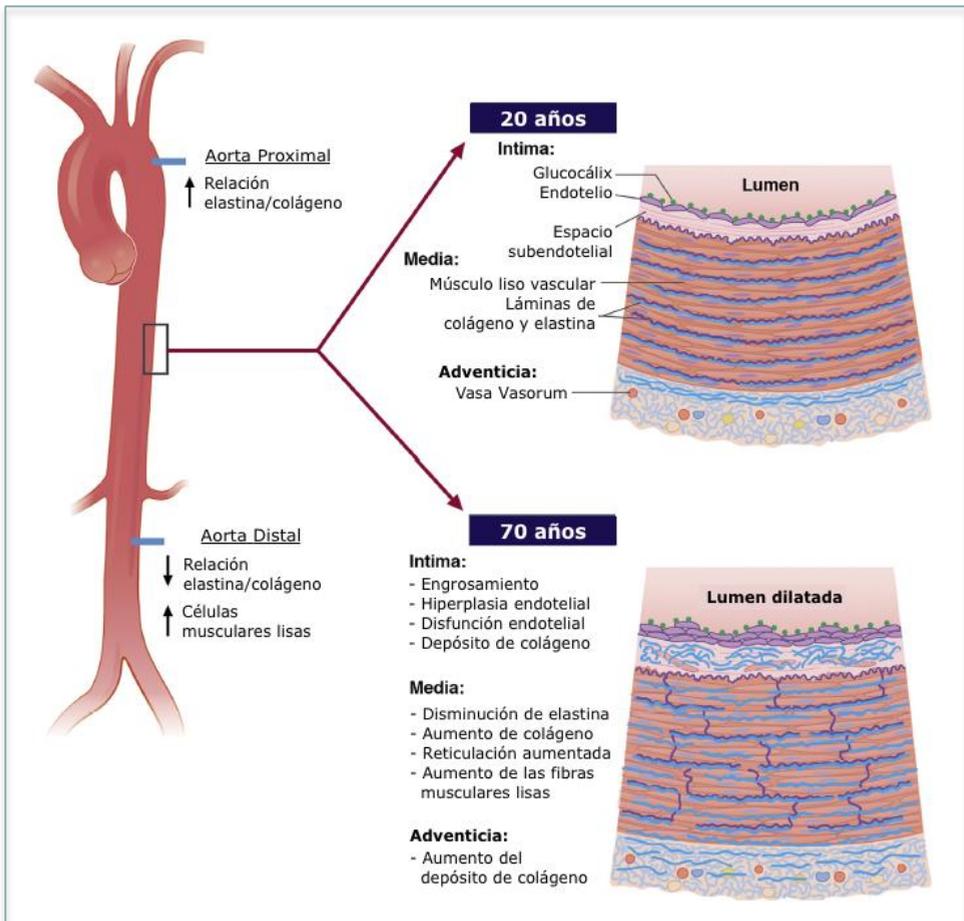


Figura 6. Cambios con la edad en sección de pared de la aorta. Adaptado de Whitlock y Hundley¹⁸.

Una producción excesiva de colágeno anormal, una disminución de la cantidad de elastina y una organización espacial alterada, son los

principales determinantes de la RAo y de la disminución de su reactividad mediada por el flujo^{23,24}.

La mejor comprensión del sistema arterial ha evolucionado hacia el concepto de gradiente de rigidez arterial para explicar el impacto de la RAo sobre el corazón y los órganos periféricos. Esta hipótesis, integra la estructura y composición de la aorta con el modelo distributivo arterial, y pretende explicar al mismo tiempo sus efectos fisiológicos beneficiosos sobre el corazón y la microcirculación periférica²⁵. La pérdida en el contenido de elastina y la disminución del diámetro del vaso conforme se aleja del corazón, resultan en un gradiente de rigidez desde la aorta hacia la periferia. Así, en condiciones normales, la RAo es menor que la rigidez de las arterias de conducción lo que permite, como he comentado previamente, que se creen ondas reflejas que atenúan la transmisión de la presión de pulso a la circulación periférica. Cuando aumenta la RAo, mínimos cambios de rigidez en las arterias medianas de conducción provocan que la onda de presión anterógrada sea menos atenuada (hay menos reflexión) y que, por lo tanto, se produzca su transmisión excesiva hacia la microcirculación. Esto, potencialmente, estimula la respuesta vascular miogénica y la disfunción endotelial que contribuyen a la hipoperfusión de órganos y, en última instancia, a su disfunción²⁶.

1.3. Biomecánica vascular

En el interior del vaso sanguíneo se definen 3 tipos específicos de tensión según la dirección de la fuerza aplicada en su pared: radial, circunferencial y longitudinal (figura 7). La tensión circunferencial, según la ley de Laplace, es directamente proporcional a la presión y al radio del vaso e inversamente proporcional a su grosor.

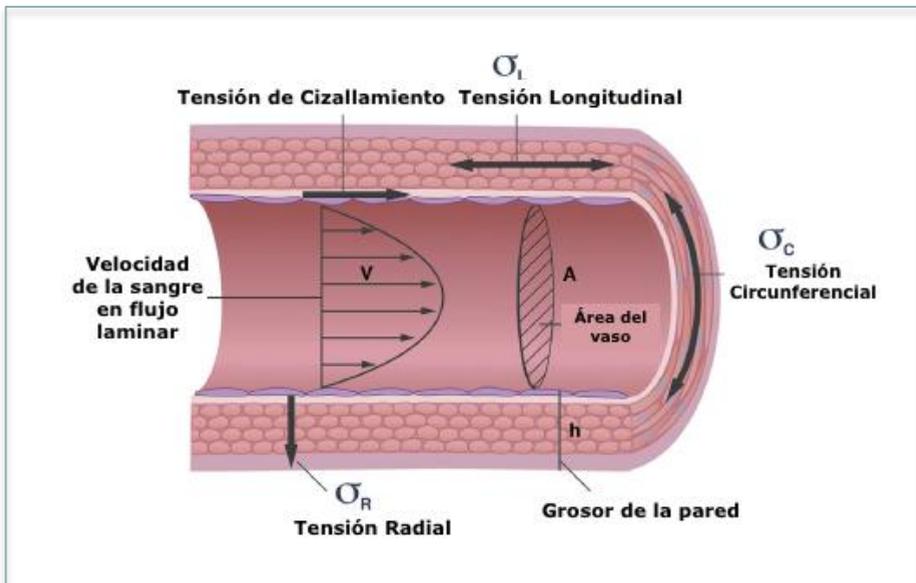


Figura 7. Sección de pared arterial y biomecánica vascular. Tomado de Whitlock y Hundley¹⁸.

Las propiedades biomecánicas de la aorta se cuantifican con medidas simples, como la velocidad de la sangre y el flujo, y complejas, en las que la tensión y la deformación (strain), se relacionan en distintas

ecuaciones que permiten definir parámetros de rigidez arterial como la capacitancia (compliance), la distensibilidad, el módulo elástico y el índice de rigidez (tabla 1), entre otros.

▪ **Tabla 1. Fórmulas de parámetros utilizados en la valoración de la rigidez arterial.**

Parámetro	Fórmula
Strain/Deformación (ϵ)	$\Delta D/D_0$ (%)
Capacitancia (C)	$\Delta D/\Delta P$ (cm/mmHg)
Distensibilidad (D)	$\Delta D/(\Delta P \times D)$ (mmHg ⁻¹)
Módulo elástico (E)	$(\Delta P \times D)/\Delta D$ (mmHg)
Índice de rigidez (β)	$\text{Ln}(\text{PAS}/\text{PAD})/[(\text{AoS}-\text{AoD})/\text{AoD}]$
Velocidad de onda de pulso (VOP)	Distancia/ Δt $\sqrt{E \times h/2\rho}$ $3,57/\sqrt{\text{Distensibilidad}}$

Abreviaturas: AoD: diámetro aórtico diastólico; AoS: diámetro aórtico sistólico; D: diámetro aórtico; E: módulo elástico circunferencial; h: grosor de la pared; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; r: radio del vaso; t: tiempo; ρ : densidad de la sangre. Adaptado de O'Rourke et al.²⁷ y Oliver y Webb¹².

La presión arterial genera una **deformación** [strain (ϵ)] en la pared vascular, que se define como el porcentaje de cambio en el diámetro del vaso sometido al paso del flujo pulsátil. Al aumentar la rigidez de la pared, disminuye su capacidad de deformación.

La **capacitancia** (C) es el cambio absoluto del área o del diámetro del vaso con respecto al cambio en la presión de distensión en el vaso. Si la rigidez arterial aumenta, la expansión del vaso es menor para una misma presión aplicada. La **distensibilidad** arterial (D) es la capacitancia normalizada por el tamaño del vaso, y la inversa del módulo elástico.

El denominado **módulo elástico** (E), relaciona la tensión aplicada con la deformación con la que responde el vaso. A mayor rigidez, el módulo elástico será mayor, es decir, será necesaria mayor tensión para deformar la pared arterial.

El **índice de rigidez** (β) es un parámetro independiente de la presión de distensión que aumenta con el grado de rigidez del vaso a medida que disminuye la capacidad de deformación.

Por último, la **VOP** es una medida proporcional a la rigidez del vaso, representada por el módulo elástico, inversa a la distensibilidad arterial y no particularmente sensible a cambios en las dimensiones o el grosor^{11,27}. A mayor rigidez, más rápida es la VOP. Además, se asocia a la formación y vulnerabilidad de la placa de ateroma y a la incidencia, gravedad y extensión de la enfermedad arterial coronaria²⁸.

Así pues, la rigidez arterial implica una capacidad reducida para la expansión y el retroceso arterial, en respuesta a los cambios de presión.

2. RIGIDEZ AÓRTICA Y DIABETES MELLITUS

La relevancia clínica de la RAo se ha demostrado en varios estudios epidemiológicos en los que se ha puesto de manifiesto su relación con un riesgo aumentado de eventos adversos cardiovasculares^{29,30}. La rigidez arterial está determinada por la edad, los factores de riesgo cardiovascular y por el género debido a la influencia de las hormonas sexuales³¹.

La diabetes mellitus (DM) induce disfunción endotelial y cambios en la composición del tejido conectivo de los vasos sanguíneos que contribuyen al desarrollo de rigidez arterial. Es probable que una parte, si no la mayoría, del riesgo adicional de enfermedad cardiovascular en la diabetes, sea mediada a través de mecanismos fisiopatológicos que implican el aumento de rigidez en las grandes arterias elásticas. Los posibles mecanismos propuestos para el desarrollo de enfermedad coronaria en sujetos con aumento de RAo son: (1) la coexistencia de aterosclerosis difusa de la aorta y arterias coronarias; (2) la pérdida de la función de amortiguación tras la contracción ventricular, que aumenta la carga de presión sobre el miocardio que a su vez incrementa la demanda de oxígeno; (3) la disminución del gradiente de perfusión coronaria

debido a la disminución de la presión arterial diastólica; (4) la disfunción endotelial^{11,16,32}.

Por otro lado, se ha comprobado que este deterioro de la elasticidad precede a las manifestaciones clínicas, incluyendo aquellas relacionadas con la enfermedad coronaria³³. Varios trabajos en diabéticos tipo 2 han mostrado una menor distensibilidad aórtica en estos pacientes en comparación con un grupo control emparejado por edad, sexo y comorbilidad^{34,35}. Esta alteración es precoz y ya en la fase de resistencia a la insulina, que precede al desarrollo de la DM, el *strain* aórtico se encuentra reducido³. La frecuente asociación con hipertensión arterial plantea dudas sobre el grado en el que la DM contribuye a la alteración de la función arterial. Para dilucidar este aspecto, se han llevado a cabo estudios en pacientes diabéticos normotensos cuyos resultados, han puesto de manifiesto que la RAO también es un hecho precoz en esta población³⁶.

La importancia de la rigidez arterial en la DM queda de manifiesto en las actuales guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología, en las que se considera un marcador cardiovascular útil capaz de añadir valor predictivo a los cálculos de riesgo habituales³⁷.

3. DIABETES MELLITUS E ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE

La enfermedad coronaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad en esta patología. Se estima que más de la mitad de los pacientes con DM fallecen por afectación cardiovascular, de la que tres cuartas partes se atribuye a enfermedad coronaria³⁸. En autopsias, la prevalencia de lesiones en el árbol coronario puede alcanzar hasta el 81% en esta población³⁹.

Los diabéticos sin enfermedad cardiovascular conocida, tienen similar pronóstico que los pacientes sin diabetes y patología cardiovascular⁴⁰. Según este dato, las guías de puntuación de riesgo Framingham ATPIII⁴¹ consideran la DM como un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria desde el año 2002.

Se piensa que en la DM, la isquemia miocárdica silente (IMS) es un predictor de enfermedad cardiovascular subclínica^{39,42}. El inicio de muchas enfermedades cardiovasculares viene precedido por el movimiento y la acumulación de leucocitos en la pared del vaso. Estos procesos son mediados por la interacción entre las moléculas de adhesión expresadas en los glóbulos blancos y/o las células endoteliales. En este

sentido, se ha objetivado en la DM tipo 2 un incremento en la interacción leucocitos/endotelio y su correlación con la IMS, en la que la interacción es aún mayor⁴³.

La IMS es una entidad frecuente en la DM afectando, dependiendo de la técnica diagnóstica empleada, entre el 16% y el 39% de los pacientes con otros factores de riesgo adicionales y entre el 10% y 20% de la población diabética total⁴³⁻⁴⁷. La cardiopatía isquémica puede ser silente durante mucho tiempo en diabéticos, lo que permite la evolución de la aterosclerosis y que se diagnostique la enfermedad coronaria en una etapa ya avanzada. La prevalencia de infarto silente en estos pacientes se duplica respecto a la población general, con una frecuencia de hasta una cuarta parte por encima de los 65 años de edad⁴⁸.

Entre el 35% y el 70% de los pacientes con IMS presentan lesiones coronarias significativas en la coronariografía, entendidas como la presencia de estenosis superiores al 50% de la luz del vaso. En el resto, la isquemia se atribuye a disfunción endotelial, estrés oxidativo o alteraciones de la microcirculación coronaria⁴⁹.

Una prueba de cribado eficaz debe cumplir una serie de requisitos, entre ellos: 1) identificar afecciones para las que existe un tratamiento aceptable que puede cambiar el resultado para los pacientes

diagnosticados precozmente en el curso de la enfermedad; 2) basarse en una comprensión de la historia natural de la enfermedad; 3) especificar las características de las personas a ser tratadas; y 4) ser válida y aceptable para la selección de afectados y no afectados⁵⁰.

Según las recomendaciones recogidas en la últimas guías de práctica clínica³⁷, el estudio de cardiopatía isquémica en diabéticos asintomáticos puede llevarse a cabo en pacientes que tengan un riesgo especialmente elevado^{51,52}. Las características clínicas que ayudan a identificar al paciente diabético con mayor riesgo de IMS incluyen la aterosclerosis en otros territorios vasculares⁵³, la microalbuminuria^{54,55}, la neuropatía autonómica⁵⁶⁻⁵⁸, la retinopatía diabética^{59,60}, el género masculino⁶¹, la duración de la diabetes⁵⁸⁻⁶⁰, la edad mayor de 65 años⁶² y la rigidez arterial^{63,64} que se ha relacionado tanto con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular global⁶⁵ como de coronariopatía⁶⁶ en este grupo de población.

Por otra parte, el valor pronóstico de la isquemia miocárdica en sujetos asintomáticos sin antecedentes de infarto de miocardio o angina se ha evaluado en varios estudios en la población general. Uno de ellos que incluyó 2.014 varones asintomáticos, mostró en un seguimiento

prolongado una tasa de eventos cardíacos mayores cuatro veces mayor en los pacientes con electrocardiograma de esfuerzo positivo⁶⁷. En pacientes diabéticos, sólo unos pocos trabajos han evaluado el valor pronóstico de la IMS, sugiriendo sus resultados que la misma se asocia con una mayor tasa de eventos cardíacos importantes. En el estudio de Valensi et al.⁶⁸ que incluyó 370 pacientes (63% de ellos hombres) la tasa de incidencia de eventos cardíacos ocurrió en el 14,3% de los 131 casos que mostraron IMS.

3.1. Relación entre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la de la microcirculación coronaria en la diabetes mellitus

La ecocardiografía Doppler es la principal técnica para el diagnóstico no invasivo de la función diastólica, sin embargo, no hay ningún parámetro ecocardiográfico lo suficientemente preciso y reproducible para utilizarlo solo para diagnosticar la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI).

El patrón Doppler transmitral de afectación de la relajación del VI, que se caracteriza por la disminución del llenado temprano y el aumento del tardío del flujo diastólico, es un signo precoz de disfunción diastólica

(DD). Los grados más avanzados, que se manifiestan por el predominio del flujo diastólico temprano y la desaceleración rápida de la velocidad (patrones de llenado restrictivos), se asocian con una descompensación más grave del VI.

En el estudio de pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria, el análisis de estos patrones dinámicos es de fundamental importancia, ya que a menudo manifiestan la relajación anormal del VI mientras que la función sistólica sigue siendo normal. Con el tiempo, los pacientes diabéticos pueden pasar a un patrón denominado pseudonormal. En este contexto, la evaluación precisa de la DD requiere un análisis adicional⁶⁹. Está reconocido que, para el diagnóstico de disfunción diastólica, es necesaria la presencia de presiones de llenado del VI elevadas. La combinación del estudio con imagen de Doppler tisular (DTI) y del flujo transmitral es de gran utilidad para caracterizar la DD y las presiones de llenado del VI ya que la velocidad pico diastólica temprana (E') del anillo mitral refleja la relajación miocárdica y es relativamente insensible a los efectos de la precarga. La relación E/E' (E' como promedio de las obtenidas en el anillo medial y lateral) ha sido validada como un índice fiable de las presiones de llenado del VI.

Las alteraciones de la composición miocárdica y, en consecuencia, de las propiedades diastólicas y de las presiones de llenado del VI, podrían estar mediadas por cambios en la microcirculación coronaria. En ausencia de estenosis coronaria epicárdicas, la afectación de la reserva coronaria (RC) en la DM es indicativa de disfunción microvascular⁷⁰. Puede existir un vínculo entre la disfunción diastólica y la disfunción de la microcirculación coronaria en pacientes diabéticos libres de enfermedad coronaria. Por lo tanto, es posible que la disminución de la RC desempeñe un papel determinante en la génesis de la DD o que ésta sea la expresión principal de la fibrosis reactiva a la que conduce el daño microvascular⁶⁹.

4. TÉCNICAS PARA MEDIR LA RIGIDEZ ARTERIAL

La rigidez arterial afecta predominantemente a la aorta y las arterias elásticas proximales. Puede evaluarse con distintas técnicas de ultrasonidos, mediante la medición del tiempo de tránsito del pulso en relación con el cambio de diámetro de los vasos y valorando las presiones de distensión.

4.1. Velocidad de la onda de pulso

La VOP se obtiene midiendo el tiempo de retardo de la onda de presión transmitida entre dos puntos separados por una distancia conocida, habitualmente a nivel carotídeo y femoral (figura 8). Se trata de una medida funcional y regional de rigidez arterial donde la deformación, capacitancia y distensibilidad son marcadores locales de elasticidad arterial⁷¹.

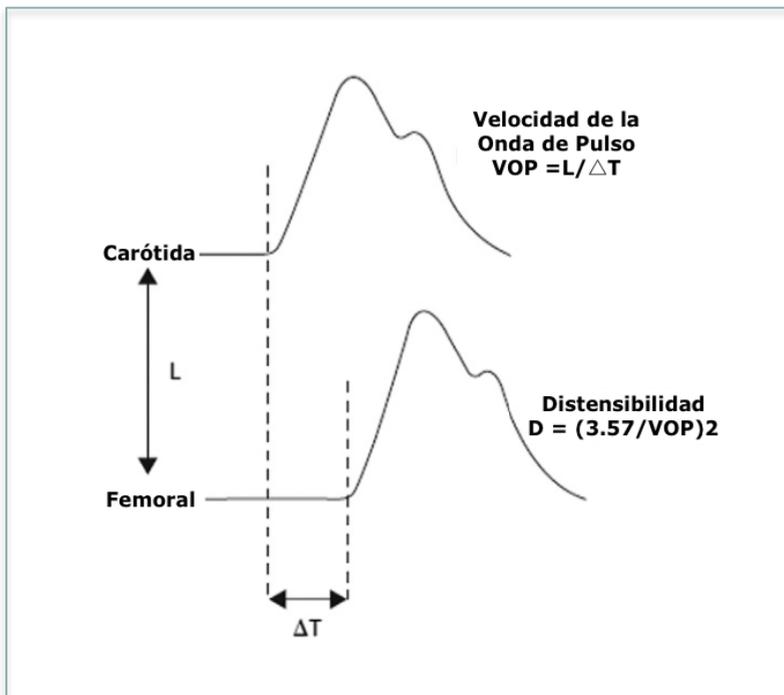


Figura 8. Cálculo de la velocidad de la onda de pulso. Siendo L la longitud medida entre carótida y femoral y T el tiempo entre los pies de ambas ondas. Tomado de Safar⁷².

Se disponen de métodos invasivos basados en el cateterismo cardíaco izquierdo para su estudio. Pero es una técnica no exenta de complicaciones y de escasa aplicación clínica.

Existen métodos no invasivos que registran la onda de pulso mediante tonometría de aplanamiento y el método oscilométrico entre la arteria carótida y femoral. Pero medir la distancia que alcanza la onda de pulso plantea serias dificultades debido a la variabilidad anatómica de paciente a paciente. Además, este método presenta otros inconvenientes: su dependencia del operador, debe corregirse por la edad, está influenciado por los efectos de la grasa, el tamaño y la forma del tórax, no tiene en cuenta la tortuosidad del árbol arterial, presenta el problema de la dirección opuesta del flujo sanguíneo en ambas arterias y excluye a la aorta torácica ascendente (desde la raíz aórtica hasta la salida del tronco braquiocefálico derecho) siendo esta región una localización clínicamente importante de rigidez arterial^{6,18}.

La validez y la reproducibilidad de estos métodos difieren considerablemente; en consecuencia, no pueden ser señalados como ‘gold standard’ para evaluar la rigidez arterial en la actualidad⁷³.

4.2. Métodos indirectos de rigidez arterial

4.2.1. Presión de pulso.

La presión de pulso (PP) se define como la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica. Es un indicador fiable de rigidez arterial⁷⁴ y su aumento está relacionado con daño en el órgano diana y eventos adversos cardiovasculares⁷⁴⁻⁷⁸. La PP es mejor predictor de riesgo de coronariopatía que la presión arterial sistólica o diastólica aisladas, en individuos mayores de 50 años de edad⁷⁹.

4.2.2. Índice tobillo-brazo.

El índice tobillo-brazo (ITB) es un método sensible que indica la presencia de enfermedad arterial periférica con o sin síntomas^{80,81}. Es un marcador indirecto de rigidez arterial⁸² y de enfermedad aterosclerosa coronaria⁸³. El ITB se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de muerte cardíaca y morbilidad y mortalidad cardiovascular, incluso en ausencia de síntomas en diabéticos tipo 2⁸⁴⁻⁸⁶.

4.3. Ecocardiografía Transtorácica

Como he reseñado, el comportamiento mecánico de las grandes arterias es extremadamente complejo y ofrece dificultades teóricas y técnicas. Mediante nuevas aplicaciones y métodos de medida de la ecocardiografía transtorácica podemos obtener determinaciones de rigidez arterial central en la aorta torácica ascendente. Esto supone utilizar una técnica no invasiva, accesible, reproducible y de fácil aplicación, enfocada en una arteria central, siendo una medida no afectada por la fisiología cardiovascular o hematológica. La evaluación de la distensibilidad aórtica por ecocardiografía transtorácica tiene un alto grado de precisión y excelente correlación con las mediciones invasivas en diferentes poblaciones⁸⁷.

Entre las técnicas disponibles se encuentran el modo M y el seguimiento directo de la pared del vaso sobre la base de la tecnología de DTI de la aorta torácica ascendente.

4.3.1. Modo M de la aorta torácica ascendente.

Con esta técnica se obtienen las medidas de los diámetros de la aorta durante el ciclo cardíaco (figura 9).

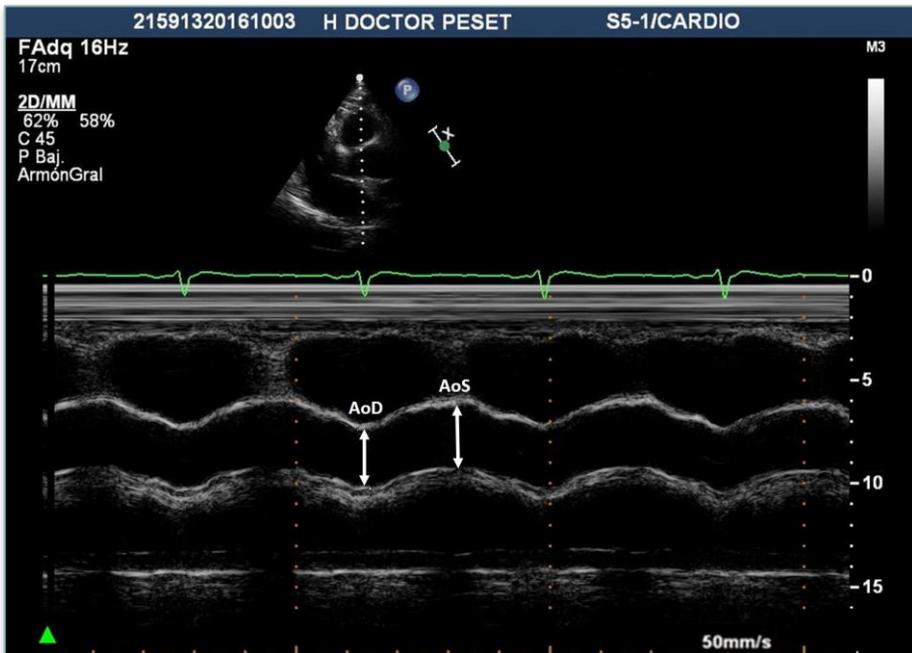


Figura 9. Modo M de la aorta torácica ascendente. Medidas de diámetros internos aórticos obtenidas 3 centímetros por encima de las cúspides aórticas. AoD: diámetro diastólico aórtico; AoS: diámetro sistólico aórtico.

A partir de estas dimensiones se calculan, con diferentes fórmulas aceptadas, los parámetros de elasticidad aórtica: el strain y distensibilidad aórticos, que se reducen en situaciones de aumento de RAo , y el módulo elástico y el índice de rigidez que se incrementan.

El *strain aórtico* (SAo) es la deformación del diámetro aórtico durante el ciclo cardíaco, pudiendo expresarse en valor absoluto o porcentaje. Se calcula relacionando el cambio pulsátil del diámetro

aórtico con respecto al diámetro menor, donde AoS es el diámetro aórtico sistólico y AoD el diámetro aórtico diastólico (figura 9).

$$\{ SAo (\%) = [(AoS-AoD)/AoD] \times 100 \}$$

La **distensibilidad aórtica** (DAo) se basa en la diferencia pulsátil del diámetro aórtico en relación con la tensión arterial medida con esfigmomanómetro en la arteria braquial. Refleja el cambio relativo en el diámetro del vaso respecto a una presión dada. Tiene como principal limitación el empleo de la presión arterial braquial, especialmente en individuos jóvenes, como se mencionó anteriormente, por el fenómeno de la amplificación de la PP que podría sobreestimar las medidas de rigidez^{36,88,89}.

La DAo se obtiene a través de la relación entre los diámetros aórticos y la PP braquial con la fórmula descrita por Stefanadis⁸⁷:

$$\{ DAo (mmHg^{-1}) = 2 \times [(AoS-AoD)/AoD]/PP \}$$

O lo que es lo mismo, dos veces el valor absoluto del SAo con respecto a la PP braquial y expresada en cm^2/dyn en el sistema cegesimal

de unidades, para lo que se aplica el factor de conversión 1333 para pasar de mmHg a dyn/cm²:

$$\{ DAo (cm^2/dyn) = 2 \times SAo / (PP \times 1333) \}$$

El *módulo elástico presión-strain de Peterson* (Ep) es una constante elástica, derivada del módulo de Young, que relaciona una medida de tensión con una medida de deformación. Es el aumento de presión requerido o teórico para conseguir el 100% de estiramiento del diámetro del vaso en reposo. Se calcula mediante la fórmula⁹⁰:

$$\{ Ep (mmHg) = (\Delta P \times d) / \Delta d \}$$

Donde P es presión, y d diámetro. Se expresa en *Newton/m²* en el sistema internacional de unidades mediante el factor de conversión de mmHg a N/m² (unidad Pascal) de 133,3. Relacionándolo con los parámetros previamente descritos, se obtiene que es la inversa de la distensibilidad.

$$\{ Ep (N/m^2) = (PP \times 133,3) / SAo \}$$

El *índice de rigidez aórtico* (IRAO) es una característica de la elasticidad aórtica que describe la resistencia elástica que la aorta opone

en contra de su distensión. Relaciona el logaritmo natural de la razón de las presiones arteriales sistólica y diastólica (PAS y PAD) con el cambio en el diámetro aórtico^{12,91}, siendo un parámetro adimensional. Éste índice ha obtenido un alto grado de precisión al compararse con métodos invasivos⁸⁷.

$$\{ IRAo = Ln(PAS/PAD)/[(AoS-AoD)/AoD] \}$$

Todas estas medidas han sido validadas clínicamente en población general, diabética⁸⁹ y con enfermedad coronaria^{92,93}, en las que han mostrado ser adecuados marcadores de rigidez arterial.

4.3.2. Imagen de Doppler tisular de la aorta torácica ascendente.

Otra aplicación de la ecocardiografía transtorácica para la valoración de las propiedades elásticas de la aorta, se basa en el análisis con DTI del movimiento de la pared anterior de su porción ascendente (figura 10).

Para algunos grupos de trabajo, este análisis permite tanto una evaluación directa, reproducible y sensible de los parámetros de función de la pared arterial como su comparación con otros métodos ecocardiográficos de evaluación de la rigidez arterial⁹⁴. Con esta técnica

se registran señales Doppler de baja velocidad, pero de gran amplitud, y el tiempo de desplazamiento de la pared anterior de la aorta en sístole y diástole.

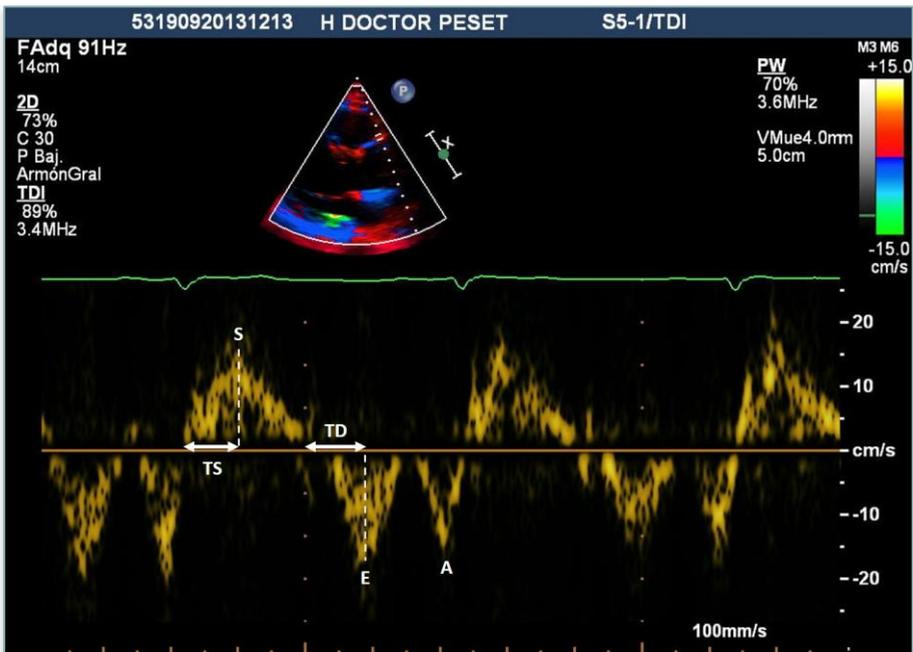


Figura 10. Doppler tisular con el volumen de muestra situado en la pared anterior de la aorta ascendente. Abreviaturas: A: velocidad diastólica tardía; E: velocidad diastólica temprana; S: velocidad sistólica; TD: tiempo diastólico; TS: tiempo sistólico.

Estas curvas posibilitan evaluar la velocidad sistólica máxima de la pared aórtica (S), las dos velocidades diastólicas (E y A), el tiempo hasta el pico sistólico (TS) o tiempo requerido hasta la expansión sistólica máxima de la raíz aórtica, y el tiempo al pico diastólico precoz (TD).

En situaciones de rigidez aórtica aumentada estos parámetros se encuentran reducidos^{36,88,95}. La velocidad S de la expansión sistólica anterior de la aorta, es el parámetro que con más frecuencia se ha relacionado inversamente con el índice de rigidez aórtico tanto en diabéticos como en población general^{88,96}. Asimismo una velocidad S baja ha demostrado ser predictor de enfermedad coronaria severa en la población general⁸⁸.

En otros estudios, la velocidad diastólica temprana E de la aorta ascendente, ha presentado significativa correlación con el índice de rigidez y la distensibilidad aórticos^{93,97}, y se ha mostrado, igualmente, como predictor independiente de enfermedad coronaria⁹³.

No obstante, aunque la medición de este movimiento puede ser interesante para la evaluación en casos patológicos en la práctica clínica, algunos autores estiman que estas medidas no reflejan directamente la mecánica de la pared aórtica sino que están más relacionadas con el movimiento de la aorta provocado por el ventrículo izquierdo y, por lo tanto, representan la función sistólica y diastólica ventricular izquierda⁹⁸.

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio de la rigidez arterial se ha convertido en un tema de indudable interés durante la última década. Todos los tejidos del organismo son potencialmente susceptibles a los efectos adversos de la disfunción vascular y la excesiva PP⁹⁹.

La aorta no es un simple conducto para la distribución de la sangre, sino que tiene un papel fundamental en la función del sistema cardiovascular³⁶. En condiciones fisiológicas, amortigua la oscilación pulsátil de la presión arterial y el flujo del ventrículo izquierdo durante la contracción cíclica. El retroceso elástico es esencial para mantener una perfusión coronaria adecuada ya que es al final de la sístole y durante la diástole, cuando las ondas de presión anterógradas se desplazan con una velocidad reducida y vuelven a la aorta proximal. El aumento de la rigidez y la disminución de la distensibilidad aórticas alteran la presión de transmisión, (aumentando la poscarga y el consumo miocárdico de oxígeno), y la dinámica del flujo, (reduciendo la presión diastólica y la perfusión coronaria), que inducen isquemia miocárdica²⁷.

La DM es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y se incluye en los algoritmos actuales de evaluación de

riesgo. Con frecuencia, la cardiopatía isquémica se reconoce más tarde en estos pacientes y, cuando se determina, la enfermedad se encuentra más avanzada. Este retraso en el diagnóstico puede relacionarse con una mayor prevalencia de IMS¹⁰⁰, una entidad frecuente en la DM y que tiene un importante papel pronóstico.

Los datos comunicados muestran que el deterioro de la elasticidad de las grandes arterias en la DM tipo 2 es una vía final común de la patología vascular. Por lo tanto, la RAO proporciona un mecanismo plausible que relaciona la DM con la afectación de la perfusión coronaria y, a través de esta, con la IMS. Alternativamente, o además, el aumento de la rigidez arterial podría ser responsable de los cambios más pronunciados en la diabetes³³.

Una cuestión aún por dilucidar es si la rigidez de las arterias centrales en la DM se desarrolla con un patrón determinado a lo largo del tiempo³⁶. Se ha indicado que el aumento de la rigidez arterial se extiende en esta patología desde las arterias periféricas hacia las centrales. Por lo tanto, la reducción de la distensibilidad de la aorta traduce un mayor deterioro en la circulación periférica. Por el contrario, más recientemente, se ha sugerido que en la DM tipo 2 la rigidez arterial se produce, preferentemente, en la aorta¹⁰¹. Ambas posiciones resaltan la potencial

utilidad de la evaluación de las propiedades elásticas de la aorta ascendente, el centro de la rigidez arterial tanto si se produce de forma aislada como en el transcurso de la enfermedad. Además, subrayan la heterogeneidad de la respuesta del árbol arterial también en condiciones patológicas.

Recientemente, ha aumentado el interés sobre las diferencias de género respecto a la biología y la hemodinámica del sistema arterial. Los resultados en distintos estudios muestran discrepancias en el análisis e interpretación de la relación entre la RAo y la enfermedad arterial coronaria en función del género. Además, se han sugerido diferencias regionales con mayor frecuencia de afectación de las arterias periféricas en hombres¹⁰². La información y el conocimiento sobre la importancia clínica de estos datos son escasos.

Varios estudios que analizan la RAo y la presencia de aterosclerosis coronaria, muestran que la progresión de ambas es paralela¹⁰³. Por lo tanto, las medidas de RAo posiblemente reflejen también lesiones en las arterias coronarias. Aunque en la actualidad disponemos de distintas técnicas y métodos para medirla¹¹, la ecocardiografía transtorácica puede ser, de todas ellas, la de mayor ayuda por poder mostrar directa y cualitativamente los cambios en la

funcionalidad aórtica. Esta técnica permite obtener información sobre las propiedades elásticas de la aorta mediante el análisis de la diferencia pulsátil de su diámetro y/o del movimiento de su pared³⁶.

La rigidez arterial está aumentada en la DM tipo 2 y, preferentemente, afecta a las arterias centrales. La ecocardiografía transtorácica permite obtener información sobre las propiedades elásticas de la aorta que pueden expresar también las de las arterias coronarias. Los marcadores de rigidez arterial difieren entre hombres y mujeres. Considerando el impacto de la alteración de la función mecánica de la aorta sobre la circulación coronaria y la alta prevalencia de IMS en pacientes con diabetes, el estudio de la RAo con ecocardiografía transtorácica en varones diabéticos asintomáticos, parece un enfoque potencialmente útil para valorar su asociación con IMS, incluso si su cribado es objeto de debate⁵².

***HIPÓTESIS
Y OBJETIVOS***

La diabetes mellitus se relaciona con una mayor prevalencia de isquemia miocárdica silente. La rigidez aórtica proporciona un vínculo entre la diabetes, la afectación de la perfusión coronaria y la isquemia miocárdica silente. La ecocardiografía transtorácica permite obtener información sobre las propiedades elásticas de la aorta que pueden expresar también las de las arterias coronarias.

1. HIPÓTESIS

Con estas premisas, en el presente proyecto planteamos la hipótesis de que la rigidez de la aorta ascendente en la diabetes mellitus tipo 2 se relaciona con la presencia de isquemia miocárdica silente.

2. OBJETIVOS

Principal/General

- Analizar en varones con diabetes mellitus tipo 2 diferentes parámetros ecocardiográficos que evalúan la rigidez aórtica y explorar su asociación con la presencia de isquemia miocárdica silente.

Secundarios/Específicos

1. Observar las características clínicas, antropométricas, metabólicas y ecocardiográficas en los pacientes diabéticos con y sin isquemia miocárdica silente.
2. Comparar en ambos grupos de estudio, y en pacientes con y sin diabetes mellitus, los parámetros de rigidez aórtica obtenidos con ecocardiografía en modo M e imagen de Doppler tisular.
3. Estimar los índices de validez interna de los parámetros ecocardiográficos de rigidez aórtica para detectar isquemia miocárdica silente en la población de estudio.
4. Identificar los predictores independientes de isquemia miocárdica silente.
5. Examinar la relación entre la rigidez aórtica y la función diastólica del ventrículo izquierdo.
6. Correlacionar los parámetros de rigidez ecocardiográficos, con los indirectos: presión de pulso en monitorización ambulatoria de presión arterial e índice tobillo-brazo.

MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

En una población constituida por varones con DM tipo 2 combinamos el estudio ecocardiográfico de la rigidez aórtica con el cribado mediante pruebas en paralelo de IMS. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético y de investigaciones científicas (C.E.I.C.) del Hospital como enmienda al proyecto de investigación DECIS (Relación entre Disfunción eréctil, Cardiopatía isquémica silente y Factores de riesgo cardiovascular) (Anexo I) y llevado a cabo de acuerdo con los requisitos éticos expresados en la declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores.

1.1. Tipo de trabajo

Estudio sobre una prueba diagnóstica en una población de base extrahospitalaria, con diseño transversal y recogida prospectiva de los datos.

1.2. Selección de la población

Se han descrito discrepancias en el análisis e interpretación de la relación entre la RAO y la enfermedad arterial coronaria en función del género. Con el fin de homogeneizar la población seleccionamos a los

varones incluidos en una cohorte más amplia sobre el estudio de la diabetes mellitus.

1.2.1. Población de referencia.

Constituida por varones de edad mayor o igual a 18 años, con DM tipo 2 y sin antecedente documentado de cardiopatía isquémica, remitidos desde el Servicio de Endocrinología. Según los criterios establecidos por la American Diabetes Association¹⁰⁴, la DM tipo 2 se confirmó cuando un paciente cumplía uno o más de los siguientes criterios: (1) niveles de glucosa sérica en ayunas $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dl) o de glucosa en suero al azar $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl) en al menos dos ocasiones; (2) hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$; o (3) toma de medicación antidiabética. Tras la realización de electrocardiograma (ECG) y/o ecocardiograma transtorácico (ETT) se seleccionó la *población elegible*.

1.2.2. Criterios de exclusión.

- No haber otorgado su consentimiento informado (Anexo II).
- Alteración en el ECG basal que dificultara su interpretación en la ergometría: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, portador de marcapasos o arritmias sostenidas.

- Incapacidad física para la realización de la ergometría convencional.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50% en el estudio ecocardiográfico.
- Valvulopatía significativa determinada en la valoración con ETT: estenosis y/o insuficiencia valvular de grado moderado o superior.

1.2.3. Población de estudio.

Formada por varones de ≥ 18 años de edad, con diagnóstico de DM tipo 2, sin antecedente documentado de cardiopatía isquémica y sin los criterios de exclusión descritos. A la misma, se fueron incorporando de manera consecutiva todos los sujetos que cumplían los criterios de elegibilidad.

Se recogió, asimismo, un grupo control constituido por 40 varones no diabéticos de edad similar, sin historia documentada de enfermedad vascular (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o cerebrovascular) extraído de la agenda de citación ambulatoria de ecocardiografía, con el fin de comparar con él los parámetros estudiados en la muestra total y en el grupo con IMS, debido a la falta de puntos de corte y de consenso en valores normales para la valoración ecocardiográfica de la rigidez aórtica.

2. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

2.1. Valoración clínica inicial

En la misma se realizó *la anamnesis y la exploración física*, que incluyó las medidas antropométricas. Recogimos las siguientes variables:

- Edad en años cumplidos con respecto a la fecha de inclusión en el estudio.
- Tiempo de evolución de la DM, en años cumplidos, que establecimos como la diferencia entre la fecha del diagnóstico y la de inclusión en el estudio.
- Complicaciones microvasculares de la DM: retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas.
- Factores de riesgo cardiovascular clásicos:
 - Hipertensión arterial (HTA): definida como cifras medias de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg¹⁰⁵. Consideramos los pacientes que previamente habían sido diagnosticados de la misma y/o se encontraban bajo tratamiento hipotensor y aquellos con diagnóstico *de novo* durante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) del estudio. Recogimos el tiempo de evolución en años de la HTA.

- Hipercolesterolemia: definida por cifras de colesterol total ≥ 200 mg/dl o de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ≥ 130 mg/dl⁴¹ en la analítica del estudio. También consideramos como hipercolesterolémicos los pacientes que previamente habían sido diagnosticados de la misma y/o se encontraban bajo tratamiento hipolipemiente.
 - Tabaquismo activo: presencia del hábito tabáquico en el momento de la selección.
- Tratamiento farmacológico completo, principalmente antihipertensivo con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonista del receptor de angiotensina II (ARAI), antagonista del calcio y betabloqueante; antiagregación plaquetaria; régimen hipoglucemiante con antidiabético oral o insulina; y estatina.
 - Índice de masa corporal, determinado como el cociente entre el peso corporal en kilogramos y la altura en metros al cuadrado.
 - Índice cintura-cadera, definido como el cociente entre el perímetro de la cintura a nivel de la última costilla flotante y el perímetro mayor de la cadera a nivel de los glúteos, ambos en centímetros.

Se extrajo *analítica de sangre y orina* para la determinación de:

- Perfil glucémico: glucosa basal y HbA1c.
- Perfil lipídico: colesterol total, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol no-HDL (diferencia del colesterol total y el cHDL), triglicéridos y cLDL calculado por la ecuación de Friedewald¹⁰⁶.
- Función renal: creatinina, aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault¹⁰⁷ y cociente albúmina/creatinina en orina para determinar la presencia de microalbuminuria, definida como la excreción renal de albúmina mayor de 30 miligramos por gramo (mg/g) de creatinina en orina.
- Marcadores de la inflamación: homocisteína y proteína C reactiva ultrasensible (PCR_{us}).

Los pacientes fueron valorados durante el mes siguiente a la visita inicial. Durante este período de tiempo, se practicó un ECG basal, se colocó una MAPA de 24 horas y se procedió a la realización del ETT y la ergometría convencional para el estudio de IMS.

2.2. Medidas indirectas de rigidez arterial

- Tensión arterial sistólica y diastólica medidas con esfigmomanómetro en decúbito supino previa realización de la ETT, y presión de pulso de la medida puntual definida como la diferencia de ambas presiones. Se consideró para el análisis como no normal un resultado de la medida de $PP_{\text{puntual}} > 50 \text{ mmHg}$ ^{108,109}.
- Presión arterial sistólica y diastólica medias y presión de pulso recogidas mediante MAPA. Como para la toma puntual, consideramos para el análisis como no normal un resultado de la medida de $PP_{\text{MAPA}} > 50 \text{ mmHg}$.
- Índice tobillo-brazo. Se realizó la medición automatizada del índice tobillo-brazo (ITB) utilizando un dispositivo de presión oscilométrica validado (*WatchBP Office, Microlife, Widnau, Suiza*) que permite mediciones automáticas simultáneas de la presión arterial (PA) de ambos brazos y de un brazo y una pierna, de acuerdo con la técnica descrita a continuación:
 - 1) Paciente en decúbito supino en reposo.

- 2) Los manguitos situados en los brazos a la misma distancia por encima del maleólo cubital y dirigido hacia la trayectoria de la arteria braquial en cada lado.
- 3) Determinación simultánea de la PA en los miembros superiores. Se seleccionó el brazo con mayor PAS para confrontar su resultado con los resultados de los miembros inferiores.
- 4) Determinación simultánea de la PA en el brazo con la PAS más alta y en el tobillo, primero izquierdo y luego derecho, con el manguito dirigido hacia la trayectoria de la arteria tibial posterior.
- 5) El ITB seleccionado fue el valor obtenido con el cociente entre la PAS menor en ambas arterias tibiales posteriores y la mayor PAS braquial en los dos brazos. Se determinó como patológico la medida de $ITB \leq 0,90$ o $>1,3^{80}$.

2.3. Estudio de isquemia miocárdica silente

Se planteó el método de referencia con una estrategia de pruebas en paralelo. Si en una de ellas se obtenía un resultado positivo, se consideró el resultado global como positivo. Para considerar la combinación como negativa todas debían dar un resultado negativo. Empleamos este análisis sobre otros (discrepante) por ser la interpretación más fácil y los resultados de referencia independientes de la prueba que valoramos.

El estudio comenzó con la valoración del ECG basal. Si presentaba onda Q de necrosis miocárdica no conocida (definida por duración mayor a 0,04 segundos y profundidad superior a 1/3 del QRS, en al menos 2 derivaciones anatómicamente consecutivas), se realizó ETT. Si el mismo mostraba alteraciones de la contractilidad segmentaria concordantes con las del ECG, el paciente fue clasificado como positivo para IMS.

Si el ECG basal era normal, se practicó por otro operador, una ergometría convencional en tapiz rodante [*modelo Case T-2100 (General Electric Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom)*] aplicando el protocolo de Bruce y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad

Española de Cardiología¹¹⁰. Un resultado positivo según las mismas, clasificó al paciente como positivo para IMS. Un resultado negativo excluyó el diagnóstico de la misma. Si fue no concluyente, se realizó una prueba de estrés con isótopos utilizando los criterios de positividad establecidos por la Sociedad Española de Medicina Nuclear¹¹¹.

A aquellos pacientes clasificados como positivos para IMS, se les propuso la práctica de una coronariografía, considerándose como enfermedad coronaria significativa si se detectaban estenosis coronarias iguales o superiores al 50% de la luz angiográfica del vaso.

2.4. Estudio de rigidez aórtica con ecocardiografía transtorácica

El ecocardiograma [*Philips iE33 (Amsterdam, Países Bajos) con un transductor S5-1 (1-5 MHz)*] fue realizado por un único operador y su valoración fue enmascarada respecto al resultado del estudio de IMS.

Antes de la exploración se tomaron 3 mediciones de la presión arterial consecutivas considerando el valor de su promedio.

Posteriormente, se realizó un estudio completo según las recomendaciones de las Sociedades Científicas¹¹². Se recogieron las siguientes medidas, los diámetros fueron expresados en milímetros:

- Diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo.
- Grosor de septo interventricular y pared posterior en telediástole.
- Diámetro telesistólico anteroposterior de la aurícula izquierda y volumen de la misma indexado a superficie corporal expresado en mililitros por metro cuadrado (ml/m^2). El volumen de la aurícula izquierda en 2D lo determinamos mediante el método biplano de área-longitud (modificado del de Simpson) desde las vistas apicales de 4 y 2 cámaras, excluyendo la confluencia de las venas pulmonares y la orejuela izquierda.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), calculada aplicando el método de Simpson biplano.
- Índice de masa del ventrículo izquierdo, estimado por el método lineal aplicando la ecuación de Deveraux¹¹³, indexado a superficie corporal y expresado en gramos por metro cuadrado (g/m^2).

2.4.1. Estudio con modo M del cambio pulsátil del diámetro aórtico de la aorta ascendente.

En el plano paraesternal eje largo del ventrículo izquierdo registramos con modo M guiado por ecocardiografía bidimensional el diámetro de la aorta ascendente medido en milímetros. Para la obtención de las imágenes situamos el cursor 3 centímetros por encima de la válvula aórtica y utilizamos una velocidad de muestreo de 50 mm/s. Realizamos las mediciones lineales con *cáliper* en diástole y sístole considerando la distancia entre los bordes internos de las paredes anterior y posterior de la aorta (figura 9). Fueron analizados tres ciclos cardíacos consecutivos, tomando para los cálculos la media de los valores obtenidos.

- El diámetro sistólico (AoS) se determinó como el máximo desplazamiento anterior de la aorta con la apertura completa de la válvula aórtica.
- El diámetro diastólico (AoD) lo medimos en el pico del complejo QRS del ECG registrado simultáneamente.
- El cambio del diámetro aórtico definido como la diferencia entre AoS y AoD.

A partir de estos diámetros y los valores de la presión arterial, calculamos los siguientes parámetros de rigidez de la aorta aplicando las fórmulas que han sido reseñadas previamente en la introducción:

- El *strain aórtico* o porcentaje de deformación.
- La *distensibilidad aórtica* que expresamos en $\text{cm}^2/\text{dyn}/10^6$.
- El *módulo elástico* que exponemos en kPa (kN/m^2).
- El *índice de rigidez aórtico*.

Estos parámetros de elasticidad fueron considerados como marcadores subrogados de la función aórtica.

2.4.2. Estudio del movimiento de la pared anterior de la aorta ascendente con Doppler tisular en modo pulsado.

En el mismo plano, colocando el volumen de muestra del Doppler pulsado en la pared anterior de la aorta ascendente, 3 centímetros por encima del plano valvular aórtico, con una velocidad de señal de 100 mm/s y rango ajustado de 20 a -20 cm/s, obtuvimos el registro de velocidades y los tiempos de desplazamiento en sístole y diástole (figura 10), expresados en centímetros por segundo (cm/s) y milisegundos (ms), respectivamente. Como en el estudio con modo M, fueron analizados tres

ciclos cardíacos consecutivos, tomando para los cálculos la media de los valores obtenidos. Recogimos las siguientes variables:

- Velocidad pico sistólica S, con perfil positivo, por el desplazamiento anterior de la aorta durante la sístole ventricular.
- Velocidades pico diastólicas temprana E, y tardía A, de perfil negativo por el movimiento opuesto al sistólico de la aorta ascendente.
- Tiempo hasta el pico sistólico, considerado como el tiempo requerido para la máxima expansión sistólica de la aorta. Fue medido desde la onda de contracción isométrica (cuando la línea de deformación de la velocidad A alcanza el 0) hasta el pico de la velocidad sistólica.
- Tiempo hasta el pico diastólico que se consideró como el tiempo requerido desde la relajación isométrica al pico de la velocidad E.

2.5. Función diastólica del ventrículo izquierdo

Para evaluar la función diastólica estudiamos la relajación miocárdica y las presiones de llenado. A partir del flujo anterógrado mitral mediante Doppler pulsado con el volumen de muestra en la punta

de los velos valvulares (figura 11), medimos el llenado diastólico temprano E y tardío A en cm/s, el tiempo de deceleración de la onda E (TDE) en ms y el cociente E/A, según las recomendaciones¹¹⁴. El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) fue obtenido en el plano apical de 5 cámaras con el volumen de muestra desplazado hacia el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Realizamos las mediciones con DTI del anillo mitral al final de la espiración, en el plano apical de 4 cámaras y con el volumen de muestra situado en su porción lateral y septal. El rango de velocidad lo ajustamos de 20 a -20 cm/s, con mínima ganancia y menores valores de filtro. Recogimos la velocidad diastólica temprana a nivel septal y lateral en cm/s. Para estimar las presiones de llenado calculamos el índice E/E' promedio, considerando como presión normal si el valor era ≤ 8 y elevada si ≥ 14 (figura 11). Para los casos con valores de E/E' entre 8-14, valoramos el volumen de la aurícula izquierda y la presión pulmonar.

El flujo tricuspídeo se recogió en el plano apical 4 cámaras con el Doppler continuo alineado en la dirección de la regurgitación tricuspídea si estaba presente (figura 11), considerando hipertensión pulmonar si encontramos una velocidad de insuficiencia tricuspídea $>2,8$ metros por segundo (m/s).

Todas las medidas fueron tomadas en cinco ciclos cardíacos consecutivos y se consideró el valor promedio de las mismas.

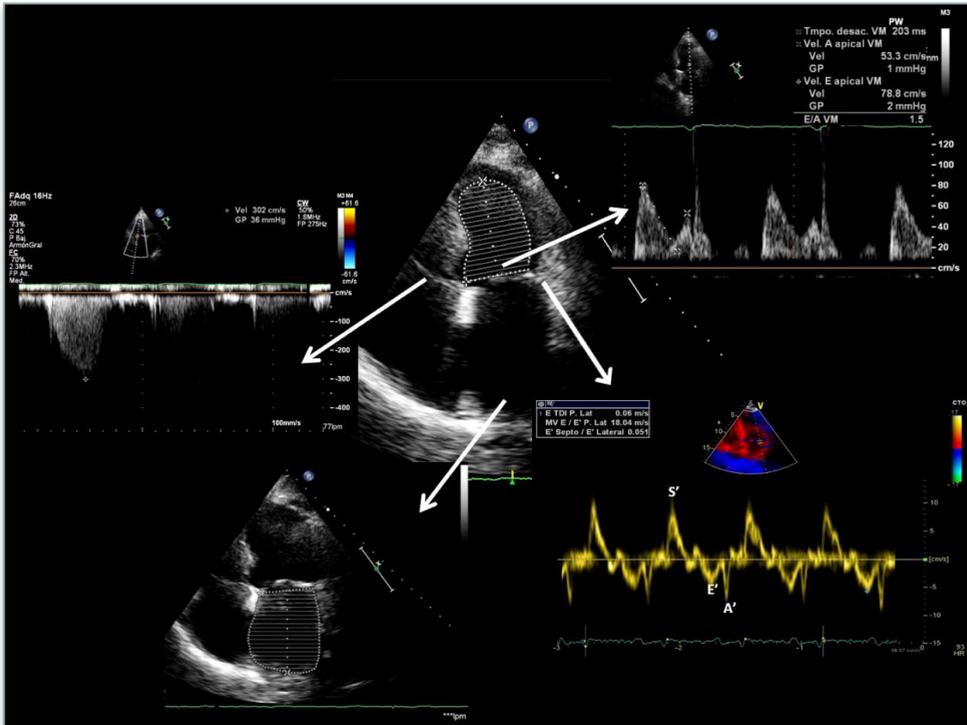


Figura 11. Parámetros de estudio de la función diastólica.

Con estos datos, clasificamos la función diastólica en¹¹⁵ (figura 12):

- Normal. Llenado predominante en diástole precoz con relación $E/A > 1$, TDE de 160-240 ms y TRIV 70-90ms. El índice E/E' es menor de 8 y el volumen auricular es normal. Como viene siendo

habitual, consideramos como normal a los pacientes de ≥ 60 años y patrón E<A.

- Disfunción ligera, definida como alteración de la relajación sin evidencia de aumento de las presiones de llenado diastólico ventricular o *patrón de relajación prolongada*. La onda de llenado E se encuentra reducida con una relación E/A $\leq 0,8$ y un alargamiento del tiempo de desaceleración y de relajación isovolumétrica.
- Disfunción moderada, determinada como alteración de la relajación asociada con ligera a moderada elevación de las presiones de llenado o *patrón pseudonormal*. En estos casos el patrón flujo transmitral se asemeja a un patrón normal pero la onda E' está reducida y el E/E' elevado, además confirmamos con la maniobra de Valsalva la inversión de la relación E/A.
- Disfunción severa, definida como una reducción avanzada de la distensibilidad con importante aumento de las presiones de llenado, o *patrón restrictivo*. El aumento de presión en aurícula izquierda da lugar a una apertura precoz de la válvula mitral con reducción del TRIV (< 70 ms) y aumento de la onda E, igualación rápida de presiones con acortamiento del TDE (< 160 ms) y

reducción de la onda A por claudicación de la contractilidad auricular, generando un cociente E/A >2. El índice E/E' es mayor de 14 y el volumen de la aurícula izquierda se encuentra aumentado.

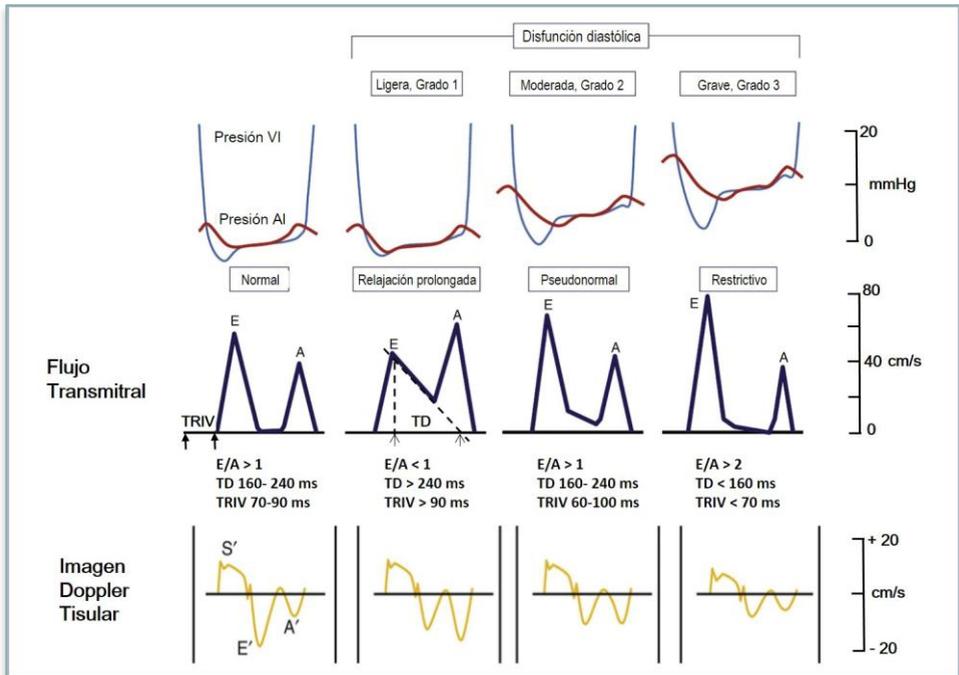


Figura 12. Patrones de llenado transmitral, de Doppler tisular y su relación. Adaptado y modificado de Otto¹¹⁶ y Nagueh et al.¹¹⁷.

De acuerdo con el algoritmo para el diagnóstico de DD en pacientes con FEVI normal, clasificamos como disfunción diastólica severa los casos con índice E/A >2 y como disfunción ligera aquellos con E/A ≤0,8 con onda E ≤50cm/s. En los casos con E/A ≤0,8 y onda E

$>50\text{cm/s}$ o $E/A >0,8$ y <2 , se clasificaba como disfunción moderada cuando cumplían al menos 2 criterios Doppler de los siguientes: $E/E' >14$, velocidad de insuficiencia tricuspídea $>2,8$ m/s, volumen de aurícula izquierda >34 ml/m². Los pacientes con uno o ninguno fueron clasificados como disfunción ligera o patrón normal, respectivamente¹¹⁷.

3. POTENCIA DEL ESTUDIO

Basándonos en los datos de la revisión bibliográfica asumimos una prevalencia de referencia de IMS para pacientes varones con diabetes tipo 2 del 24%⁴³⁻⁴⁷.

El cálculo estimado de la potencia de nuestra muestra de estudio, con 186 pacientes y una prevalencia de IMS del 14,5%, para detectar una asociación entre rigidez aórtica estimada mediante ecocardiografía e IMS, aplicando una prueba bilateral con riesgo alfa del 5% y considerando el método Arcoseno por ser una de las proporciones inferior al 20%, fue del 91,1% (figura 13).

SAMPLE SIZE & POWER DETERMINATION			
Proportion (%) of events in: Reference Population=		24,00%	
Proportion (%) of events in: Sample=		14,50%	
Minimum expected effect size:		Difference= -9,50%	
Sample size: n = 186			
Alpha Risk = 5%			
METHOD	POWER (%)		
	Two-Sided Test	One-Sided Test	
Normal*	90,4	95,4	
Normal corrected	86,2	92,9	
ArcoSinus	91,1	95,2	

Figura 13. Potencia del estudio. SAMPLE SIZE & POWER: Comparisons and estimations for independent proportions, means, correlations, risks and rates. Created 2010.06.30. © JM. Doménech & R. Granero.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Las variables continuas son expresadas como media y desviación estándar (DE) en caso de distribución normal, mediana y amplitud intercuartil₂₅₋₇₅ en caso de distribución no simétrica, y porcentajes para las variables categóricas y proporciones. Las características de los pacientes en cada categoría fueron comparadas con una prueba t las variables continuas y mediante prueba de χ^2 las categóricas.

Para valorar la relación de los diferentes parámetros de rigidez aórtica estudiados con el resto de variables clínicas, analíticas y

ecocardiográficas, se calculó el coeficiente de correlación lineal (r) de Pearson.

Evaluamos los parámetros de validez diagnóstica de las distintas medidas de rigidez aórtica para discriminar entre sujetos con y sin IMS. Para conocer la capacidad diagnóstica total de cada una de ellas y facilitar la elección de un punto de corte según nuestra muestra, se representaron curvas ROC.

Evaluamos el efecto de la rigidez aórtica estimada con modo M y DTI sobre la detección de IMS mediante modelos de regresión logística multivariable. Con el fin de evitar colinealidad creamos repeticiones del modelo, cada uno con un solo parámetro de rigidez. Finalmente, seleccionamos el índice de rigidez aórtico y la velocidad S determinada con DTI como los parámetros ecocardiográficos de rigidez aórtica para el análisis de su asociación con la presencia de IMS. Para determinar el mejor modelo explicativo, incluimos en el de referencia aquellas variables que se consideraron con relevancia clínica por la literatura revisada [edad, tiempo de evolución de la DM, otros factores de riesgo cardiovascular clásicos, variables analíticas (HbA1c, PCR_{us}, homocisteína), marcadores indirectos de rigidez (PP_{MAPA}, solo para el modelo estimado con la velocidad S de DTI, e ITB patológico), microangiopatía (retinopatía y/o

neuropatía, microalbuminuria) y el tratamiento farmacológico (insulina, betabloqueantes, IECA/ARAII, antagonista del calcio y estatina)]. Las variables edad, tiempo de evolución de la DM, analíticas, PP_{MAPA} , IRAo y velocidad S, fueron cuantitativas y las restantes binarias.

Para identificar los predictores independientes de IMS incluimos como potenciales variables predictoras aquellas que en el análisis univariante obtuvieron valores $p < 0,10$ (edad, tiempo de evolución de la DM, tratamiento con IECA/ARAII, tratamiento con insulina, IRAo, velocidad S de DTI y $PP_{puntual}$) y forzando la entrada de HTA, PP_{MAPA} y microangiopatía. Se estimaron los modelos mediante exclusión secuencial hacia atrás, excluyendo en cada paso aquella variable con valor de $p > 0,10$. Los valores de p se obtuvieron por la significación de la prueba de razón de verosimilitud. Se comprobaron las condiciones del mismo con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y la capacidad para discriminar entre los pacientes con y sin IMS con el cálculo del área bajo la curva ROC.

Evaluamos la reproducibilidad intraobservador de los parámetros ecocardiográficos con el coeficiente de correlación intraclase (CCI) de acuerdo con un modelo de efectos mixtos, en una muestra aleatoria de 15 casos, con enmascaramiento y realizando las mediciones en un segundo

tiempo. Analizamos los resultados con la representación gráfica obtenida empleando el método de Bland-Altman. El supuesto de normalidad de la variable diferencia entre medias se comprobó con la prueba de Shapiro-Wilk.

Los datos de las Odds Ratios (OR) y de los CCI se expresan con el intervalo de confianza (IC) del 95%. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Los análisis fueron realizados empleando IBM SPSS Statistics v.21, con comandos de extensión y macros creadas por Doménech y Granero¹¹⁸.

Diseñamos una base de datos con FileMaker® Pro Advanced 13 (versión 13.0v1), con reglas de coherencia internas y rangos para controlar incoherencias y/o incorrecciones en la recogida y tabulación de datos (Anexo III).

RESULTADOS

1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La población potencialmente elegible estuvo constituida por 251 pacientes consecutivos remitidos desde la consulta de Endocrinología del departamento de salud del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia (figura 14).

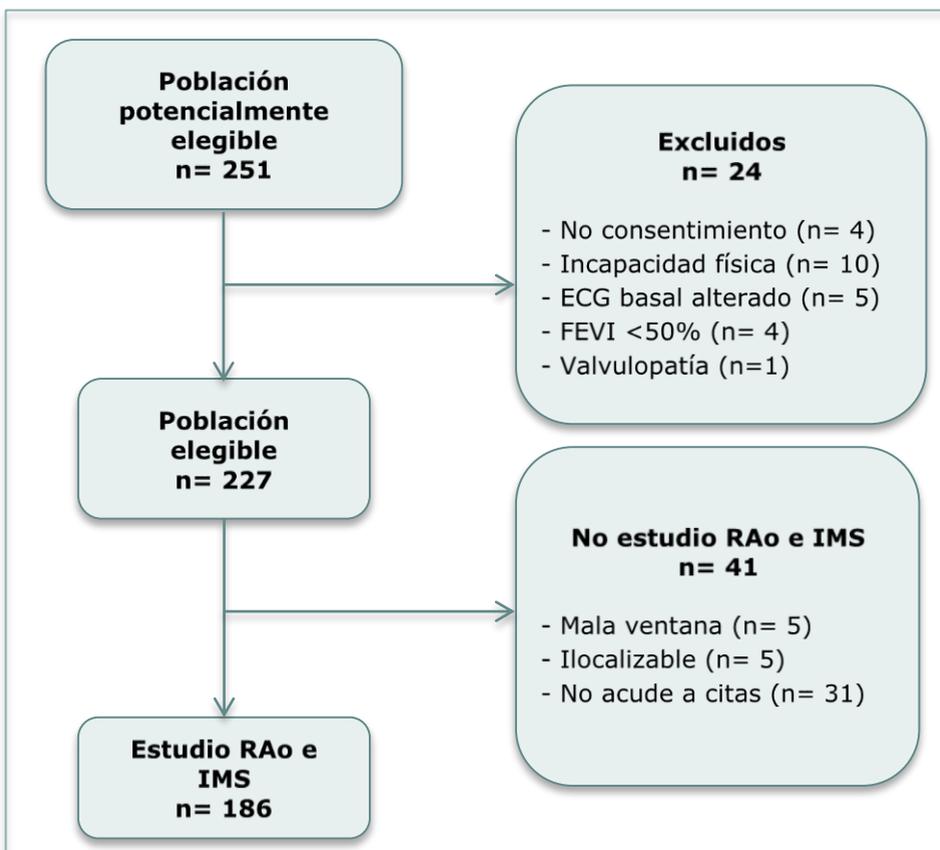


Figura 14. Diagrama de flujo STARD en el que se muestra la selección de la población de estudio. Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMS: isquemia miocárdica silente; RAO: rigidez aórtica.

Fueron descartados 24 de ellos por cumplir alguno de los criterios de exclusión.

- 4 pacientes no firmaron el consentimiento informado.
- Tras efectuar el ECG basal se excluyeron 5 pacientes. Uno por presentar imagen de preexcitación y repolarización alterada no diagnosticada; dos casos por fibrilación auricular no conocida; un paciente mostraba bloqueo completo de rama izquierda del haz de His y otro era portador de marcapasos.
- Durante la práctica de la ergometría convencional fueron excluidos otros 10 pacientes por problemas respiratorios graves, incapacidad física y/o inadaptación manifiesta a la cinta.
- Tras la realización del ETT se excluyeron 10 pacientes, uno de ellos por diagnóstico de estenosis aórtica grave, 4 por presentar una FEVI menor del 50% y 5 por mala ventana ultrasónica que no permitía el análisis correcto de las imágenes.

De la población elegible de 227 pacientes, 36 fueron perdidos por distintas razones:

- 5 fueron ilocalizables para la realización de pruebas durante el desarrollo del estudio: 2 de ellos por éxitus de causa no cardiológica, otros dos por cambio de residencia fuera del país y un último paciente por falta de datos de contacto.
- 31 pacientes, a pesar de dar su consentimiento para ser incluidos en el estudio, no acudieron a las citas de las pruebas médicas rechazando definitivamente la colaboración en el trabajo.

Finalmente, 186 pacientes constituyeron la población de estudio para el análisis de los datos.

2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN

2.1. Descripción de la población y comparativa según la detección de isquemia miocárdica silente

Las características basales del conjunto de la muestra y según la detección de IMS, se resumen en la tabla 2. La media de edad fue de 58,7 años y la mediana de evolución de la DM de 7 años. En el 14,52% (IC95%: 10,17 a 20,99) de los casos (n= 27) se detectó IMS.

Los pacientes con IMS fueron de más edad, presentaban una mayor PP en la toma puntual con esfigmomanómetro y una tendencia a un tiempo de evolución de la DM más prolongado, a una mayor necesidad de insulinoterapia y a un menor uso de IECA/ARAII. El resto de características clínicas, antropométricas, bioquímicas y metabólicas fueron semejantes en ambos grupos.

Las medidas indirectas de rigidez arterial, presión de pulso de la MAPA e índice tobillo-brazo, no mostraron diferencias significativas entre los grupos con y sin IMS.

Tabla 2. Características de la población de estudio.

	Población total (n= 186)	No IMS (n= 159)	IMS (n= 27)	p
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>				
Edad (años)	58,72 (8,37)	58,16 (8,62)	62,03 (5,80)	0,005
Tiempo DM (años)*	7 (4-13)	7 (4-13)	11 (5-18)	0,051
HTA (%)	72,6	73,6	66,7	0,46
Tiempo HTA (años)*	5 (2-8)	6 (3-9)	4 (3-9,5)	0,43
Hipercolesterolemia (%)	81,2	80,5	85,2	0,57
Tabaquismo (%)	29,6	30,2	25,9	0,65
<i>Microangiopatía diabética</i>				
Retinopatía (%)	19,4	17,6	30,4	0,15
Neuropatía (%)	13,5	12,9	16,7	0,54
Microalbuminuria (%)	31,5	32,4	26,9	0,58
Insuficiencia renal (%)	1,6	1,9	0,0	0,47
<i>Medicación crónica</i>				
IECA/ARAII (%)	67,7	70,4	51,9	0,056
ACA (%)	19,9	19,5	22,2	0,74
Betabloqueante (%)	8,6	8,2	11,1	0,62
Otro hipotensor (%)	34,9	35,8	29,6	0,53
Antidiabético oral (%)	88,2	88,1	88,9	0,90
Insulina (%)	27,4	25,2	40,7	0,093
Antiagregante (%)	81,2	81,1	81,5	0,97
Estatina (%)	79,0	78,6	81,5	0,74

Tabla 2. (Continuación)

	Población total (n= 186)	No IMS (n= 159)	IMS (n= 27)	p
Datos antropométricos				
IMC (Kg/m ²)	31,00 (4,51)	31,08 (4,34)	30,55 (5,52)	0,57
ICC	1,01 (0,06)	1,01 (0,06)	1,02 (0,06)	0,42
Obesidad (%)	53,8	56,0	40,7	0,14
Datos analíticos				
Creatinina (mg/dl)	1,01 (0,21)	1,02 (0,21)	0,97 (0,20)	0,43
ClCr (ml/min)*	94,19 (86,85-105,37)	94,00 (87,00-105,10)	99,50 (86,50-106,50)	0,87
CAC (mg/g Cr)*	16,00 (6,55-8,55)	17,22 (7,20-40,00)	14,18 (3,48-31,03)	0,21
Glucosa (mg/dl)	160,68 (51,41)	159,21 (47,25)	169,15 (71,35)	0,36
HbA1c (%)*	6,80 (6,10-8,20)	6,80 (6,03-8,01)	7,30 (6,20-9,00)	0,34
Colesterol total (mg/dl)	191,77 (41,48)	190,78 (39,52)	197,48 (51,91)	0,44
Colesterol no-HDL (mg/dl)	151,72 (41,29)	150,89 (39,23)	156,52 (52,24)	0,52
Triglicéridos (mg/dl)*	129,0 (95,0-164,0)	128,5 (98,3-163,5)	138,0 (94,0-182,0)	0,96
cHDL (mg/dl)	40,17 (8,36)	39,83 (8,17)	42,11(9,33)	0,19
cLDL (mg/dl)	120,96 (34,06)	120,03 (33,59)	126,42 (37,65)	0,38
PCR_{us} (mg/L)*	2,12 (1,11-3,58)	2,19 (1,11-3,63)	1,94 (1,22-2,78)	0,47
Homocisteína (μmol/L)	11,18 (3,39)	11,20 (3,43)	11,05 (3,20)	0,83

Tabla 2. (Continuación)

	Población total (n= 186)	No IMS (n= 159)	IMS (n= 27)	P
<i>Medidas indirectas de rigidez arterial</i>				
PAS_m (mmHg)	125,16 (13,51)	124,96 (13,79)	126,36 (11,80)	0,63
PAD_m (mmHg)	75,13 (7,68)	75,44 (7,77)	73,24 (7,00)	0,19
PP_{MAPA} (mmHg)	50,17 (9,26)	49,81 (9,32)	52,36 (8,74)	0,20
PP_{MAPA} >50 mmHg (%)	38	37	44	0,50
PAS_{puntual} (mmHg)	134,90 (15,76)	134,15 (15,80)	139,30 (15,06)	0,12
PAD_{puntual} (mmHg)	80,22 (8,54)	80,36 (8,43)	79,33 (9,28)	0,56
PP_{puntual} (mmHg)	54,68 (14,91)	53,79 (14,28)	59,96 (17,59)	0,046
PP_{puntual} >50 mmHg (%)	52,2	50,9	59,3	0,43
ITB	1,11 (0,16)	1,11 (0,16)	1,08 (0,15)	0,37
ITB patológico (%)	15,5	15,4	16	0,94

Los valores de las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE) y (*) mediana y amplitud intercuartil (AIC).

Abreviaturas: ACA: antagonista del calcio; ARAII: antagonista del receptor de angiotensina II; CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; ClCr: aclaramiento de creatinina; DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glicosilada; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; ICC: índice cintura-cadera; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; n: número de casos; PAD_m: presión arterial diastólica media; PAS_m: presión arterial sistólica media; PCR_{us}: proteína C reactiva ultrasensible; PP: presión de pulso.

2.2. Estudio de isquemia miocárdica silente

En la figura 15 se expone el diagrama de flujo de pacientes para el diagnóstico de IMS. En ningún caso encontramos onda Q de necrosis en el ECG previo en reposo de doce derivaciones.

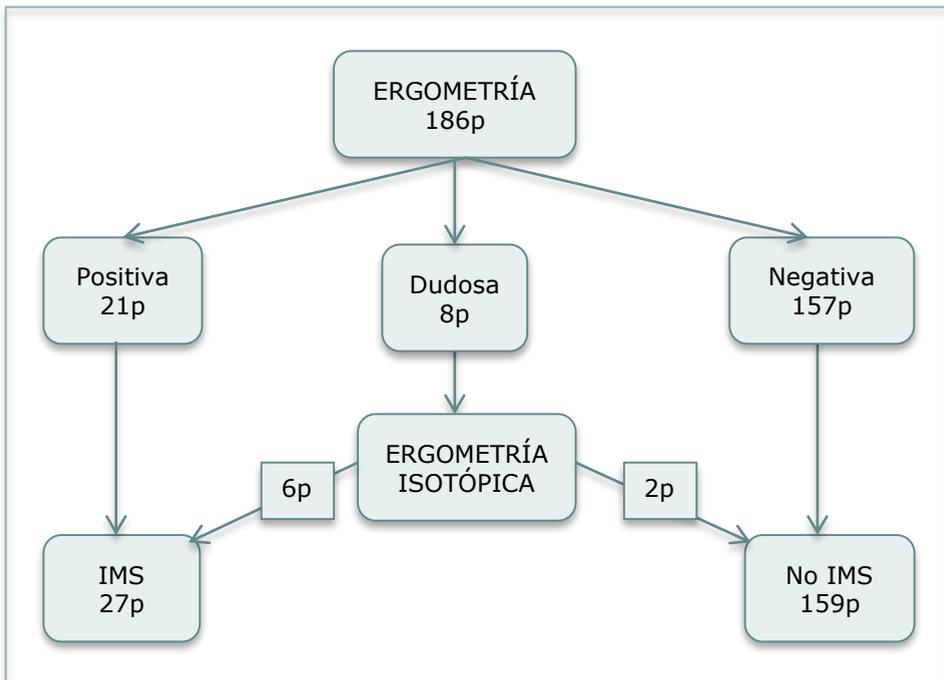


Figura 15. Estudio de isquemia miocárdica silente. Diagrama de flujo del diagnóstico de isquemia miocárdica silente (IMS) por ergometría convencional e isotópica y clasificación en ambos grupos de estudio.

El resultado del test para detectar isquemia fue considerado positivo en 27 casos. A los mismos, se les propuso la realización de cateterismo cardíaco diagnóstico, aceptándolo 23 de ellos (85,2%).

En el 69,6% de las coronariografías se objetivó aterosclerosis significativa: 7 pacientes presentaron enfermedad coronaria de un vaso, 5 de dos vasos, 3 de tres vasos y 1 enfermedad aislada del tronco común izquierdo (figura 16).

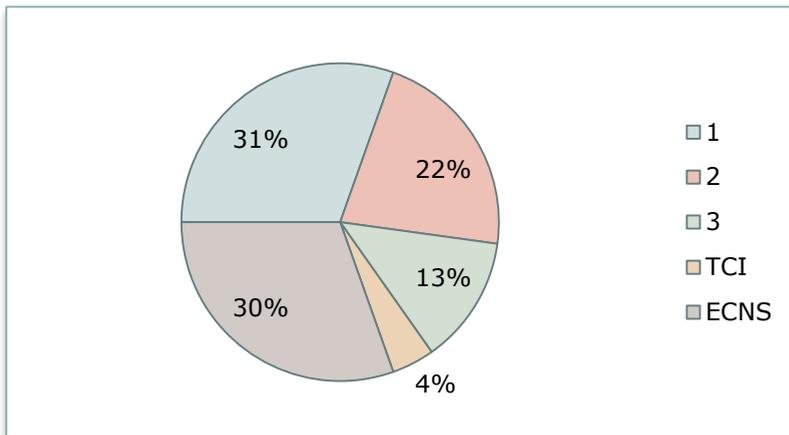


Figura 16. Distribución de número de vasos afectados. Gráfico de sectores que muestra el resultado de las coronariografías diagnósticas realizadas en los diabéticos con isquemia miocárdica silente. ECNS: enfermedad coronaria no significativa. TCI: tronco común izquierdo.

En 7 casos no se observaron lesiones angiográficas superiores al 50% de la luz del vaso a pesar del resultado positivo del test de detección de isquemia.

Parámetros ecocardiográficos de rigidez aórtica y su asociación con isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2

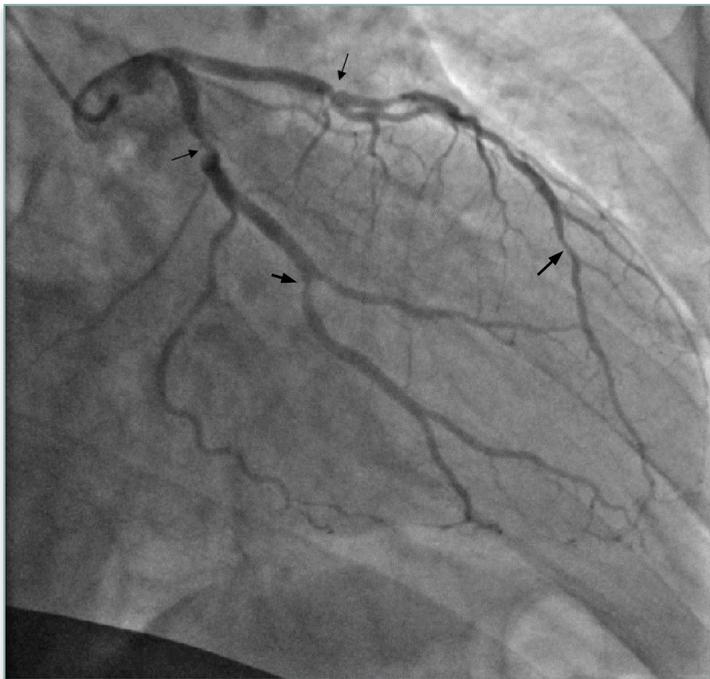
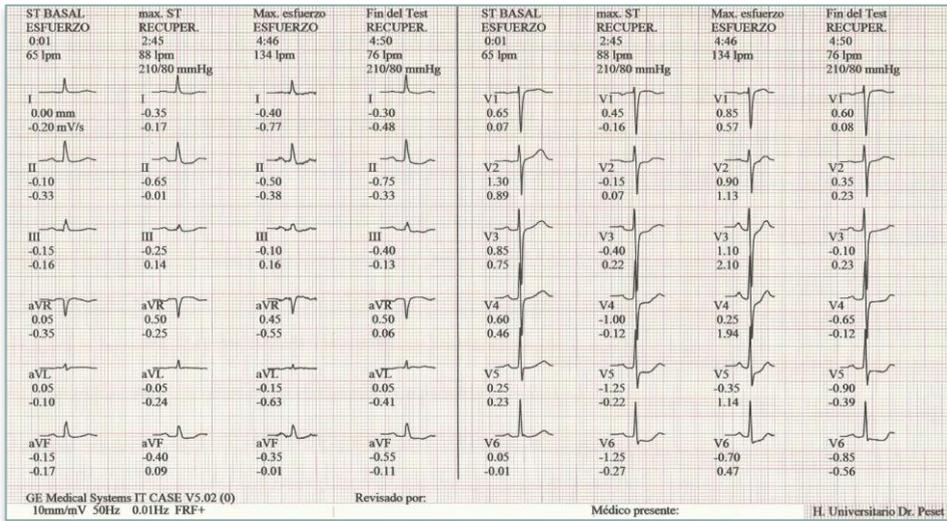


Figura 17. Ejemplo de caso con isquemia silente. Arriba: Electrocardiograma de esfuerzo de doce derivaciones en el que se aprecia infradesnivel horizontal del segmento ST de hasta 1,25 mm en las derivaciones V3-V6 y que se hizo descendente en la recuperación. Abajo: coronariografía izquierda en proyección oblicua anterior derecha 30° con angulación caudal del mismo paciente, donde se observa enfermedad de dos vasos: descendente anterior y circunfleja (flechas); la coronaria derecha fue normal.

2.3. Estudio de rigidez aórtica según isquemia miocárdica silente

Los datos de rigidez aórtica de la población con y sin IMS y del grupo control se recogen en la tabla 3. La media de edad del grupo control no mostró diferencias respecto a la de la muestra total de casos (57 años vs 58,72 años; $p= 0,24$) ni a la de los diabéticos sin IMS. Por su parte, los sujetos con diagnóstico de isquemia silente fueron de mayor edad. En comparación con el grupo control, los pacientes con DM mostraron más prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

En relación con las medidas obtenidas del modo M, observamos que el cambio del diámetro aórtico (CDA) fue significativamente menor en los pacientes con diabetes y, dentro de este grupo, aún más en aquellos que presentaron IMS (1,24 mm vs 1,62 mm; $p <0,001$). De manera similar, hubo diferencias significativas en los parámetros de rigidez aórtica derivados del CDA. Así, el strain y la distensibilidad aórticos fueron menores en los pacientes con DM con respecto al grupo control (4,97% frente a 6,96%; 1,45 frente a 2,61 $\text{cm}^2/\text{dyn}/10^6$, respectivamente), siendo inferiores en los casos con IMS frente a los diabéticos sin IMS (3,90% vs 5,15% y 1,05 vs 1,52 $\text{cm}^2/\text{dyn}/10^6$, respectivamente) (figuras

18 y 19). El módulo elástico y el índice de rigidez aórtico también fueron significativamente diferentes. En comparación con el grupo control, los diabéticos mostraron valores más elevados (161,33 frente a 114,17 kPa y 11,45 frente a 8,14, respectivamente) y fueron aún mayores en aquellos pacientes con IMS (233,95 frente a 148,99 kPa; 16,28 frente a 10,63, respectivamente) (figuras 20 y 21).

Tabla 3. Hallazgos de rigidez aórtica en los grupos de estudio.

	Grupo control (n= 40)	Diabéticos		P
		No IMS (n= 159)	IMS (n= 27)	
<i>Antecedentes</i>				
Edad (años)	57,00 (8,95)	58,16 (8,62)	62,03 (5,80)	NS* 0,007† 0,005‡
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	26,01 (3,43)	31,08 (4,34)	30,55 (5,52)	<0,0001* <0,001†
Hipertensión arterial (%)	37,5	73,6	66,7	<0,0001* 0,004†
Hipercolesterolemia (%)	17,5	80,5	85,2	<0,0001*†
<i>Toma de esfigmomanómetro</i>				
FC (lpm)	69,93 (11,30)	75,87 (10,27)	72,41 (12,10)	0,003*
PA sistólica (mmHg)	128,69 (12,21)	134,15 (15,80)	139,30 (15,06)	0,017* 0,002†
PA diastólica (mmHg)	74,21 (8,83)	80,36 (8,43)	79,33 (9,28)	<0,0001* 0,024†
PP_{puntual} (mmHg)	54,48 (9,17)	53,79 (14,28)	59,96 (17,59)	0,046‡

Tabla 3. (Continuación)

	Grupo control (n= 40)	Diabéticos		P
		No IMS (n= 159)	IMS (n= 27)	
Modo M aórtico				
Diámetro aórtico sistólico (mm)	31,28 (2,40)	33,34 (3,10)	33,19 (2,63)	<0,0001* 0,003†
Diámetro aórtico diastólico (mm)	29,12 (2,49)	31,72 (3,02)	31,95 (2,57)	<0,0001*†
Cambio de diámetro aórtico (mm)	2,15 (0,60)	1,62 (0,48)	1,24 (0,46)	<0,0001*† <0,001‡
Strain (%)	6,96 (2,22)	5,15 (1,57)	3,90 (1,50)	<0,0001*† <0,001‡
Distensibilidad (cm²/dyn/10⁶)	2,61 (0,91)	1,52 (0,58)	1,05 (0,49)	<0,0001*† <0,001‡
Módulo elástico (kPa)	114,17 (39,01)	148,99 (49,15)	233,95 (112,00)	<0,0001*† 0,001‡
Índice de rigidez	8,14 (2,70)	10,63 (3,25)	16,28 (7,47)	<0,0001*† 0,001‡
DTI aórtico				
S (cm/s)	10,64 (1,55)	10,91 (2,39)	9,53 (1,86)	0,005† 0,010‡
E (cm/s)	9,40 (2,52)	9,22 (3,49)	9,25 (1,63)	NS
A (cm/s)	10,65 (2,20)	12,19 (3,51)	12,39 (3,39)	<0,001* 0,010†
Tiempo sistólico (ms)	123,32 (14,80)	106,98 (25,14)	113,04 (28,28)	<0,0001*
Tiempo diastólico (ms)	140,57 (14,29)	137,45 (28,68)	147,09 (30,86)	NS

Abreviaturas: ARAII: antagonista del receptor de angiotensina II; FC: frecuencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IMS: isquemia miocárdica silente; n: número de casos; PA: presión arterial; PP: presión de pulso. Valor de p*: diabéticos frente al grupo control; valor de p†: diabéticos con isquemia silente frente a grupo control; valor de p‡: diabéticos con isquemia silente frente a diabéticos sin isquemia silente; NS: no significativo.

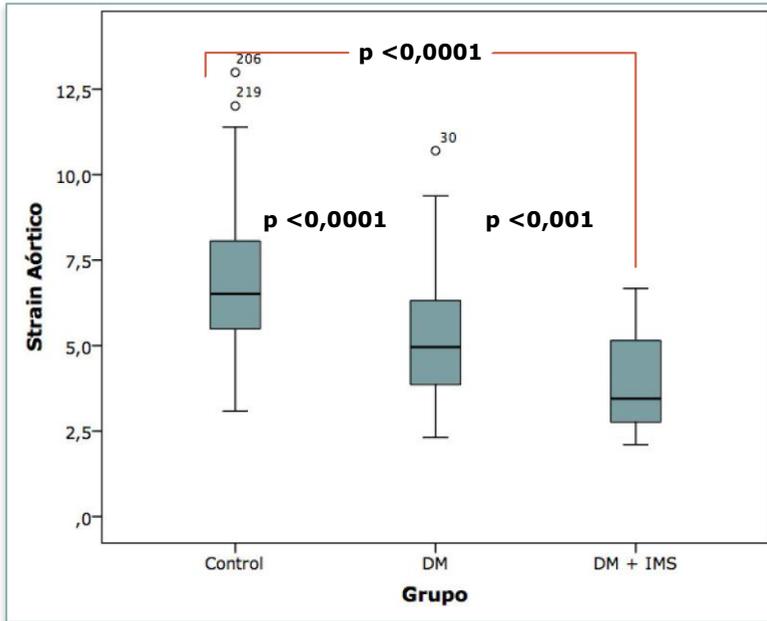


Figura 18. Strain aórtico en los grupos de estudio. Diagrama de cajas mostrando la mediana y dispersión del strain en los grupos de estudio.

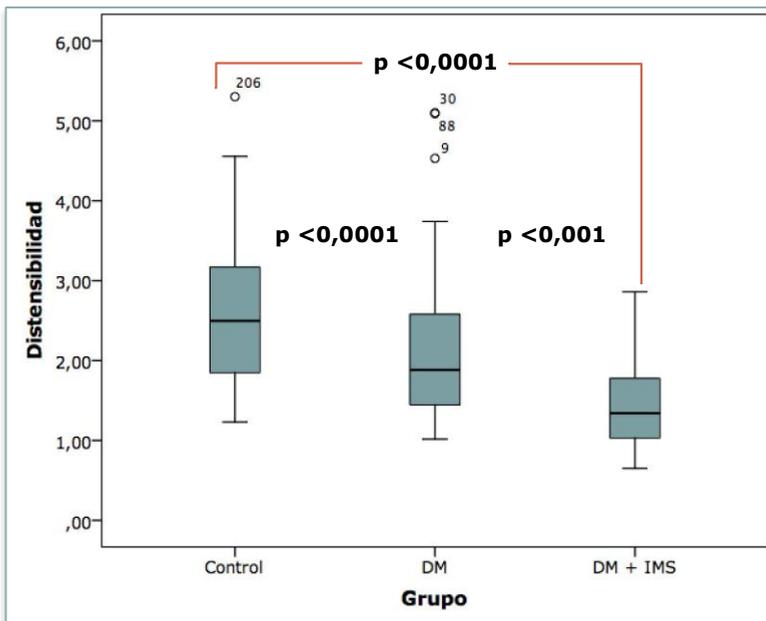


Figura 19. Distensibilidad aórtica en los grupos de estudio.

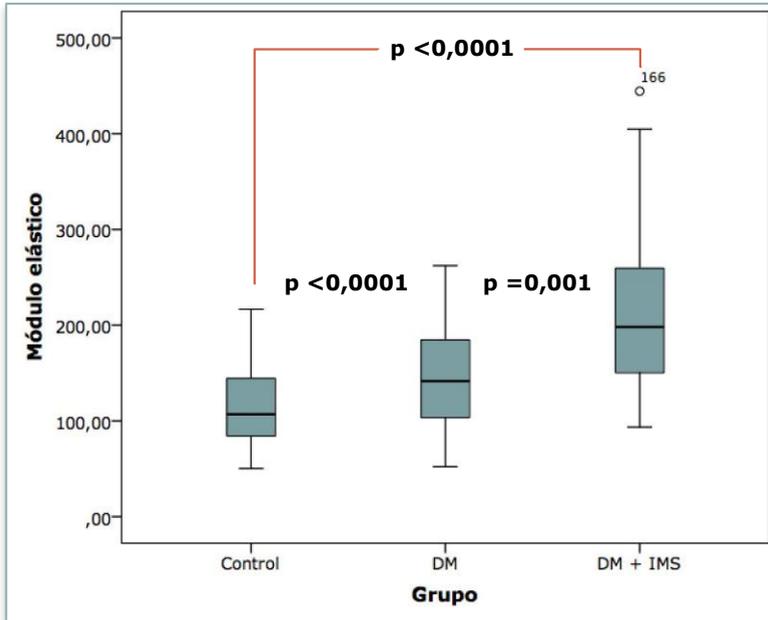


Figura 20. Módulo elástico en los grupos de estudio.

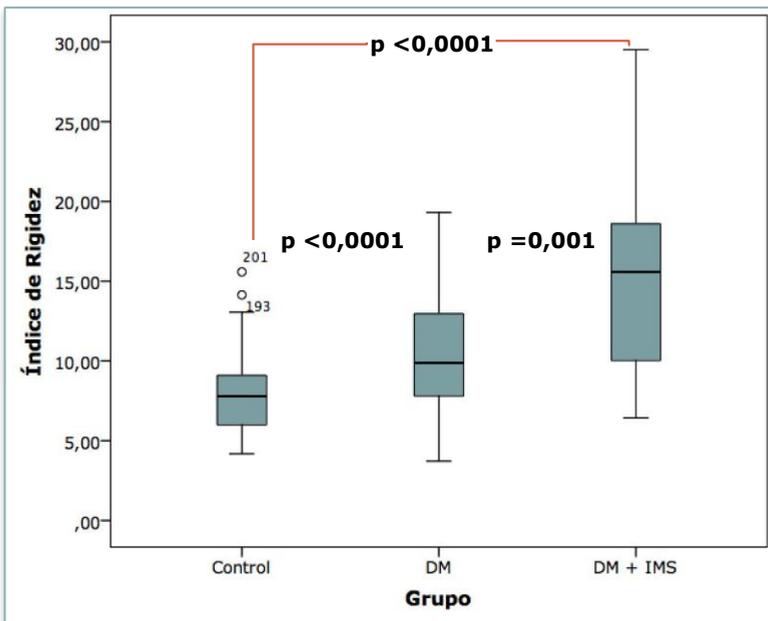


Figura 21. Índice de rigidez en los grupos de estudio.

Las medidas obtenidas con DTI mostraron que, en conjunto, los pacientes diabéticos presentaron un menor tiempo sistólico y una mayor velocidad diastólica tardía A que el grupo control. Al comparar los valores obtenidos en el grupo de pacientes diabéticos, observamos que la velocidad sistólica era significativamente menor en el grupo con isquemia miocárdica silente respecto a los diabéticos sin IMS (9,53 cm/s frente a 10,91 cm/s) (figura 22), mientras que esta diferencia no fue observada entre la muestra total y el grupo control. El resto de medidas analizadas fueron semejantes.

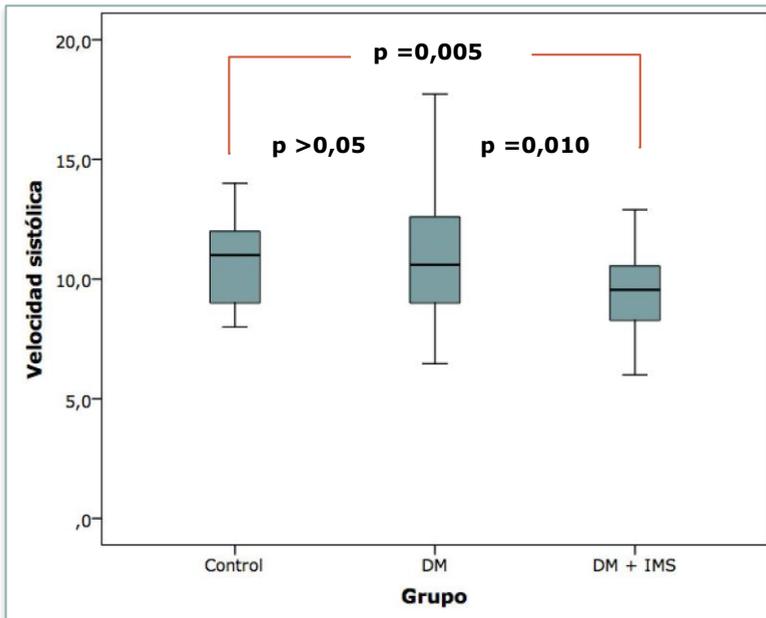


Figura 22. Velocidad sistólica del DTI aórtico en los grupos de estudio.

En la figura 23 se muestran como ejemplo las mediciones de los diámetros aórticos del modo M y las velocidades y tiempos de desplazamiento aórtico con DTI de dos pacientes y un sujeto control.

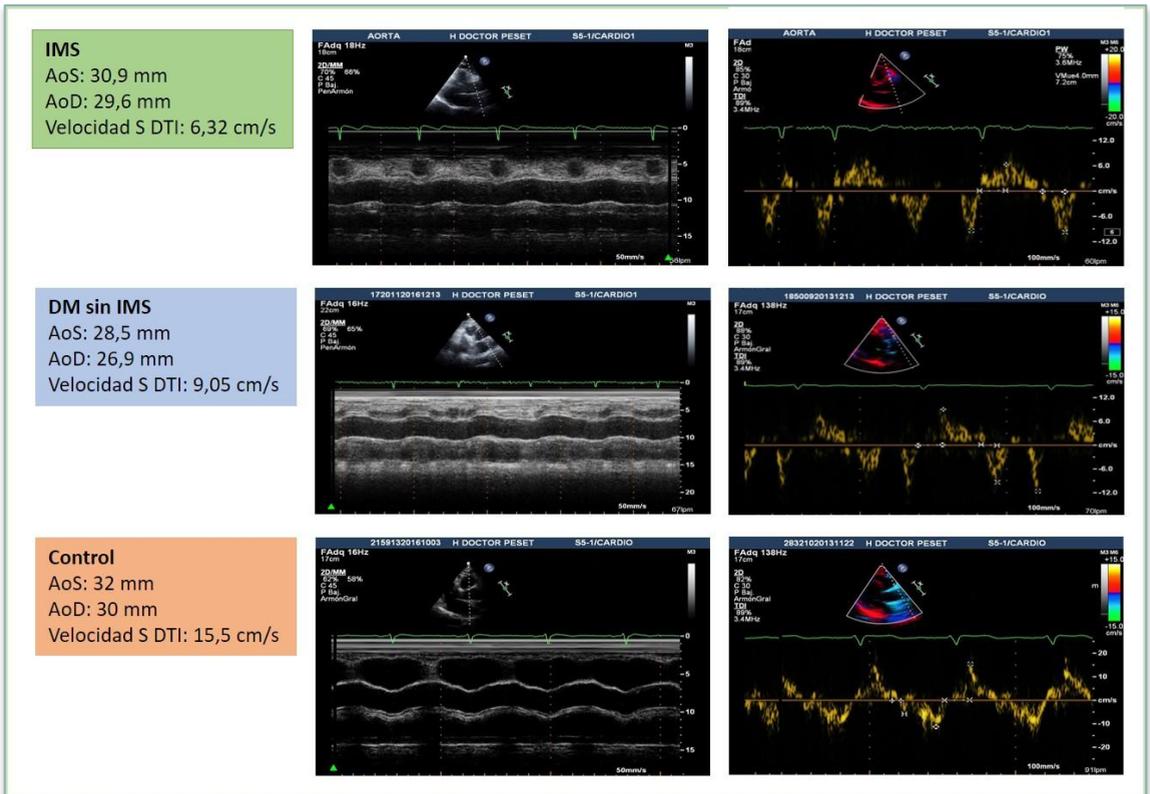


Figura 23. Composición con los valores y patrones ecocardiográficos de los grupos de estudio.

En los cuadros explicativos adjuntos se puede apreciar el menor cambio de diámetro aórtico entre diástole y sístole y la disminución de la velocidad sistólica S de los pacientes con diabetes respecto al individuo control y cómo los valores más reducidos corresponden al caso con IMS.

3. RIGIDEZ AÓRTICA E ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE

3.1. Índices de validez interna

3.1.1. Medidas de rigidez obtenidas con modo M.

Dado el enfoque clínico del trabajo, el interés del mismo fue conocer la probabilidad de que un paciente con un determinado valor, mayor o menor, de los parámetros ecocardiográficos medidos tuviera o no IMS. Para validar la utilidad de las mediciones, calculamos los valores predictivos positivo y negativo estimados con la prevalencia de IMS obtenida en nuestra población de estudio.

Elegimos los puntos de corte que maximizaban el porcentaje total de calificaciones correctas para cada uno de los parámetros medidos con modo M. Para el strain aórtico el valor considerado fue de 2,62%, para la distensibilidad $0,76 \text{ cm}^2/\text{dyn}/10^6$, para el módulo elástico 260,9 kPa y, por último, para el índice de rigidez el punto de corte fue de 17,33. En la tabla 4 se refleja los valores predictivos, con sus IC del 95%, de la prueba positiva y negativa para estos distintos puntos de corte. Se observa que la probabilidad de detectar IMS cuando el resultado fue considerado como

Tabla 4. Probabilidades pre y posprueba de parámetros de rigidez con modo M para detectar isquemia miocárdica silente.

	IMS		Total	
	Si	No		
Strain aórtico $\leq 2,62$	7	2	9	VPp
	77,8%	22,2%	100,0%	
$> 2,62$	20	157	177	VPn
	11,3%	88,7%	100,0%	
Total	27	159	186	Prevalencia
	14,5%	85,5%	100,0%	

	Estimación	IC del 95%
Prevalencia	14,516	10,172 a 20,296
VPp	77,778	45,259 a 93,677
VPn	88,701	83,192 a 92,565

	IMS		Total	
	Si	No		
Distensibilidad $\leq 0,76$	7	1	8	VPp
	87,5%	12,5%	100,0%	
$> 0,76$	20	158	178	VPn
	11,2%	88,8%	100,0%	
Total	27	159	186	Prevalencia
	14,5%	85,5%	100,0%	

	Estimación	IC del 95%
Prevalencia	14,516	10,172 a 20,296
VPp	87,500	52,911 a 97,758
VPn	88,764	83,283 a 92,608

VPp: valor predictivo de la prueba positiva; VPn: valor predictivo de la prueba negativa.

Tabla 4. (Continuación)

		IMS		Total	
		Si	No		
Módulo elástico	$\geq 260,9$	7 87,5%	1 12,5%	8 100,0%	VPp
	$< 260,9$	20 11,2%	158 88,8%	178 100,0%	VPn
Total		27 14,5%	159 85,5%	186 100,0%	Prevalencia

	Estimación	IC del 95%
Prevalencia	14,516	10,172 a 20,296
VPp	87,500	52,911 a 97,758
VPn	88,764	83,283 a 92,608

		IMS		Total	
		Si	No		
Índice de rigidez	$\geq 17,33$	9 81,8%	2 18,2%	11 100,0%	VPp
	$< 17,33$	18 10,3%	157 89,7%	175 100,0%	VPn
Total		27 14,5%	159 85,5%	186 100,0%	Prevalencia

	Estimación	IC del 95%
Prevalencia	14,516	10,172 a 20,296
VPp	81,818	52,302 a 94,863
VPn	89,714	84,328 a 93,394

VPp: valor predictivo de la prueba positiva; VPn: valor predictivo de la prueba negativa.

positivo estuvo en torno al 80%, y para detectar sanos cuando fue negativo, superior al 85% para cada una de las medidas de rigidez analizadas.

En las figuras 24 a 27 se representa la imagen gráfica que proporcionan las curvas ROC. Como se aprecia por el valor de las distintas áreas bajo la curva (ABC), la probabilidad estimada de que un individuo con IMS presentara un valor de las mediciones con modo M que indicara un grado mayor de rigidez aórtica, fue aproximadamente del 74%, estadísticamente significativo en todos los casos ($p < 0,0001$).

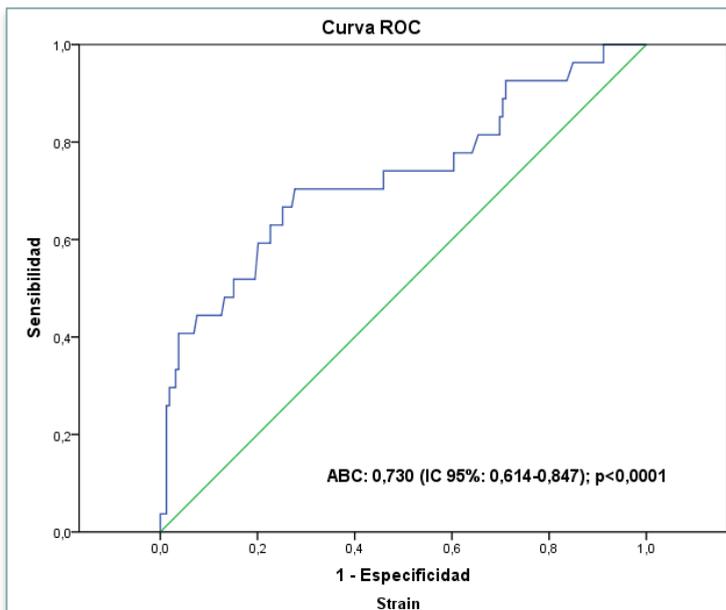


Figura 24. Curva ROC de strain aórtico e isquemia miocárdica silente. ABC: área bajo la curva.

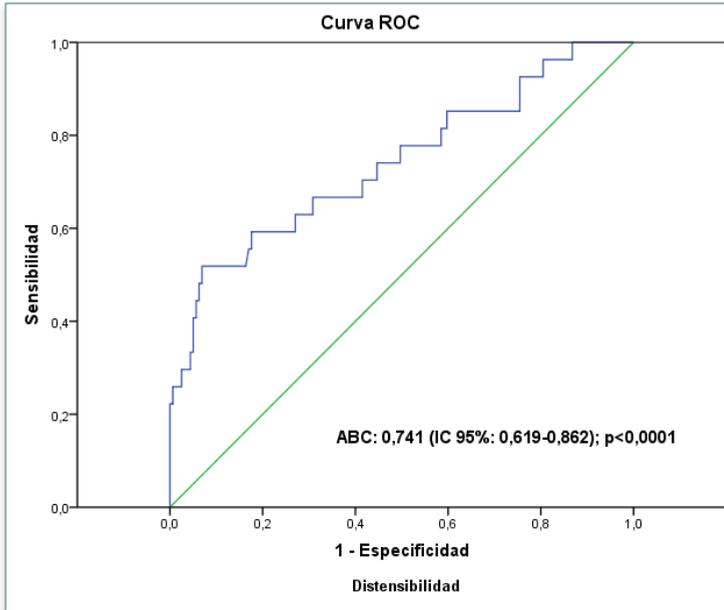


Figura 25. Curva ROC de distensibilidad aórtica e isquemia miocárdica silente. ABC: área bajo la curva.

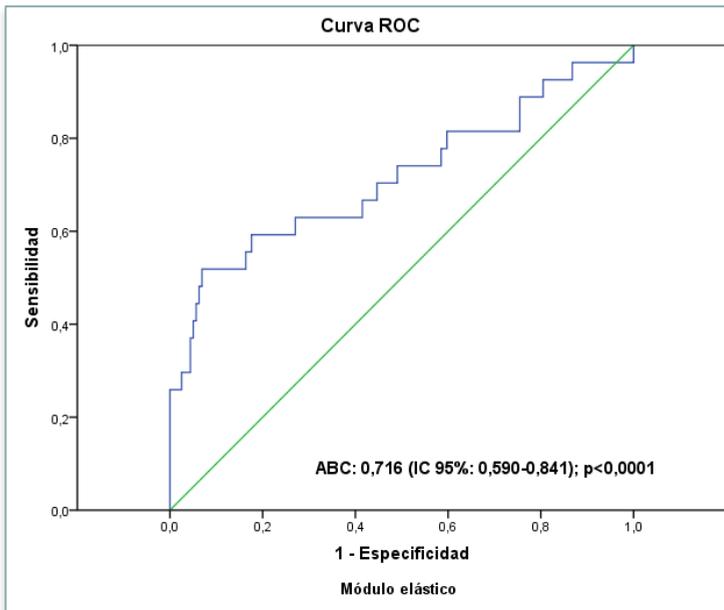


Figura 26. Curva ROC del módulo elástico e isquemia miocárdica silente. ABC: área bajo la curva.

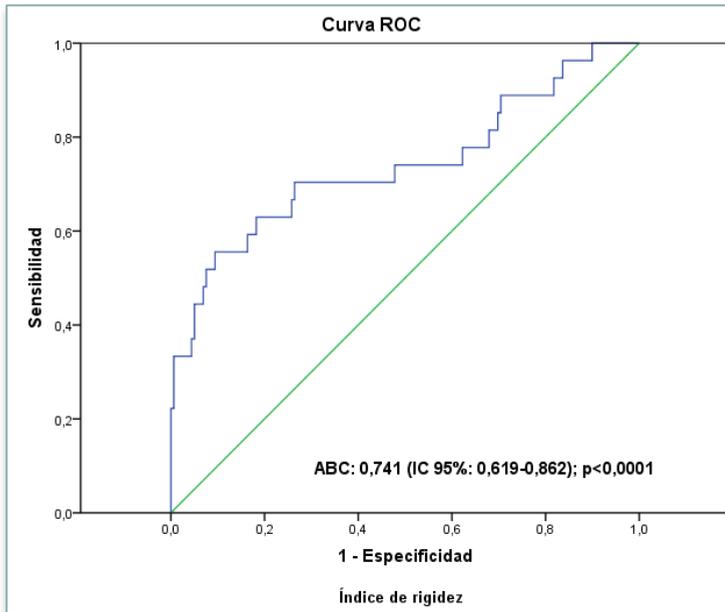


Figura 27. Curva ROC del índice de rigidez e isquemia miocárdica silente. ABC: área bajo la curva.

3.1.2. Medidas de rigidez obtenidas con DTI.

A diferencia de las medidas de rigidez aórtica obtenidas con modo M, las derivadas del DTI, en conjunto, no revelaron una buena capacidad para establecer el diagnóstico correcto de IMS (tabla 5).

Solo la reducción de la velocidad máxima S mostró significación estadística (figura 28). Un punto de corte de la misma de 6,2 cm/s, maximizó el porcentaje total de clasificaciones correctas con un valor predictivo de la prueba positiva de 66,7% (IC95%: 20,776-93,851) y negativa de 85,1% (IC95%: 78,303-90,048).

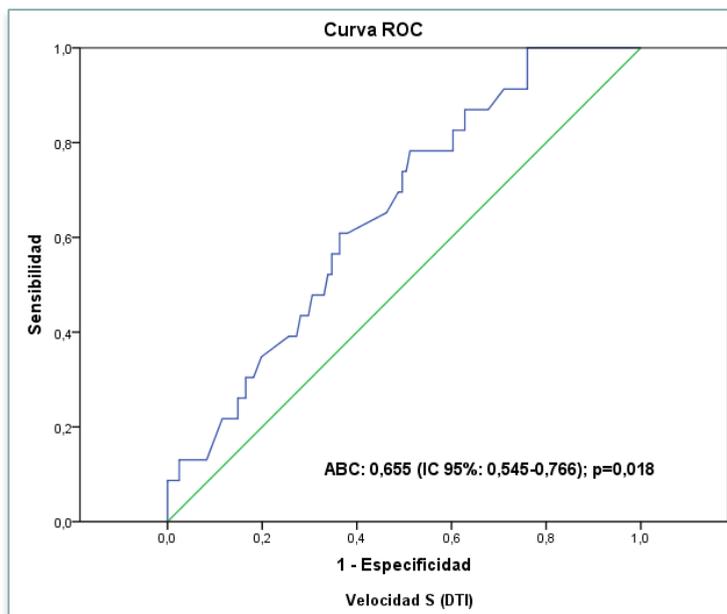


Figura 28. Curva ROC de la velocidad sistólica e isquemia miocárdica silente. ABC: área bajo la curva.

Tabla 5. Capacidad de los parámetros obtenidos con DTI para diagnosticar IMS.

Parámetro	Área	Error Estándar	Sig. Asintótica	I.C. 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
Velocidad S	,655	,056	,018	,545	,766
Velocidad E	,473	,052	,683	,372	,574
Velocidad A	,483	,065	,802	,356	,610
Tiempo sistólico	,597	,068	,142	,464	,730
Tiempo diastólico	,599	,065	,134	,472	,727

I.C.: intervalo de confianza.

3.2. Análisis de predictores de IMS

Analizamos con regresión logística los posibles predictores independientes de IMS. Las variables incluidas y las condiciones de los distintos modelos se recogen en el apartado de análisis estadístico. Para la estimación de las medidas en modo M seleccionamos como variable el índice de rigidez, que junto al tiempo de evolución de la DM y el tratamiento con IECA/ARAII fueron predictores independientes de IMS (tabla 6). Cada incremento en una unidad del IRAo multiplicaba por 1,4 la probabilidad de detectar IMS. Por su parte, el tratamiento con IECA/ARAII se mostró protector. El análisis de discriminación del modelo fue bueno y mostró un área bajo la curva ROC de 0,789 (IC95%: 0,689-0,888).

En el modelo que incluyó la velocidad S con DTI, los predictores independientes fueron, además de esta medida de rigidez aórtica, la edad, el tratamiento con IECA/ARAII y el tiempo de evolución de la DM. Por cada disminución de una unidad de la velocidad S se multiplicaba por 1,5 la probabilidad de detectar IMS. Como para el análisis anterior, el modelo mostró una buena calibración y capacidad de discriminación con un área bajo la curva ROC de 0,778 (IC95%: 0,676-0,881).

Tabla 6. Predictores independientes de isquemia miocárdica silente.

Modo M

Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow)

Ji-cuadrado	Sig.
7,478	,486

Capacidad de discriminación del modelo (Área bajo la Curva ROC)

Área	Error Estándar	Sig. Asintótica	Intervalo de Confianza del 95%	
			Límite Inferior	Límite Superior
,789	,0051	,000	,689	,888

Variables

	B	S.E.	Wald	Sig.	O.R.	I.C. 95% para O.R.	
						Inferior	Superior
IECA/ARAI	-1,851	,664	7,767	,005	,157	,043	,577
IRAO	,335	,097	11,911	,001	1,398	1,156	1,690
T° DM	,097	,041	5,658	,017	1,102	1,017	1,194

DTI

Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow)

Ji-cuadrado	Sig.
8,347	,400

Capacidad de discriminación del modelo (Área bajo la Curva ROC)

Área	Error Estándar	Sig. Asintótica	Intervalo de Confianza del 95%	
			Límite Inferior	Límite Superior
,778	,052	,000	,676	,881

Variables

	B	S.E.	Wald	Sig.	O.R.	I.C. 95% para O.R.	
						Inferior	Superior
Edad	0,135	,059	5,241	,022	1,145	1,020	1,285
IECA/ARAI	-1,881	,747	6,351	,012	,152	,035	,658
Velocidad S	0,406	,182	4,999	,025	1,501	1,051	2,142
T° DM	0,099	0,049	4,048	,043	1,104	1,003	1,216

El valor de la velocidad S se expresa como su recíproco. La disminución de 1 unidad multiplica la probabilidad de predecir IMS. Abreviaturas: DTI: Doppler tisular; IC: intervalo de confianza; IECA/ARAI: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/antagonista del receptor de angiotensina II; IRAO: índice de rigidez aórtico; OR: Odds Ratio; T° DM: tiempo de diabetes mellitus.

3.3. Evaluación del efecto de la rigidez aórtica sobre la isquemia miocárdica silente

En la elección del mejor modelo explicativo para evaluar el efecto de la rigidez aórtica estimada con modo M y DTI sobre la detección de IMS, consideramos el porcentaje de cambio de Exp(B) respecto al modelo de referencia, la diferencia en la amplitud del IC95% y los que fueron más parsimoniosos. Los modelos reducidos que incluyeron edad, tratamiento con IECA/ARAII y PCR_{us}, y edad, tiempo de evolución de la DM y tratamiento con IECA/ARAII, fueron los mejores modelos explicativos para IMS para el IRAo y la velocidad S con DTI, respectivamente. Como se refleja en la tabla 7, cada incremento de 1 unidad del valor del índice de rigidez aórtico y cada disminución unitaria de la velocidad sistólica de la aorta ascendente con DTI multiplican el riesgo de IMS por 1,28.

Tabla 7. Resumen de las estimaciones de la asociación de parámetros de rigidez con IMS.

Parámetro	OR (IC 95%)	p	OR ajustada*(IC 95%)	p
IRAo	1,29 (1,15-1,44)	<0,0001	1,28 (1,14-1,44)	<0,0001
Velocidad S	1,34 (1,07-1,70)	0,013	1,28 (1,01-1,63)	0,041

* Ajustada por edad, tratamiento con IECA/ARAII, tiempo de evolución de la diabetes y PCR ultrasensible. Los valores de la velocidad S se expresan como sus recíprocos. DTI: imagen de Doppler tisular; IRAo: índice de rigidez aórtico; OR: Odds Ratio.

4. RELACIÓN DE RIGIDEZ AÓRTICA Y FUNCIÓN DIASTÓLICA

Los datos del ecocardiograma basal y de los parámetros estimados para el análisis de la función diastólica de los grupos de estudio se muestran en la tabla 8.

Respecto a las medidas anatómicas ecocardiográficas, hallamos ligeras diferencias en las mismas, pero el volumen indexado de la aurícula izquierda (AI) y el índice de masa del VI fue similar en los 3 grupos. En general, la función diastólica fue clasificada como normal, tanto en el grupo control (95,2% de los casos) como en la población diabética (89,2% de los pacientes). En el resto, observamos disfunción diastólica de grado ligero. Respecto al grupo control, los diabéticos presentaron un cociente E/A inferior, debido a un aumento de la velocidad de la onda A, un tiempo de deceleración de la onda E más alargado y una tendencia a un TRIV más prolongado, lo que expresa un mayor grado de relajación anormal en los pacientes diabéticos. El cociente E/E'_{promedio} como indicador de presión elevada del VI, fue normal en el grupo control y ligeramente superior a 8 en los pacientes con diabetes.

Tabla 8. Análisis de función diastólica en los grupos de estudio.

	Grupo control (n= 40)	Diabéticos		P
		No IMS (n= 159)	IMS (n= 27)	
AI (mm)	32,41 (3,28)	36,50 (4,14)	37,37 (3,85)	<0,0001*†
Volumen AI (ml/m ²)	24,26 (5,53)	23,43 (6,03)	24,00 (4,98)	NS
Septo IV (mm)	10,21 (1,51)	10,80 (1,74)	10,85 (1,43)	0,035*
Pared posterior (mm)	9,31 (1,26)	9,57 (1,45)	9,41 (1,85)	NS
DTDVI (mm)	45,57 (3,80)	47,18 (4,70)	47,41 (4,73)	0,036*
DTSVI (mm)	29,79 (3,75)	28,67 (3,81)	28,93 (4,46)	NS
iMVI (g/m ²)	82,10 (15,90)	85,26 (20,44)	86,57 (19,08)	NS
Onda E (cm/s)	73,54 (15,04)	71,29 (14,23)	74,77 (15,48)	NS
Onda A (cm/s)	67,74 (15,63)	81,78 (16,22)	79,95 (14,73)	<0,0001* 0,002†
E/A	1,21 (0,26)	0,90 (0,24)	0,96 (0,25)	<0,0001* 0,015†
TDE (ms)	201,91 (30,39)	213,69 (46,94)	216,56 (56,80)	0,041*
TRIV (ms)	87,79 (9,62)	87,51 (20,33)	94,52 (17,78)	0,079† 0,094‡
E/E' promedio	7,40 (1,97)	8,43 (2,12)	8,40 (1,80)	0,004* 0,038†
Velocidad IT (m/s)	2,17 (0,19)	2,35 (0,16)	2,34 (0,17)	0,001* 0,011†

Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; DTDVI: diámetro telediastólico; DTSVI: diámetro telesistólico; FEVI: fracción de eyección; IMS: isquemia miocárdica silente; iMVI: índice de masa; IT: insuficiencia tricuspídea; n: número de casos; IV: interventricular; TDE: tiempo de desaceleración de la onda E; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; VI: ventrículo izquierdo. Valor de p*: diabéticos vs grupo control; valor de p†: diabéticos con isquemia silente vs control; valor de p‡: diabéticos con isquemia silente vs sin isquemia; NS: no significativo.

En la tabla 9 se compara el estudio de rigidez de los diabéticos con disfunción diastólica con los que tenían función diastólica normal.

Tabla 9. Parámetros de rigidez aórtica según disfunción diastólica.

	Normal (n= 166)	Disfunción Diastólica (n= 20)	P
<i>Función diastólica</i>			
Volumen AI (ml/m ²)	22,84 (4,87)	29,05 (9,74)	0,011
iMVI (g/m ²)	84,64 (19,93)	92,11 (21,74)	0,119
Onda E (cm/s)	72,56 (13,62)	65,49 (19,23)	0,125
Onda A (cm/s)	81,45 (15,85)	82,03 (17,51)	0,88
E/A	0,92 (0,24)	0,80 (0,20)	0,039
TDE (ms)	211 (46,70)	239,9 (55)	0,011
TRIV (ms)	87,71 (19,61)	95,30 (23,18)	0,111
E[']_{septal} (cm/s)	7,67 (1,67)	5,64 (1,40)	<0,001
E[']_{lateral} (cm/s)	10,56 (2,80)	7,52 (1,50)	<0,001
E/E'_{promedio}	8,21 (1,75)	10,19 (3,36)	0,018
<i>Modo M</i>			
Strain (%)	4,95 (1,61)	5,10 (1,73)	0,69
Distensibilidad (cm ² /dyn/10 ⁶)	1,45 (0,61)	1,43 (0,44)	0,84
Módulo elástico (kPa)	162,21 (70,87)	153,97 (48,41)	0,61
Índice de rigidez	11,54 (4,71)	10,71 (3,10)	0,45
<i>DTI aórtico</i>			
Velocidad S (cm/s)	10,91 (2,35)	9,16 (1,93)	0,003
Velocidad E (cm/s)	9,44 (3,29)	7,70 (2,65)	0,034
Velocidad A (cm/s)	12,31 (3,57)	11,62 (2,86)	0,44
Tiempo sistólico (ms)	108,33 (26,42)	105,28 (19,94)	0,64
Tiempo diastólico (ms)	140,84 (27,90)	126 (34,89)	0,043

Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; iMVI: índice de masa ventricular izquierda; n: número de casos; TDE: tiempo de desaceleración de la onda E; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

Las velocidades sistólica y diastólica temprana (S y E) y el tiempo diastólico del DTI aórtico fueron menores en los diabéticos que presentaron disfunción diastólica. No hubo diferencias en las medidas de elasticidad derivadas del strain probablemente por la baja prevalencia de DD encontrada en nuestra muestra.

La relación entre rigidez aórtica con modo M y función diastólica del ventrículo izquierdo en los grupos con y sin IMS se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Correlación de medidas de modo M y función diastólica según IMS.

	No IMS		IMS	
	DAo	Ep	DAo	Ep
Volumen indexado AI	-0,032	0,004	0,008	-0,048
iMVI	-0,174*	0,168*	0,159	-0,230
E mitral	-0,035	0,055	-0,140	0,280
E/A	0,047	-0,048	0,019	0,060
TDE	-0,001	0,065	0,057	-0,178
TRIV	-0,020	0,117	-0,143	0,089
E'_{septal}	-0,050	0,049	0,033	0,138
E'_{lateral}	0,068	-0,067	0,423*	-0,322
E/E'_{promedio}	-0,044	0,059	-0,404*	0,408*

Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; DAo: distensibilidad aórtica; Ep: módulo elástico; IMS: isquemia miocárdica silente; iMVI: índice de masa de ventrículo izquierdo; SAo: strain aórtico; TDE: tiempo de desaceleración de la onda E; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica. Valor de p*: <0,05.

Tanto la distensibilidad como el módulo elástico, que son parámetros de rigidez aórtica dependientes de la presión arterial e inversos entre sí, se relacionaron con el índice E/E' (medida de estimación de la presión telediastólica del VI), de tal manera que al aumentar la rigidez aórtica aumentaba este valor (figura 29).

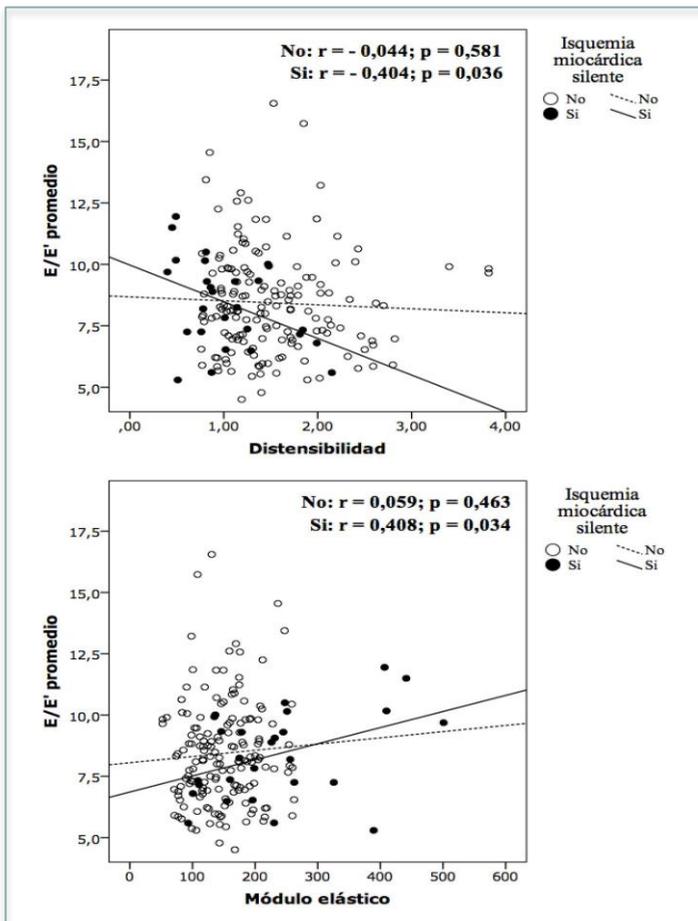


Figura 29. Representación de la relación de la distensibilidad y el módulo elástico con el índice E/E' en diabéticos con isquemia miocárdica silente.

En la tabla 11 se muestra las correlaciones de los parámetros de rigidez aórtica del DTI con la función diastólica según IMS. Los tiempos sistólico y diastólico no se relacionaron con ninguna medida de la función diastólica.

Tabla 11. Correlación de medidas de DTI y función diastólica según IMS.

	No IMS			IMS		
	S	E	A	S	E	A
Volumen indexado AI	0,063	-0,022	-0,028	-0,105	-0,043	0,037
iMVI	-0,034	-0,143	-0,132	-0,446*	-0,110	-0,291
E mitral	0,112	0,150	0,236#	0,018	0,018	-0,001
E/A	0,035	0,232#	0,132	-0,081	0,134	-0,151
TDE	-0,058	-0,120	-0,128	-0,344	-0,261	0,021
TRIV	-0,129	-0,168	-0,177	0,051	-0,028	0,563#
E' septal	0,093	0,243#	0,134	-0,109	0,051	-0,214
E' lateral	0,126	0,309\$	0,255#	0,252	0,440*	-0,053
E/E' promedio	-0,071	-0,213*	-0,053	-0,106	-0,305	0,073

Abreviaturas: AI: aurícula izquierda; IMS: isquemia miocárdica silente; iMVI: índice de masa ventricular izquierda; TD: tiempo diastólico; TDE: tiempo de desaceleración de la onda E; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica. Valor de p*: <0,05; valor de p#: <0,01; valor de p\$: <0,001.

La velocidad diastólica temprana E fue el parámetro del DTI más relacionado con los parámetros de la función diastólica.

La reducción de la velocidad E del DTI aórtico como subrogado de rigidez aórtica se relacionó también con el aumento del índice E/E' y con la disminución del cociente E/A en la muestra total, como se representa en la figura 30.

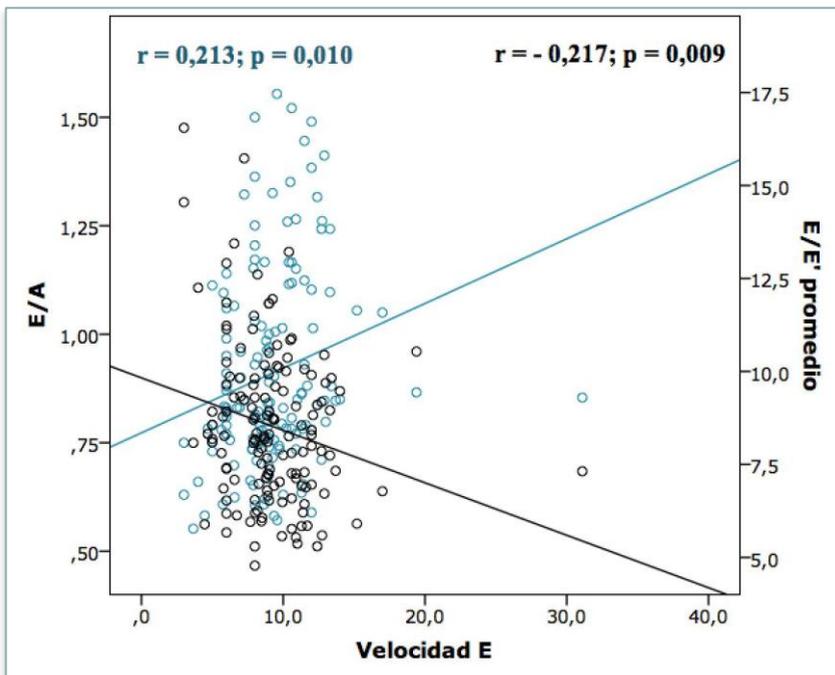


Figura 30. Asociación de la velocidad E con la función diastólica en la diabetes mellitus tipo 2. En verde y eje Y a la izquierda, relación con el cociente E/A. En negro y eje Y a la derecha, correlación con el índice E/E'.

5. CORRELACIÓN DE PARÁMETROS DE RIGIDEZ

Se muestran los resultados principales.

5.1. Correlación con medidas indirectas de rigidez arterial

Elegimos el strain aórtico del modo M y la velocidad S del DTI por ser parámetros no influenciados por la presión arterial. No encontramos relación de estas variables de rigidez con la PP_{MAPA} ni con el ITB, explorados como medidas indirectas de rigidez arterial en la muestra. En la figura 31 se observa como ejemplo la relación del strain con el ITB en el grupo con IMS.

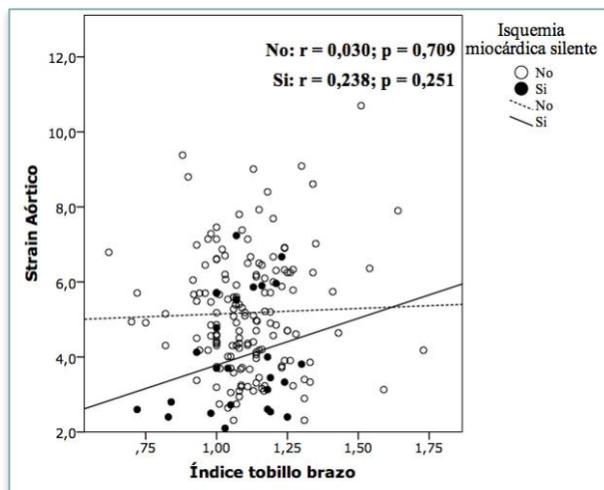


Figura 31. Diagrama de dispersión y rectas de regresión del strain aórtico e ITB según IMS.

5.1.1. Correlación entre sí de medidas de rigidez aórtica.

La distensibilidad se correlacionó con el pico de velocidad aórtica diastólica temprana E en los pacientes con IMS, de tal manera que la disminución en una unidad de la distensibilidad, redujo en 1,6 cm/s la velocidad E (IC95%: 0,242-2,95; $p= 0,023$) (figura 32).

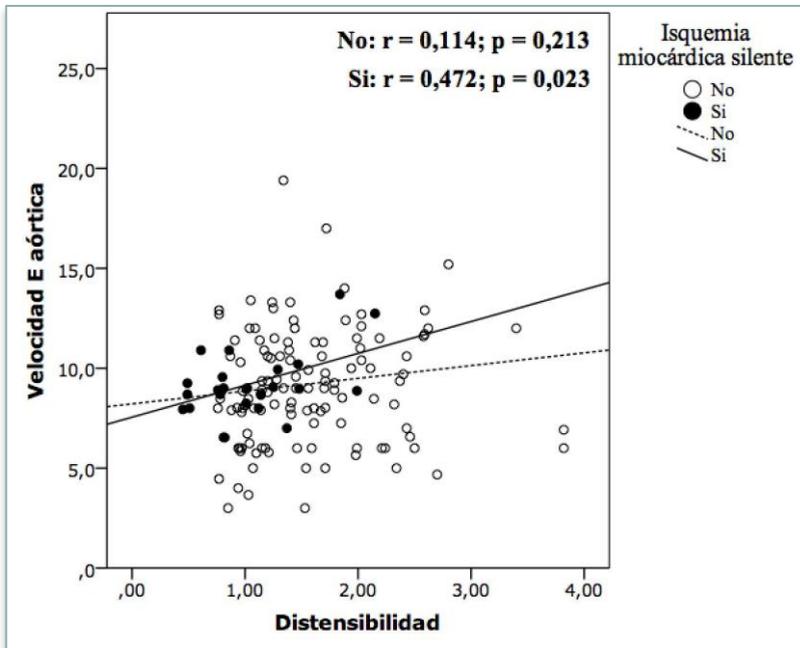


Figura 32. Relación de la distensibilidad y la velocidad diastólica E en la isquemia miocárdica silente.

5.2. Correlaciones con variables clínicas

En la muestra total, la glucemia, la edad, la homocisteinemia y el tiempo de evolución de la DM se relacionaron con mayor rigidez aórtica (figura 33).

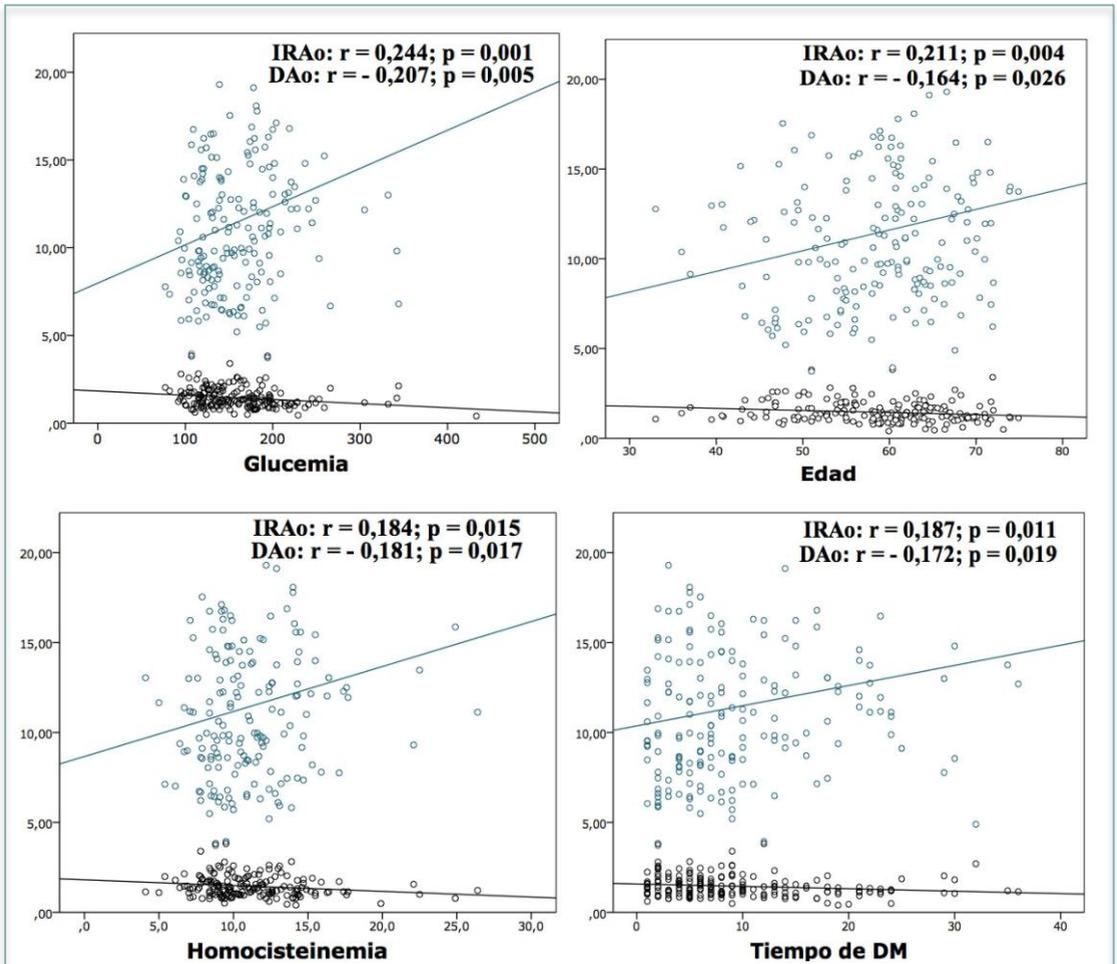


Figura 33. Composición de gráficos de correlación del índice de rigidez y distensibilidad con respecto a la glucemia, edad, homocisteinemia y tiempo de DM. En verde, índice de rigidez (IRAo); en negro, distensibilidad (DAo).

La hemoglobina glicosilada se asoció con la distensibilidad aórtica con un coeficiente de correlación $r = -0,203$ ($p = 0,006$).

En el grupo de IMS, los parámetros obtenidos del modo M se relacionaron de manera conjunta con la homocisteinemia, el colesterol total, el colesterol no HDL y la edad (tabla 12).

Tabla 12. Correlación de parámetros de modo M y variables clínicas según IMS.

	No IMS				IMS			
	SAo	DAo	Ep	IRAo	SAo	DAo	Ep	IRAo
Edad	0,128	-0,083	0,083	0,104	-0,343	-0,581#	0,455*	0,467*
T° DM	0,084	-0,156*	0,134	0,163*	0,139	-0,098	0,229	0,168
ClCr	-0,201	-0,050	0,030	0,058	0,367	0,489*	-0,270	-0,322
CAC	0,159	0,083	-0,066	-0,082	-0,279	-0,202	0,175	0,173
Glu	-0,095	-0,193*	0,199*	0,175*	-0,125	-0,241	0,405*	0,360
HbA1c	-0,110	-0,205#	0,130	0,166*	-0,181	-0,162	0,283	0,219
Hcy	-0,019	-0,153	0,138	0,126	-0,423*	-0,496#	0,539#	0,505#
PCR_{us}	-0,041	-0,021	0,043	0,037	-0,109	-0,179	0,322	0,290
TG	-0,054	0,050	-0,062	-0,065	-0,230	-0,264	0,482*	0,445#
CT	0,074	0,136	-0,151	-0,158*	-0,429*	-0,424*	0,537\$	0,518#
c-no-HDL	0,058	0,140	-0,154	-0,164*	-0,410*	-0,382*	0,501#	0,478*
cLDL	0,059	0,183*	-0,183*	-0,195*	-0,381	-0,274	0,359	0,345
cHDL	0,069	-0,027	0,053	0,042	-0,088	-0,199	0,136	0,101

Abreviaturas: CAC: cociente albúmina/creatinina; ClCr: aclaramiento de creatinina; c-no-HDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; DAo: distensibilidad aórtica; Ep: módulo elástico; Glu: glucemia; HbA1c: hemoglobina glicosilada; Hcy: homocisteinemia; cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; IMS: isquemia miocárdica silente; IRAo: índice de rigidez aórtico; cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; PCR_{us}: proteína C reactiva ultrasensible; SAo: strain aórtico; TG: triglicéridos; T° DM: tiempo de diabetes mellitus. Valor de p*: <0,05; valor de p#: <0,01; valor de p\$: <0,001.

En la figura 34 y en la tabla 13 se muestran los gráficos, las rectas y los coeficientes de regresión lineal de las asociaciones con las variables clínicas más significativas en la IMS.

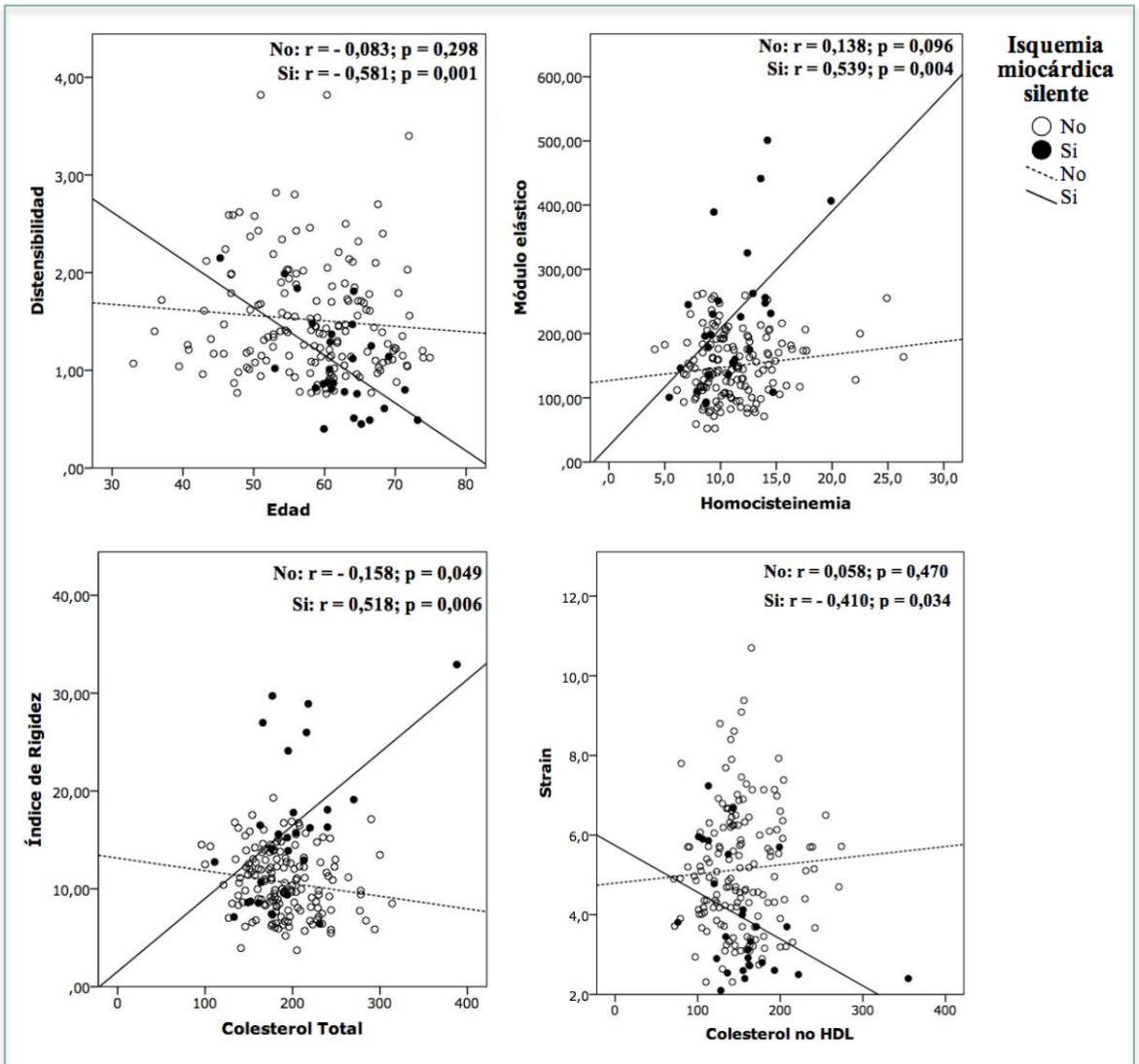


Figura 34. Relación de la edad, homocisteinemia, colesterol total y no-HDL con los parámetros de rigidez del modo M en pacientes con IMS.

Tabla 13. Coeficientes de regresión lineal de variables clínicas relevantes y parámetros de modo M en IMS.

Variable Independiente	Variable Dependiente	Coeficiente B	p	I.C. 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
Edad	Distensibilidad	-0,049	0,001	-0,077	-0,021
	Módulo elástico	8,78	0,017	1,693	15,871
	Índice de rigidez	0,602	0,014	0,133	1,072
Homocisteinemia	Strain	-0,198	0,031	-0,378	-0,019
	Distensibilidad	-0,075	0,010	-0,130	-0,020
	Módulo elástico	18,255	0,004	6,237	30,274
	Índice de rigidez	1,175	0,009	0,328	2,021
Colesterol Total	Strain	-0,012	0,025	-0,023	-0,002
	Distensibilidad	-0,004	0,027	-0,007	0,000
	Módulo elástico	1,158	0,004	0,408	1,908
	Índice de rigidez	0,075	0,006	0,024	0,125
Colesterol no HDL	Strain	-0,012	0,034	-0,023	-0,001
	Distensibilidad	-0,004	0,049	-0,007	0,000
	Módulo elástico	1,073	0,008	0,309	1,838
	Índice de rigidez	0,068	0,012	0,017	0,120

I.C.: intervalo de confianza.

Se encontraron otras asociaciones aisladas con el aclaramiento de creatinina, el nivel de triglicéridos y la glucemia. En cambio, ningún parámetro se relacionó con la hemoglobina glicosilada, el cociente albúmina/creatinina o la PCR ultrasensible, en el grupo con IMS.

En el estudio con DTI en el grupo con IMS, no encontramos homogeneidad en la relación con las variables clínicas; asimismo, la velocidad S no se relacionó con ninguna de ellas (tabla 14).

Tabla 14. Correlación de parámetros del DTI y variables clínicas según IMS.

	No IMS				IMS			
	E	A	TS	TD	E	A	TS	TD
Edad	-0,105	-0,069	0,041	-0,050	-0,324	0,104	0,259	0,100
T° DM	0,008	0,055	0,144	-0,106	-0,493*	-0,031	-0,165	0,087
CICr	0,202	0,266*	0,049	-0,209	0,168	-0,087	0,394	0,600*
CAC	-0,054	-0,121	0,087	0,004	-0,186	-0,197	-0,474*	-0,240
Glucemia	-0,018	-0,047	-0,004	-0,001	-0,311	-0,115	-0,303	-0,297
HbA1c	-0,112	-0,035	0,006	-0,005	-0,209	-0,044	-0,162	-0,022
Hcy	-0,202*	-0,199*	0,098	-0,018	0,366	0,466*	0,025	0,058
PCR_{US}	-0,062	0,041	0,015	-0,071	0,281	-0,081	-0,202	0,134
TG	-0,031	-0,078	-0,125	-0,040	0,153	0,350	-0,389	-0,571#
CT	0,026	-0,041	-0,004	0,087	-0,097	0,073	-0,330	-0,572#
c-no-HDL	0,023	-0,050	-0,036	0,086	0,018	0,157	-0,338	-0,574#
cLDL	0,076	0,019	0,042	0,068	-0,017	-0,124	-0,549#	-0,482*
cHDL	-0,045	0,026	0,179	0,025	-0,468*	-0,223	0,121	0,071

Abreviaturas: CAC: cociente albúmina/creatinina; CICr: aclaramiento de creatinina; c-no-HDL: colesterol no HDL; HbA1c: hemoglobina glicosilada; Hcy: homocisteinemia; ICC: índice cintura-cadera; cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; IMS: isquemia miocárdica silente; cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; PCR_{us}: proteína C reactiva ultrasensible; TG: triglicéridos; T° DM: tiempo de diabetes mellitus, TD: tiempo diastólico; TS: tiempo sistólico. Valor de p*: <0,05; valor de p#: <0,01.

En la figura 35 se destaca la correlación significativa de la velocidad E con el tiempo de DM en la IMS (figura 26).

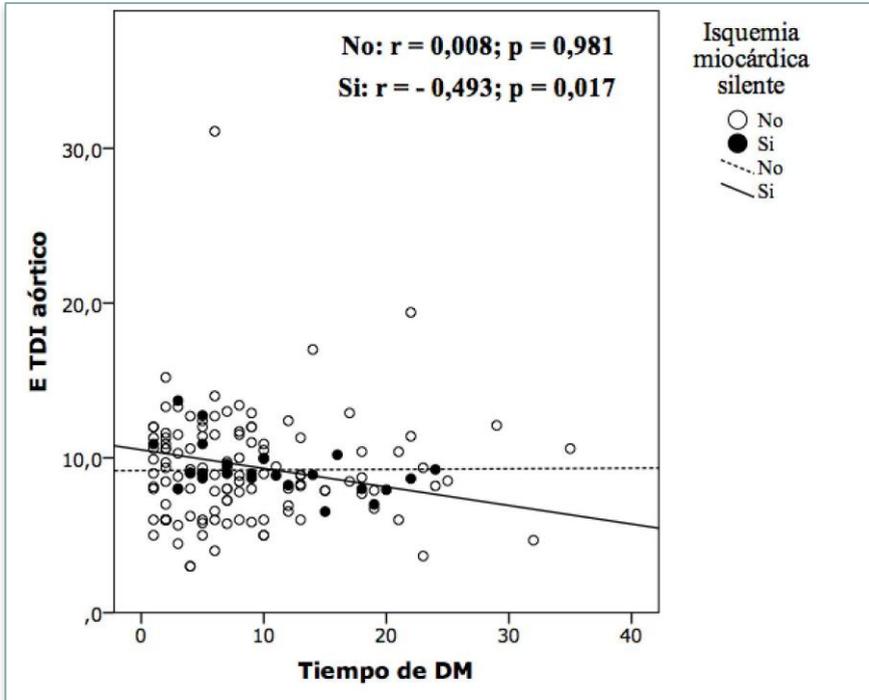


Figura 35. Asociación de la velocidad diastólica temprana E del DTI aórtico con el tiempo de DM en la isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2.

6. VARIABILIDAD INTRA OBSERVADOR

En el análisis de la variabilidad intraobservador, los datos fueron excelentes para las mediciones realizadas en modo M, con CCI $>0,85$ para todos los parámetros. En las medidas obtenidas empleando DTI, las correlaciones fueron excelentes para la velocidad S y el tiempo diastólico,

y aceptables para el resto, con valores por debajo de 0,70, siendo el tiempo sistólico el que mostró peor CCI con un valor de 0,57 (tabla 15).

Tabla 15. Variabilidad intraobservador.

Ecocardiograma	CCI (IC del 95%)	p
<i>Modo M</i>		
Strain	0,905 (0,646-0,971)	<0,0001
Distensibilidad	0,934 (0,724-0,980))	<0,0001
Módulo elástico	0,881 (0,688-0,958)	<0,0001
Índice de rigidez	0,872 (0,667-0,955)	<0,0001
<i>DTI</i>		
Velocidad S	0,882 (0,693-0,958)	<0,0001
Velocidad E	0,615 (0,049-0,864)	0,001
Velocidad A	0,656 (0,139-0,878)	<0,0001
Tiempo diastólico	0,816 (0,531-0,934)	<0,0001
Tiempo sistólico	0,574 (0,136-0,830)	0,006

Abreviaturas: CCI: Coeficiente de correlación intraclase; DTI: Doppler tisular; IC: intervalo de confianza.

Los gráficos de Bland-Altman que representan el grado de acuerdo intraobservador se pueden ver en la figura 36.

Parámetros ecocardiográficos de rigidez aórtica y su asociación con isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2

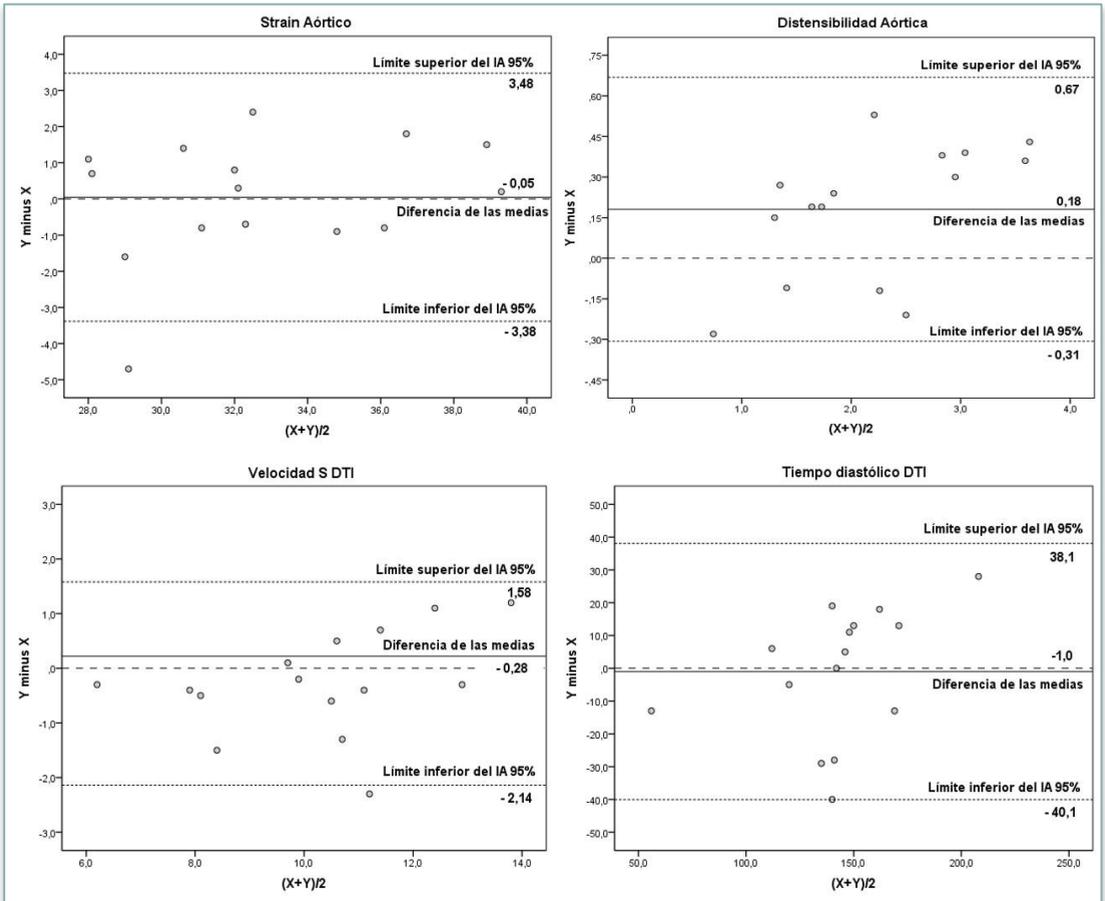


Figura 36. Variabilidad intraobservador. Composición en la que se representa los gráficos de Bland-Altman de parámetros ecocardiográficos obtenidos con modo M (arriba) y DTI (abajo) en 15 pacientes aleatorios por el mismo observador. Abreviaturas: IA: intervalo de acuerdo.

DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento este trabajo es el primero que analiza específicamente la relación entre la rigidez aórtica determinada con ecocardiografía y la detección de IMS en varones diabéticos tipo 2 sin cardiopatía isquémica documentada.

Nuestros resultados verifican la hipótesis planteada y revelan que los pacientes con DM tipo 2 presentan mayor rigidez aórtica y que este incremento se asocia con la presencia de IMS.

Los principales hallazgos de esta tesis doctoral son que la evaluación de la rigidez aórtica mediante ecocardiografía transtorácica muestra buena capacidad diagnóstica para establecer una asociación independiente entre el aumento de rigidez y la detección de IMS en varones con DM tipo 2 y que el estudio con modo M es más fiable para este objetivo que el DTI.

La aorta en su papel de conducto, transporta una media de 200 millones de litros de sangre durante la vida de una persona. Su función de segunda bomba, que ejerce a través de la elasticidad, es clave tanto en fisiología como en patología, ya que permite la transmisión de la contracción cardíaca durante la diástole, de gran importancia para la perfusión coronaria. En adultos sanos, los diámetros aórticos no suelen superar los 40 mm y se va estrechando gradualmente conforme la aorta es

más distal mientras que el índice de expansión aórtica se ha estimado en 0,9 mm en varones y 0,7 mm en mujeres para cada década de la vida¹¹⁹. Se cree que esta lenta pero progresiva dilatación aórtica en la edad media de la vida es consecuencia del envejecimiento asociado a un coeficiente colágeno/elastina más alto y a la mayor presión de pulso y rigidez¹²⁰.

El término genérico ‘rigidez arterial’ expresa los cambios que una arteria elástica adopta en función de la presión arterial. La rigidez arterial es un ejemplo de investigación traslacional que abarca desde la comprensión de sus determinantes moleculares, de los constituyentes de la pared arterial y su organización hasta la fisiología del envejecimiento vascular normal y temprano⁶. La definición física de la rigidez viene determinada por la ley de Hooke que relaciona la fuerza aplicada a un material con su deformación (*strain*). La medición directa de la rigidez sólo es posible a través de la de ambos parámetros: fuerza y deformación. Las arterias son estructuras cilíndricas expuestas a la presión. Aunque la fuerza aplicada al vaso (*tensión*) es tridimensional (longitudinal, radial y circunferencial), en aras de simplificar suele considerarse solo la tensión circunferencial.

En el caso particular de la aorta, no es posible interpretar la rigidez sin considerar su compleja estructura, que incluye células de músculo liso,

elastina, colágeno y muchas otras macromoléculas, ya que es la organización tridimensional de estos componentes individuales la que explica sus propiedades mecánicas²³. El esquema más simple consiste en considerar la red de fibras elásticas, el componente más distensible de la pared arterial, en paralelo con la red de fibras de colágeno que, en contraste, carece de distensibilidad, pero proporciona rigidez. La relación presión-diámetro o tensión-deformación es curvilínea; es decir, la arteria es más rígida a alta tensión, lo que se asocia generalmente con una relación elastina/colágeno disminuida por el reclutamiento progresivo de fibras de colágeno²⁴.

El deterioro en la estructura elástica de la pared de la aorta se ha asociado con la diabetes mellitus, independientemente de la edad y la presencia de aterosclerosis¹²¹, y se ha demostrado en este grupo de pacientes que la rigidez aórtica es un factor determinante del riesgo cardiovascular y un predictor de mortalidad⁶⁴. El miocardio ventricular acoplado a una aorta rígida presenta mayor susceptibilidad a la isquemia, incluso en ausencia de lesiones coronarias obstructivas. Esto es debido al aumento de la carga ventricular izquierda y la disminución de la presión de perfusión coronaria consecuencia de la disminución de la distensibilidad y la pérdida de la función de amortiguación de la aorta¹⁷.

La rigidez aórtica y la aterosclerosis comparten procesos fisiopatológicos similares. El deterioro progresivo de la pared del vaso provoca que la matriz extracelular y las células adyacentes desarrollen un proceso inflamatorio con el objetivo de reparar y prevenir un nuevo daño pero que tiene el efecto patológico añadido de acumular lípidos y desarrollar fibrosis y calcificación¹²² que resulta en un incremento de la rigidez de la pared vascular. En la aterosclerosis coronaria, los parámetros que muestran una elasticidad disminuida de la aorta reflejan la presencia de lesiones en las arterias epicárdicas²⁸, siendo la progresión de ambas paralela¹⁰³. La rigidez aórtica es un factor de riesgo cardiovascular independiente de la presión arterial⁹² y un predictor de enfermedad coronaria⁸⁸. Los mecanismos implicados en esta relación son varios: la coexistencia de aterosclerosis difusa en aorta y arterias coronarias, el aumento de la demanda de oxígeno de un miocardio con carga de trabajo aumentada, la disminución del gradiente de perfusión coronaria y la disfunción endotelial^{11,16,32}. Estos procesos se encuentran acentuados en la DM, patología en la que la enfermedad coronaria es una entidad precoz, progresiva, más grave que en la población no diabética y en la que existe una mayor prevalencia de IMS⁴⁴, un predictor de eventos cardiovasculares. Así, bien de manera directa o a través del desarrollo de

aterosclerosis coronaria, la rigidez aórtica constituye un nexo entre la DM y la IMS. Por tanto, la capacidad para medir el nivel de deterioro de las propiedades elásticas de la aorta puede ser utilizada para diagnosticar la presencia de isquemia miocárdica silente en la diabetes mellitus.

En las investigaciones sobre los mecanismos y el impacto clínico de la rigidez arterial, hay que considerar, factores de confusión o patologías que aumentan, por sí mismas, el riesgo cardiovascular como el envejecimiento, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, la enfermedad renal crónica, la variabilidad de la presión arterial y la aterosclerosis. Varios estudios epidemiológicos longitudinales han demostrado el valor predictivo de la rigidez arterial como criterio de valoración intermedio, es decir, cuanto mayor es la rigidez arterial, mayor es el número de eventos cardiovasculares. La mayor cantidad de evidencia se ha dado para la rigidez aórtica, medida a través de la velocidad de la onda de pulso carótida-femoral con tonometría^{64,123}. No obstante, la VOP es un método influenciado por factores de la fisiología cardiovascular y hematológica, como la viscosidad sanguínea, y que utiliza arterias periféricas para la estimación de la rigidez arterial.

Un biomarcador de imagen es una característica extraída de las imágenes adquiridas de un sujeto, que puede medirse de forma objetiva y

que se comporta como un indicador de un proceso biológico normal, una enfermedad o una respuesta a una intervención terapéutica¹²⁴. La rigidez aórtica ha mostrado su utilidad como biomarcador de imagen mejorando la predicción de riesgo. Su estudio con ecocardiografía transtorácica permite la valoración directa y cualitativa de los cambios en la funcionalidad de la pared del vaso a nivel central. El examen con modo M de la aorta torácica ascendente ha sido el método más empleado y, recientemente, se ha sumado la evaluación mediante técnica de DTI.

1. COMPARACIÓN CON NO DIABÉTICOS

Las características de la población de estudio permiten definirla como de riesgo cardiovascular moderado-alto: la media de edad fue cercana a los 60 años, presentaba una alta prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) establecidos, un índice cintura-cadera y PCR_{us} moderadamente elevados y necesidad de insulinización en el 27% de la muestra. Los porcentajes de microangiopatía y arteriopatía periférica fueron similares a los referidos en otros estudios de población diabética, en los que la prevalencia de las complicaciones vasculares muestran valores del 20% de retinopatía, 12-40% de neuropatía y 18-35% de microalbuminuria¹²⁵⁻¹²⁷. En el caso de la arteriopatía periférica, se han

publicado frecuencias de entre el 13,6% y el 57% en función de la edad de la población y la presencia o no de síntomas de claudicación intermitente¹²⁸.

Los parámetros de elasticidad aórtica para el conjunto de la muestra de los varones diabéticos tipo 2, en comparación con un grupo control de individuos sin DM ni cardiopatía isquémica y de edad similar mostraron diferencias significativas.

1.1. Estudio aórtico con modo M

Respecto a los casos que conformaron el grupo control, los resultados alcanzados en los diabéticos indican una mayor rigidez aórtica. La deformación aórtica (strain) y la distensibilidad, fueron menores en la población diabética. Estos resultados son coincidentes con la literatura y apoyan que la función elástica aórtica está alterada en pacientes asintomáticos con diabetes^{8,36,89,96}. En el estudio llevado a cabo por Mahfouz Badran y Elnoamany³⁶, con predominio de varones, en los 46 pacientes que conformaron el grupo de DM sin cardiopatía isquémica, tanto el strain (%) (11,7 vs 17,2; $p < 0,01$) como la distensibilidad ($\text{cm}^2/\text{dyn}/10^3$) (6 vs 10; $p < 0,01$) fueron inferiores que los del grupo control. En el trabajo de Seyfeli et al.⁸⁹, se analizaron con ecocardiografía

57 pacientes con DM tipo 2 asintomáticos y un grupo control de 25 casos.

Al compararlos, tanto la distensibilidad aórtica como el strain fueron significativamente más bajos en los diabéticos que en los sujetos control ($p < 0,001$ y $p < 0,001$ respectivamente).

En sentido contrario, el aumento de presión necesario para conseguir el 100% del estiramiento del vaso en reposo (módulo elástico) y el grado de resistencia que oponía la aorta a su distensión (índice de rigidez) fueron mayores en los diabéticos que en los controles. En el referido estudio de Seyfeli et al.⁸⁹, el IRAo fue significativamente mayor ($p < 0,001$), en los pacientes con diabetes tipo 2 que en los controles. Zapolski y Wysokiński¹²⁹ también observaron en su trabajo un IRAo superior en los 100 pacientes con DM tipo 2 que en los controles (5,87 vs 3,44; $p < 0,001$). El Ep es un parámetro no específicamente analizado en una población como la nuestra, pero que en algún estudio como el de Salomaa et al.¹²¹ se obtuvieron resultados similares, y que indican un mayor grado de rigidez vascular, con un Ep 11,3% mayor ($p < 0,001$) a nivel de la arteria carótida común en 90 diabéticos no insulino dependientes con respecto a los no diabéticos.

1.2. Estudio aórtico con DTI

En el estudio con DTI, no encontramos diferencias en las velocidades S y E entre la muestra total de pacientes diabéticos y el grupo control como hallaron otros trabajos. En el referido estudio de Mahfouz Badran y Elnoamany³⁶ se incluyeron pacientes remitidos a coronariografía que dividieron en tres grupos: 46 con DM sin HTA ni enfermedad coronaria, 64 pacientes con enfermedad coronaria sin DM, y 44 pacientes con DM y enfermedad coronaria y comparados con 20 controles sanos. Tanto la edad como la presencia de factores de riesgo cardiovascular de éste último grupo difieren significativamente del nuestro. Así, ningún caso presentaba hipertensión, tabaquismo ni dislipemia. Por otra parte, aunque en nuestro estudio la edad de ambos grupos fue similar (57 vs 58 años), supera en una década la de los controles del trabajo mencionado. Estos datos pueden influir en que el grado de rigidez de nuestro grupo control fuera mayor que el del grupo del estudio y explican la ausencia de diferencias en el estudio con el DTI. Karamitsos et al.⁹⁶, también estudiaron con DTI las propiedades elásticas de la aorta en pacientes diabéticos tipo 1. En su trabajo solo valoraron la velocidad S y, respecto al grupo control, obtuvieron resultados

significativamente inferiores (4,9 vs 5,7; $p= 0,015$). Además, de tratarse de pacientes con DM tipo 1, como ocurría en el trabajo comentado previamente, la población que conforma su grupo control es muy diferente a la nuestra, con una media de edad de 35 años, sin HTA y con predominio de mujeres.

Se ha planteado que estos parámetros reflejan, por una parte, la inercia provocada por la sístole del ventrículo izquierdo y, por otra, las propiedades mecánicas de la aorta y el acoplamiento arterioventricular⁹⁸. Es decir, la expansión aórtica depende de la presión sistólica ventricular, mientras que la contracción viene determinada por la alteración en el llenado ventricular y las propiedades elásticas del vaso⁹⁷. En nuestra muestra, los pacientes con DM y el grupo control, mostraban una fracción de eyección del VI normal lo que también puede explicar que la velocidad sistólica de la pared anterior de la aorta no mostrara diferencias significativas. Suh et al.⁹⁷, en un grupo de pacientes con una media de edad similar a los nuestros y con buena función sistólica observaron una reducción significativa de la velocidad E de la aorta ascendente en los casos con disfunción diastólica respecto a los que presentaban un patrón de llenado del VI normal. En nuestra serie, solo un pequeño grupo de casos mostró disfunción diastólica lo que justifica que la velocidad E

aórtica no mostrara diferencia entre el grupo control y el de DM. Sí que hallamos una pequeña diferencia en el pico de la velocidad diastólica tardía A que mostró valores ligeramente mayores en los pacientes diabéticos que en los controles (12,29 vs 10,65 cm/s). Se trata de un parámetro que en los escasos estudios en los que se ha analizado no ha mostrado diferencias entre los grupos, si bien, en ninguno de ellos la población era comparable a la nuestra. Por lo tanto, el significado de este dato es incierto. El perfil ‘ondulatorio’ de la aorta es el mismo que el del VI y depende de los movimientos de la pared, paralelos a los cambios de presión en la luz. Así, puede estar en relación con el hecho de que la velocidad A del flujo transmitral también fue superior en el grupo de DM, mientras que no hallamos diferencias para la E.

Pocos estudios han valorado los tiempos de desplazamiento aórtico. Como en el de Mahfouz Badran y Elnoamany³⁶, observamos un tiempo sistólico aórtico menor en los diabéticos con respecto al grupo control. Sin embargo, en su caso, esta reducción se acompañaba de valores igualmente disminuidos de las velocidades S y E, por la presencia de diferencias más acusadas de rigidez aórtica entre los grupos de estudio y el de control.

Aunque la población de estudio y el grupo control eran de edad similar, no podemos atribuir el aumento de rigidez aórtica íntegramente a la DM, ya que estos pacientes presentaron una mayor prevalencia de otros FRCV. En concreto, la asociación de la hipertensión con la diabetes tipo 2 puede confundir el grado en el que ésta contribuye a la alteración de la función aórtica, ya que ambas entidades se relacionan entre sí y directamente con un aumento de su rigidez^{16,95}. Vitarelli et al.⁹⁵, estudiaron las propiedades elásticas de la aorta ascendente en 110 pacientes hipertensos con ecocardiografía mediante Doppler tisular y modo M y observaron que las velocidades de aorta ascendente, tanto sistólica como diastólica precoz, y el strain aórtico eran significativamente menores con respecto a los individuos sanos. No obstante, nuestro trabajo de investigación no fue diseñado para evaluar el peso específico de la DM en el aumento de la rigidez aórtica, sino para comprobar que los parámetros recogidos atendían a una rigidez aumentada, ya que actualmente no existe consenso en los valores normales ni se han establecido puntos de corte para la valoración ecocardiográfica de la rigidez aórtica.

2. RIGIDEZ AÓRTICA EN DIABÉTICOS CON ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE

La prevalencia de IMS referida en la literatura es variable, oscilando entre el 6 y el 59%, dependiendo del tipo de pacientes seleccionados, el test de esfuerzo elegido y las técnicas de imagen utilizadas^{47,58,130-132}. En aquellos estudios que emplearon la prueba de esfuerzo convencional, la prevalencia de IMS en diabéticos asintomáticos fue del 14 al 19%^{44,45,133}, con un valor predictivo positivo del 70-90%. La prevalencia de IMS en nuestra muestra del 14,52%, coincide con estudios anteriores que usaron ergometría convencional para su detección.

En comparación con la población no diabética, el riesgo relativo de enfermedad coronaria es de dos a cuatro veces mayor en diabéticos varones⁴⁹. En nuestro caso, la presencia de aterosclerosis coronaria (estenosis iguales o superiores al 50% de la luz angiográfica del vaso) se demostró en el 70% de los pacientes con IMS en los que se realizó coronariografía. Este dato se encuentra en la línea de lo referido en revisiones del tema en las que se reseñan la presencia de lesiones coronarias significativas entre el 35% y el 70% de los pacientes diabéticos con IMS⁴⁹ y en trabajos como el de Zapolski y Wysokiński¹²⁹, que

observaron una prevalencia del 72% de estenosis coronarias superiores al 50% de la luz del vaso en 100 diabéticos tipo 2 remitidos para coronariografía, si bien el 45% de los mismos tenía antecedente de cardiopatía isquémica. Y son inferiores a lo publicado por Gazzaruso et al.¹³⁴ que detectaron hasta un 85% de lesiones coronarias en 121 pacientes con test de isquemia positivo y una prevalencia de IMS del 9,1%. Cosson et al⁴⁹ demostraron que la presencia de estenosis coronarias asociadas a IMS fue el principal factor predictivo de eventos cardíacos mayores en pacientes diabéticos.

Los diabéticos con IMS fueron mayores (58,16 vs 62,03 años), aunque superando ambos grupos la quinta década de la vida. La disminución de la deformación y distensibilidad aórticos ocurre muy temprano, antes de los 50 años de edad, después de lo cual se produce un cambio pronunciado en otro marcador de rigidez arterial, la velocidad de la onda de pulso^{135,136}. Respecto al resto de FRCV y tratamiento farmacológico no se observaron diferencias significativas. Cabe destacar que la prevalencia de HTA se aproximó al 70% y la de hipercolesterolemia al 80%. El tratamiento antihipertensivo más empleado fue IECA/ARAII y la toma de estatina se cifró en torno al 80%. Ambos grupos de fármacos se han relacionado con la disminución de los

parámetros de medida de rigidez arterial¹³⁷⁻¹⁴⁰. Los fármacos antihipertensivos pueden actuar sobre las arterias centrales a través del mecanismo de la reflexión de las ondas de pulso. Las moléculas que actúan sobre el sistema renina-angiotensina parecen tener un mayor efecto (independientemente de la disminución de la presión sanguínea) que las otras clases de fármaco. Esto es coherente con el hecho de que estos compuestos pueden modular la expresión de fibronectina¹⁴¹. Los pacientes con IMS presentaron mayor PP en la toma de tensión arterial previa a la realización de la ecocardiografía, lo que refleja un aumento de rigidez aórtica en este grupo de pacientes^{74,142}.

2.1. Estudio aórtico con modo M

Observamos diferencias significativas en los distintos parámetros de rigidez aórtica obtenidos mediante ecocardiografía con modo M. En todos ellos, se determinó una rigidez aórtica mayor en el grupo de pacientes con IMS respecto a aquellos en los que no se detectó isquemia. No sólo los parámetros de rigidez aórtica que dependían de la presión de pulso fueron distintos si no también la deformación de la pared aórtica, lo que acentuó el deterioro de estos parámetros y las diferencias entre ambos grupos. En estudios previos que han analizado la relación de la rigidez

aórtica en DM con la enfermedad coronaria, también se observaron este mayor grado de alteración de los parámetros de elasticidad aórtica. En uno de ellos se describió una distensibilidad aórtica menor en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria con respecto a los diabéticos sin enfermedad coronaria³⁶. Eryol et al.⁸⁸, estudiaron 126 pacientes derivados a coronariografía y encontraron un IRAo mayor y una distensibilidad aórtica menor en aquellos con aterosclerosis coronaria. Este trabajo no enfoca la investigación en diabéticos pero la prevalencia de la DM fue relevante en torno al 20% y de igual distribución entre los grupos de estudio.

Un mecanismo propuesto por Stefanadis et al.¹⁴³ para explicar esta reducción del strain en diabéticos con isquemia silente se centra en la afectación de los vasa vasorum de la aorta ascendente cuya irrigación depende de las arterias coronarias. Así, la aterosclerosis coronaria, como una de las etiologías de la IMS en diabéticos, sería causa y a la vez consecuencia de la rigidez aórtica en estos pacientes.

2.2. Estudio aórtico con DTI

La evaluación de la aorta con DTI recoge señales de baja velocidad pero alta amplitud causados por los movimientos de la pared

arterial durante la sístole y la diástole⁸⁸. La rigidez aórtica causa una disminución en la expansión de la pared durante la sístole ventricular que se traduce en una disminución de la velocidad sistólica aórtica máxima (S). En los diabéticos con IMS de nuestra muestra, el pico de la velocidad sistólica de desplazamiento anterior de la aorta ascendente fue menor que en los diabéticos sin isquemia miocárdica y que en los controles. Este dato indica un mayor grado de rigidez en este subgrupo y establece la posibilidad de considerar a la reducción de la velocidad sistólica aórtica como un biomarcador de imagen subrogado si se reconoce la isquemia miocárdica como evento cardiovascular en pacientes con moderado-alto riesgo como los de nuestra población¹⁴⁴. Este resultado es congruente con lo referido en otros trabajos. En uno de ellos se refiere una velocidad sistólica reducida en los pacientes con DM y enfermedad coronaria cuando se compara con el subgrupo de diabéticos sin patología isquémica³⁶. En otro estudio en el que se analizaron las velocidades obtenidas mediante el DTI en la pared anterior de la aorta ascendente en una población sin y con enfermedad coronaria conocida y con una prevalencia de DM tipo 2 del 16 y 22%, respectivamente, la velocidad S fue la única medida de las evaluadas que mostró diferencias significativas entre ambos grupos⁸⁸.

Por lo tanto, de los distintos parámetros obtenidos mediante DTI en la aorta ascendente, es la reducción de la velocidad sistólica aórtica la que ha mostrado una asociación más constante con la diabetes y, aún más, con la IMS o la enfermedad coronaria.

3. ASOCIACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE RIGIDEZ AÓRTICA Y LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE

El cribado de la isquemia miocárdica silente en la DM es un tema controvertido y de debate en la actualidad^{145,146}. Las actuales guías de práctica clínica y la Asociación Americana de la Diabetes no han establecido recomendaciones firmes ya que, en general, no mejora el pronóstico mientras se traten los FRCV asociados¹⁴⁷. Las escalas de puntuación clásicas pueden subestimar el riesgo de eventos cardiovasculares en grupos específicos adecuados para la prevención primaria, como los diabéticos asintomáticos. En particular, los que se consideran de riesgo intermedio-alto pueden beneficiarse más de una reevaluación de su riesgo cardiovascular utilizando nuevos biomarcadores integradores como la rigidez arterial¹⁴⁴. Con el fin de reducir el número de pacientes que tienen que ser examinados, aumentar el valor predictivo

positivo de las pruebas no invasivas y detectar el mayor número de casos de IMS, las pruebas deben realizarse en un subconjunto de pacientes con mayor probabilidad a priori de presentar estenosis coronarias. Por otra parte, los factores de riesgo tradicionales son pobres predictores de IMS ya que cada vez son más los pacientes a los que se prescriben estatinas e inhibidores del sistema renina-angiotensina⁴⁹. En este sentido, en nuestra serie el 79% se encontraban en tratamiento con estatina y el 70% con IECA o ARAII.

Aunque la detección de IMS y cardiopatía isquémica no debe ser sistemática, existe evidencia de que estas complicaciones son predictivas de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos de tipo 2, además de los predictores de riesgo tradicionales. En el estudio MiSAD (Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes) con seguimiento a 5 años de 735 diabéticos tipo 2 asintomáticos¹⁴⁸, los pacientes con una prueba de esfuerzo positiva presentaron un aumento de más de cinco veces de riesgo de eventos cardíacos fatales y no fatales. Valensi et al.⁶⁸, en 370 pacientes diabéticos tipo 2 estudiados con prueba de esfuerzo e imágenes de perfusión miocárdica de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con talio-201 encontraron un aumento de tres veces de riesgo de eventos fatales y no fatales en una media de seguimiento de 3

años, que fue aún mayor en los diabéticos mayores de 60 años de edad. En el estudio DIAD (Detection of silent myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic subjects)⁵⁸, un estudio prospectivo, randomizado a cribado o no cribado de IMS en 1.123 pacientes diabéticos asintomáticos, el 22% de los individuos de la cohorte de imagen con SPECT con tecnecio-99m-sestamibi mostró anormalidades, y en 1 de cada 18 pacientes (5,5%) los defectos de perfusión fueron moderados y severos, indicativo de peor pronóstico. El 12% de estos, presentaron mayor tasa de eventos en el seguimiento (2,4% por año) en comparación con los participantes con pequeño o ningún defecto de perfusión que tenían una tasa de eventos baja (0,4% por año). Este estudio no halló aumento de riesgo de eventos cardíacos en el grupo de pacientes sometido a cribado con respecto a los que no realizaron el test de isquemia. No obstante, la enfermedad coronaria no se detectaría en el 41% de los pacientes diabéticos tipo 2, si las recomendaciones de la Asociación Americana de la Diabetes fueran estrictamente seguidas. El estudio no pudo demostrar que el cribado de rutina modifique el pronóstico y permita una buena estratificación de riesgo, probablemente por dos motivos: porque la tasa de eventos fue más baja que la de estudios retrospectivos previos en diabéticos asintomáticos con pruebas nucleares

que tenían mayor proporción de arteriopatía periférica o insuficiencia renal^{47,132}; y porque el tratamiento médico intensivo basado en las guías de los FRCV fue más frecuente que en la práctica habitual, por ejemplo, en la toma de betabloqueante (18% en el grupo de cribado, y en nuestra muestra extraída de una consulta de práctica clínica real de pacientes atendidos en una consulta de endocrinología fue del 8,6%). En el seguimiento a 3 años, hubo menos isquemia inducible y la tasa de eventos fue baja, lo que se explica por un aumento de la prescripción de antiagregante, estatina e IECA. De esto se puede inferir que el cribado de IMS en la DM mejora el pronóstico en base a una optimización del tratamiento. Así, dado que en la DM existe una aterosclerosis coronaria más extensa y grave, una estrategia diagnóstica que permita detectar cardiopatía isquémica, mientras permanecen asintomáticos, conseguiría disminuir las complicaciones evolutivas actuando sobre una intensificación del tratamiento médico y sobre la revascularización miocárdica en los casos de test de isquemia de alto riesgo^{49,51}.

El aumento en el número de biomarcadores y estudios de imágenes ha abierto el debate sobre si estas pruebas están listas para su uso rutinario en la clínica. Aunque algunos datos sugieren que los biomarcadores pueden reclasificar a individuos entre las categorías de

riesgo, este beneficio se limita en gran medida a aquellos, como los de nuestra muestra, con riesgo intermedio de eventos cardíacos. Por lo tanto, es prioritario acoplar los avances en las técnicas de imagen con una mejor comprensión de los subgrupos de la población que requiere más estratificación de riesgo¹⁴⁴.

La reducción de la elasticidad en las grandes arterias, refleja su remodelado estructural en respuesta a la presión elevada, el envejecimiento o determinadas enfermedades como la DM. Estas alteraciones pueden preceder a la evidencia anatómica de aterosclerosis, lo que convierte a las medidas no invasivas de la función vascular en potenciales biomarcadores tempranos de la enfermedad. Las pruebas de imagen detectan la enfermedad existente, es decir, los signos de aterosclerosis. Esto podría tener la ventaja de una mejor precisión predictiva, porque los individuos con enfermedad subclínica pueden estar más cerca de tener eventos clínicos en comparación con aquellos que simplemente tienen una predisposición para la enfermedad.

En nuestro estudio, la capacidad de las distintas medidas de rigidez aórtica para distinguir entre los que presentaron o no IMS fue diferente según el tipo de imagen. Así, las ABC ROC para los distintos parámetros de rigidez aórtica derivados del modo M mostraron valores en

torno a 0,74 para todas ellas, estadísticamente significativos. Por lo tanto, la probabilidad estimada de que un individuo con IMS presentara un valor de las mediciones con modo M que indicara un mayor grado de rigidez aórtica, fue aproximadamente del 74%. Por su parte, las medidas obtenidas mediante DTI no revelaron, en conjunto, una buena capacidad de discriminación de IMS. Los resultados solo fueron estadísticamente significativos para la velocidad S aunque con un valor inferior al obtenido con el modo M [ABC: 0,655 (0,545 a 0,766); $p= 0,016$]. La sensibilidad y la especificidad relacionadas en las curvas ROC parten de saber que el paciente tiene o no IMS por lo que su aplicación directa en la clínica es limitada. Dado el enfoque clínico del trabajo, el interés del mismo fue conocer la probabilidad de que un paciente con un determinado valor, mayor o menor, de los parámetros ecocardiográficos medidos tuviera o no IMS.

Con los puntos de corte que maximizaban el porcentaje total de calificaciones correctas, los parámetros de rigidez aórtica con modo M mostraron una buena capacidad diagnóstica, análoga entre ellos. Cuando el resultado indicaba un mayor grado de rigidez aórtica, la probabilidad de que el paciente presentara IMS fue en torno al 80% mientras que el valor

predictivo negativo alcanzó el 85% para cada una de las medidas de rigidez analizadas.

No hallamos trabajos previos que examinen, específicamente, la capacidad diagnóstica ni establezcan puntos de corte de los parámetros de rigidez aórtica con modo M para el diagnóstico de IMS en diabetes mellitus tipo 2 ni en la población general. Algún grupo ha realizado críticas a las fórmulas empleadas en este trabajo para el cálculo de los distintos parámetros de rigidez derivados del estudio con modo M⁸⁸. En ellas intervienen los diámetros aórticos y la PP braquial. Con la edad, la hipertensión, la DM y la aterosclerosis, la pared vascular presenta anomalías funcionales y estructurales aumentando su espesor. El aumento del grosor, que según la ley de Laplace intenta compensar el aumento de la tensión parietal, es un signo en sí mismo de un aumento de la rigidez arterial y afecta con la misma intensidad a la medición del diámetro en sístole y diástole en el mismo paciente, por lo que el cambio del diámetro aórtico queda relativamente constante.

Por otro lado, también se ha cuestionado el uso de la presión arterial braquial para estimar la rigidez central. La distensibilidad aórtica en nuestra muestra presenta un comportamiento congruente al strain y el resto de parámetros de rigidez derivados del modo M, por lo que el uso de

la presión de pulso braquial en el cálculo de la distensibilidad aórtica medida por ecocardiografía no supone un inconveniente. La media de edad de la población de nuestro estudio y del grupo control se encuentran en torno a los 60 años, edad en la que la amplificación de la presión arterial se encuentra reducida y la presión periférica es equivalente a la presión central. En una población joven, el fenómeno de amplificación incrementa la presión de pulso periférica y por lo tanto sobreestimaría la rigidez aórtica central. Y por último, se discute que los tiempos de las mediciones de la presión arterial braquial y la ecocardiografía no son simultáneos, pero ambos son recogidos en reposo, con escasos minutos de diferencia y sin cambios en la frecuencia cardíaca.

Respecto a las mediciones con DTI, nuevamente, solo la velocidad S, con un punto de corte de la misma de 6,2 cm/s, maximizó el porcentaje total de clasificaciones correctas con un valor predictivo de la prueba positiva en torno al 67% y negativa del 85%. Este valor de punto de corte es coincidente con el obtenido por Eryol et al.⁸⁸, para el diagnóstico de enfermedad coronaria.

Que los datos derivados del DTI muestren peor capacidad diagnóstica puede deberse a lo que algunos autores han considerado como un problema intrínseco a la técnica⁹⁸. Para ellos, la evaluación de la

deformación radial (adelgazamiento de la pared aórtica), que se calcula a partir de la integración temporal y las diferencias espaciales de las velocidades, parte de un supuesto erróneo. Estiman que para calcularla se precisa una región de interés con un rango de >5 mm. Considerando que la pared de la aorta no es de 5 mm y que se utiliza un plano de exploración cercano a la válvula, las velocidades de la sangre en el tracto de salida del ventrículo derecho y la luz de la aorta pueden estar incluidas. Por lo tanto, la deformación calculada no se corresponde con la deformación radial (o adelgazamiento) de la pared de la aorta. Sin embargo, reconociendo esta posible limitación el movimiento de la pared aórtica puede seguirse durante todo el ciclo cardíaco con el fin de estar seguros de que se miden los cambios en la pared de la aorta⁹⁵.

Por otra parte, aunque los modelos estadísticos mostraron un buen ajuste con los datos, el pequeño número de pacientes con IMS limita la capacidad de asignar puntos de corte o seleccionar un parámetro óptimo.

En definitiva, de estos resultados se deduce que la ecocardiografía en modo M permite establecer la asociación entre rigidez aórtica e IMS con más fiabilidad que el estudio con DTI, por varias observaciones: 1) los parámetros derivados del modo M tuvieron un comportamiento constante y análogo entre ellos, todos en conjunto se alteraron en los

pacientes diabéticos con IMS mientras que sólo la velocidad sistólica del estudio con DTI lo hizo en los diabéticos con IMS; 2) el estudio con modo M mostró mejor capacidad diagnóstica de IMS que el estudio con DTI, del cual sólo la velocidad sistólica fue estadísticamente significativo; 3) ambas técnicas son fáciles de realizar pero todos los parámetros del modo M, derivados de la medición de los diámetros aórticos, y en cambio, solo la velocidad sistólica del DTI mostraron una excelente reproducibilidad intraobservador; 4) por último, el modo M es más preciso ya que mide directamente la rigidez de la pared aórtica mediante la diferencia sistodiastólica de su diámetro, mientras que el estudio con DTI la valora a través del movimiento de desplazamiento anterior de la aorta ascendente que puede estar influenciado por el impulso eyectivo del ventrículo izquierdo, entre otros factores.

4. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE EN LA DIABETES MELLITUS

Para la estimación de las medidas en modo M seleccionamos como variable el índice de rigidez, que junto al tiempo de evolución de la DM y el tratamiento con IECA/ARAII fueron predictores independientes

de IMS en el análisis multivariable. En el modelo que incluyó la velocidad S con DTI, los predictores independientes fueron, además de esta medida de rigidez aórtica, la edad, el tratamiento con IECA/ARAII y el tiempo de evolución de la DM. En ambos, el tratamiento con IECA/ARAII fue protector en consonancia con su papel modulador de la expresión de fibronectina y a la mejoría de la distensibilidad arterial que se ha demostrado con ellos.

No hemos encontrado estudios previos en la literatura revisada que pretendieran predecir isquemia miocárdica silente en DM tipo 2 con el análisis de la rigidez aórtica por ecocardiografía por lo que nuestros resultados solo pueden servir de referencia en esta población concreta y deben ser validados externamente.

En pacientes con síntomas sugerentes de cardiopatía isquémica remitidos para la realización de coronariografía, con un 20% de diabéticos, Eryol et al.⁸⁸, encontraron que el índice de rigidez aórtico y la velocidad sistólica aórtica con DTI, fueron predictores independientes de enfermedad coronaria. Una velocidad sistólica por debajo de 6 cm/s multiplicaba por 3,7 veces la probabilidad de presentar estenosis coronarias. Este dato es superior al obtenido por nosotros para predecir IMS y puede estar en relación, además de con la distinta población y

objetivo, con la variabilidad de esta medición en su estudio con un amplio IC para la determinación (1,28-10,57). El índice de rigidez aórtico, por su parte, mostró un resultado superponible al hallado por nosotros y multiplicaba por 1,4 la probabilidad de relacionarse con lesiones coronarias. Este dato reafirma la mayor reproducibilidad de las medidas de rigidez aórtica derivadas del estudio con modo M.

Para evaluar el efecto de la rigidez aórtica sobre la IMS los mejores modelos explicativos incluyeron la edad, el tratamiento con IECA/ARAII, la PCR_{us} y el tiempo de evolución de la DM. Cada incremento de 1 unidad del valor del índice de rigidez aórtico y cada disminución unitaria de la velocidad de la onda S con DTI multiplican el riesgo de IMS por 1,28 en el modelo ajustado. Este resultado es relevante si tenemos en cuenta que estudiamos una población de pacientes con DM tipo 2 que ya muestran un mayor grado de rigidez arterial como queda reflejado en la comparación con el grupo control.

5. RELACIÓN DE RIGIDEZ AÓRTICA Y FUNCIÓN DIASTÓLICA EN LA DIABETES MELLITUS

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo se ha asociado con la diabetes mellitus por las modificaciones en la composición

miocárdica y la disfunción microvascular, que refleja la afectación de la reserva coronaria. Las alteraciones de la función diastólica del VI se detectan prematuramente antes de la aparición de la microangiopatía diabética, y de manera independiente a la presencia de hipertensión arterial¹⁴⁹. En nuestra muestra, al comparar con un grupo control de individuos de la misma edad pero sin diabetes, encontramos datos sugerentes de mayor grado de relajación anormal e índice E/E' mayor de 8. Si bien es cierto, que la proporción de disfunción diastólica en ambos grupos fue baja y de grado ligero, y la hipertensión arterial en los diabéticos fue mayor que en el grupo control. Se comparó los parámetros de rigidez en el grupo con DD con respecto a los diabéticos con función diastólica normal. Los parámetros del DTI aórtico, velocidad sistólica S, velocidad diastólica temprana E y tiempo diastólico, fueron menores en los pacientes diabéticos con DD. Probablemente, las diferencias encontradas se limitaron al estudio con DTI por la baja proporción de disfunción diastólica de nuestra muestra (20 de 186 pacientes, 10,8%). Este hallazgo va acorde con algunos investigadores que han cuestionado que la prevalencia de la DD en la DM tipo 2 no es tan frecuente como se estimaba¹⁵⁰. Por otro lado, una explicación a esta baja prevalencia de DD puede deberse a que cerca de la mitad de nuestros pacientes superaban los

60 años de edad, a partir de la cual el patrón mitral $E < A$, sin otro dato añadido (índice $E/E' > 8$, volumen de AI elevado o hipertrofia), se clasificó como normal siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

La rigidez aórtica influye en la estructura y función ventricular izquierda, independientemente de la presión arterial¹⁵¹, y se asocia estrechamente con la DD en pacientes con DM tipo 2 asintomáticos para cardiopatía isquémica⁸⁹, e incluso después de la exclusión de la enfermedad coronaria significativa⁸. La DD en este grupo de pacientes puede explicarse por medio de la rigidez aórtica por los cambios en paralelo en el miocardio y la pared aórtica por efecto directo del depósito de glucósidos y por la sobrecarga ventricular izquierda secundaria¹⁵². En nuestro trabajo, la distensibilidad aórtica, el módulo elástico y la velocidad aórtica diastólica precoz con DTI (E) se correlacionaron de forma moderada con el índice de llenado diastólico del ventrículo izquierdo. Los parámetros del modo M dependientes de la presión arterial se asociaron con el índice E/E' en la IMS y la velocidad aórtica diastólica precoz del DTI lo hizo de la misma manera con el E/E' y el cociente E/A en la muestra total.

Varios estudios han encontrado relación entre la rigidez aórtica y la DD en la DM. Seyfeli et al.⁸⁹, estudiaron 57 pacientes con DM tipo 2 sin cardiopatía isquémica clínica y 25 controles sanos. Observaron una correlación lineal independiente del SAo, la DAo y el IRAo con la onda E mitral, el cociente E/A, el TRIV y la velocidad E' del anillo mitral lateral. La asociación de mayor fuerza fue la de la DAo con la E' lateral, ($r= 0,553$, $p < 0,001$). La reducción de la velocidad E' lateral es un importante parámetro de disfunción diastólica¹⁵³, y es con el que se han encontrado más asociaciones significativas en la literatura disponible. Suh et al.⁹⁷, estudiaron esta relación en una población de 126 pacientes con media de edad de 58 años, 49% de varones y sin hipertensión arterial, ni disfunción sistólica del VI o valvulopatía significativa mediante modo M y DTI aórtico. Encontraron la velocidad E aórtica, como único parámetro del DTI, junto con la distensibilidad y el índice de rigidez alterados en el grupo con disfunción diastólica. La velocidad aórtica diastólica E se correlacionó con parámetros de la función diastólica: E' septal e índice E/E'; así como con la distensibilidad y el índice de rigidez. Tanto el IRAo como la velocidad E y la edad, fueron variables predictoras independientes de disfunción diastólica. Este es un estudio en población general, con baja

presencia de la DM (9,5%) y enfocado en el DTI aórtico, que no expone la relación de los parámetros del modo M con la función diastólica.

La elasticidad de la aorta ascendente se ve afectada en pacientes con cardiopatía isquémica, tal vez porque este segmento de la aorta esta nutrida por las arterias coronarias epicárdicas¹⁴³. Eryol et al.⁸⁸, hallaron una correlación positiva entre la DAo y la onda $E'_{lateral}$ ($r= 0,21$, $p= 0,01$) en pacientes con síntomas sugerentes de cardiopatía isquémica cuya prevalencia de DM fue del 20%.

La principal limitación de estos estudios es el pequeño tamaño muestral con grupos comparativos de alrededor de 50 pacientes, pero a pesar de ello, encuentran asociaciones significativas e independientes.

6. CORRELACIONES DE PARÁMETROS DE RIGIDEZ AÓRTICA Y MEDIDAS INDIRECTAS DE RIGIDEZ ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS

Debido al regreso precoz de la onda reflejada dentro de la sístole cardíaca, la rigidez arterial da lugar a un incremento de la presión de pulso cuya medida se ha asociado con las complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares en la DM tipo 2¹⁵⁴. La presión de pulso es un marcador sustituto de rigidez arterial y es buen predictor de

riesgo de enfermedad coronaria en sujetos diabéticos mayores de 50 años¹⁵⁵.

La presión de pulso aórtica, valorada de forma invasiva con cateterismo izquierdo, presentó una fuerte asociación con el índice de rigidez aórtico determinado por ecocardiografía en la DM, además el IRAo contribuyó significativa e independientemente a la presión de pulso central¹²⁹. No encontramos estudios que relacionaran la rigidez aórtica por ecocardiografía con la PP braquial en la MAPA de 24 horas, pero del anterior trabajo se extrae la idea de que la PP_{puntual} braquial y el cambio de diámetro pulsátil aórtico, conceptos que integran el IRAo, se relacionan con la PP central.

El índice tobillo-brazo es un parámetro de arteriopatía periférica y marcador de rigidez arterial⁸² y enfermedad coronaria⁸³. Se ha relacionado el ITB con la medida de rigidez arterial por VOP⁸², pero no se encuentra en la literatura relación con los parámetros ecocardiográficos.

Elegimos el strain y la velocidad sistólica para evitar la confusión de la presión arterial en la relación de los diferentes métodos de medida de rigidez aórtica y arterial. No encontramos relación de uno u otro parámetro con la PP_{MAPA} ni el ITB. Ambas medidas ecocardiográficas determinan la rigidez con diferente base fisiopatológica y sin tener en

cuenta la presión arterial. El primero evalúa la capacidad de deformación de la aorta entre la diástole y la sístole, y el segundo mide la velocidad de desplazamiento aórtico en la sístole cardíaca, siendo ambos menores cuanto menos distensible es la aorta. La PP consiste en la diferencia de presión que maneja el vaso arterial con cada impulso eyectivo, que aumentará conforme disminuya su capacidad de distensión o amortiguación en cada latido. El ITB se basa también en la relación de la presión arterial de los miembros inferiores con respecto a la de los miembros superiores y su reducción indica rigidez arterial aumentada.

En nuestra población, la PP_{MAPA} y el ITB no fueron diferentes entre los diabéticos con y sin isquemia silente y además los valores medios se encontraban en límites normales. En estudios previos, algunos autores discontinuaban la medicación antihipertensiva hasta cuatro semanas antes del estudio ecocardiográfico de rigidez⁸, por lo que el nivel de rigidez aórtica y arterial observado en nuestra muestra posiblemente pueda haber sido infraestimado debido al efecto de la medicación y esto pudo haber influido en la falta de correlación entre estas medidas.

Pero los parámetros de rigidez aórtica del modo M derivados del strain y la velocidad sistólica aórtica se encontraban claramente alterados, a pesar del tratamiento antihipertensivo, por lo que pueden medir

precozmente la rigidez aórtica cuando a nivel periférico la PP braquial de la MAPA y el ITB son aún normales.

Comprobamos, también, la relación de los parámetros aórticos medidos por modo M y DTI entre sí. Encontramos una correlación significativa de la velocidad E con la distensibilidad en la IMS. Esto apoya que las variaciones de la velocidad aórtica en el DTI se deben a la rigidez aórtica y no al movimiento eyectivo de la sístole cardíaca.

En otros estudios se han descrito también correlaciones de los parámetros de rigidez con la velocidad diastólica temprana E. Eryol et al.⁸⁸, encontraron una correlación positiva entre la distensibilidad y las velocidades sistólica y diastólica temprana E, y negativa entre la velocidad S y el índice de rigidez aórtico en pacientes con enfermedad coronaria con presencia relevante de DM. Gungor et al.⁹³, hallaron correlación de la velocidad E con la distensibilidad aórtica, el índice de rigidez y el módulo elástico en pacientes con enfermedad coronaria, y Suh et al.⁹⁷, hallaron asociación con la distensibilidad y el índice de rigidez aórtico en pacientes sin hipertensión arterial ni cardiopatía estructural o isquémica. Estos dos últimos estudios tuvieron menor representación de la DM.

No hubo correlación entre el resto de parámetros. Esto puede deberse al número de pacientes en el grupo con isquemia miocárdica silente.

7. CORRELACIONES DE VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS CON RIGIDEZ AÓRTICA EN LA DIABETES MELLITUS Y LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE

Aunque el mecanismo por el cual la diabetes mellitus tipo 2 conduce a un aumento de la rigidez aórtica no está claro, una posible explicación es el acúmulo de productos finales de la glicosilación avanzada (PGA) en la pared del vaso. Derivan de la glicación no enzimática y la oxidación de proteínas y lípidos, y se unen a los receptores celulares del endotelio y la capa media alterando su función e iniciando una cascada de acontecimientos que dirige a las complicaciones de la DM, tanto a la microangiopatía como a la macroangiopatía diabéticas¹⁵⁶.

La hiperglucemia crónica, representada por la HbA1c elevada, confiere efecto memoria a largo plazo en la pared arterial aumentando el daño vascular mediado por la glicación no enzimática de aminoácidos de

las proteínas tisulares, y consecuentemente la rigidez aórtica¹⁵⁷. Un estudio crucial demostró que el estricto control glucémico tras 6 años de tratamiento intensivo, disminuía el grosor de la íntima-media carotídea y podría prevenir la formación de PGA¹⁵⁸. En nuestros resultados, se observó asociación del aumento de la HbA1c con la disminución de la distensibilidad aórtica en la DM como en estudios previos^{36,129}.

En el caso de la hiperglucemia aguda, estudios sobre rigidez arterial periférica en individuos sanos¹⁵⁹ encontraron que no era responsable de los cambios en la distensibilidad arterial. Pero no es el caso de los diabéticos en los que la hiperglucemia aguda sí aumenta los parámetros de rigidez y altera la microcirculación coronaria indicando que la resistencia a la insulina determina la respuesta vascular a la hiperglucemia¹⁶⁰. Los parámetros derivados del modo M en la muestra total y el módulo elástico en el grupo de IMS, se correlacionaron con la concentración de glucosa en ayunas. Este hallazgo va acorde con otras publicaciones que sugieren una fuerte asociación entre la glucosa en sangre y la rigidez arterial¹²¹.

Una acción similar a la de la hiperglucemia crónica se le atribuye a la homocisteína, que conduce al aumento del estrés oxidativo, la disfunción de las células endoteliales^{161,162} y en consecuencia a la

alteración de la elasticidad de la pared aórtica. Por otro lado, la homocisteína es un factor de riesgo independiente de microangiopatía diabética^{163,164}, enfermedad cardiovascular¹⁶⁵ y coronaria¹⁶⁶, en particular. En el amplio estudio Hoorn, de 2484 pacientes, Hoogeveen et al.¹⁶⁷ observaron que la hiperhomocisteinemia ($>14 \mu\text{mol/l}$) se asociaba a una mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas en los diabéticos que en los no diabéticos. Además, algunos investigadores han informado de la asociación de la homocisteinemia con diferentes índices de rigidez arterial como la PP y la VOP¹⁶⁸. Las principales hipótesis se centran en que la homocisteína desempeña un papel importante en la remodelación de la pared arterial que conduce al daño vascular mediante el estrés oxidativo. En nuestra población de estudio no hubo diferencias en la concentración de homocisteína según la presencia de IMS, y los valores medios de ambos grupos se encontraron por debajo de ese punto de corte, pero los parámetros de rigidez se correlacionaron de forma significativa con la homocisteinemia en la población total y con más fuerza en la IMS.

El tiempo de evolución de la DM y la edad juegan un papel importante en los cambios estructurales de la aorta. Ambos se han relacionado con la rigidez aórtica en varios estudios^{36,89,96} y con diferentes parámetros, el más repetido es la distensibilidad aórtica. En nuestro caso,

la edad se relacionó con la rigidez aórtica en la diabetes, siendo esta relación más intensa en el grupo con IMS. Por otra parte, la duración de la DM se asoció también con la rigidez en la DM, y con la IMS a través de la velocidad diastólica aórtica E.

Las alteraciones del perfil lipídico y especialmente la hipercolesterolemia, también se han vinculado con los parámetros de rigidez aórtica en la literatura disponible^{89,129}. De igual manera, en nuestra muestra se relacionaron con el nivel de triglicéridos, del cLDL, y especialmente, en los diabéticos con IMS los parámetros derivados del modo M lo hicieron de forma conjunta con el colesterol total y el c-no-HDL. La suma del colesterol unido a las lipoproteínas de baja y muy baja densidad y sus remanentes, o lo que es lo mismo, el colesterol no HDL, es la medida más precisa del colesterol aterogénico. Presenta una capacidad predictiva del riesgo cardiovascular superior al del cLDL y semejante al de la apoproteína B^{169,170}.

Es importante señalar, que al analizar las correlaciones en ambos grupos con y sin IMS, la edad, la homocisteína, el colesterol total, el c-no-HDL, el cHDL, los triglicéridos, el aclaramiento de creatinina, y el cociente albúmina/creatinina sólo se correlacionaron con los parámetros de rigidez aórtica en el grupo con IMS, probablemente por ser factores de

riesgo cardiovascular y coronario además de ser elementos constituyentes de rigidez arterial.

En resumen, en los estudios revisados no hay una correlación definida de un determinado parámetro de rigidez con una variable analítica en concreto, pero sí existe un patrón coherente de asociación con las variables temporales, como la edad y la duración de la diabetes, y los marcadores de disfunción endotelial como la homocisteinemia, y los bioquímicos de control glucémico y lipídico. Así, el aumento de la rigidez aórtica en la diabetes mellitus y su relación con la isquemia miocárdica silente, puede ser un efecto acumulativo y desfavorable de estos factores metabólicamente activos. Sea cual sea el mecanismo por el que la rigidez aórtica está aumentada en la DM, una de las evidencias de esta tesis es que la rigidez aórtica se incrementa más, cuando está presente la isquemia miocárdica silente en la diabetes mellitus.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Aunque los modelos estadísticos mostraron un buen ajuste con los datos, el número de pacientes con IMS limita la capacidad para asignar puntos de corte o seleccionar un parámetro óptimo.

- Los estudios ecocardiográficos se realizaron sin discontinuar la medicación antihipertensiva. Pero esta situación ocurrió en ambos grupos de estudio y el tratamiento fue tenido en cuenta en el ajuste del análisis multivariante.
- No se estudió la aorta a otros niveles, aunque el proceso de la rigidez aórtica en la DM afecta principalmente a las arterias centrales y de ahí progresa proporcionalmente al árbol periférico¹⁰¹.
- La baja proporción de disfunción diastólica en nuestra muestra, siguiendo el algoritmo diagnóstico de guías de práctica clínica¹¹⁷, pudo plantear dificultades para encontrar correlaciones significativas con las medidas de rigidez aórtica.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

De esta tesis se extraen dos cuestiones importantes: 1) existe una asociación relevante de la rigidez aórtica y la isquemia miocárdica en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos para cardiopatía isquémica, 2) la rigidez aórtica es capaz de diagnosticar la IMS y predecirla de manera independiente a la edad, factores de riesgo y medicación del paciente diabético.

De este estudio se deriva la pregunta de si sería una prueba válida de cribado de IMS en la DM. Es una prueba de fácil acceso, reproducible y exenta de riesgo para el paciente, que podría estar en un primer escalón de un algoritmo diagnóstico de IMS, previa a un test de isquemia, en una población seleccionada diabética de moderado-alto riesgo cardiovascular. El perfil de diabéticos tipo 2 a los que iría dirigida esta prueba de acuerdo con las características que han demostrado relacionarse con un riesgo cardiovascular elevado en la literatura, sería paciente mayor de 60 años, con más de 10 años de evolución de la DM^{45,133}, aterosclerosis en otros territorios vasculares, incluyendo un ITB patológico⁵³, presencia de microangiopatía diabética^{55,56,59} y medidas indirectas de rigidez arterial⁶⁴ como el ITB⁸² o la PP¹⁵⁵ patológicos.

Son necesarios más estudios controlados, con tamaño muestral mayor que confirmen nuestros resultados y puedan dar respuesta a lo que se plantea.

Por otro lado, la rigidez aórtica se relaciona con la función diastólica en la DM y puede ser un componente más en el desarrollo de la disfunción diastólica. Los parámetros ecocardiográficos, principalmente la velocidad aórtica E que expresa cómo se relaja la aorta, puede señalar cómo se relaja el ventrículo izquierdo y apoyar el diagnóstico de DD. Son

de interés nuevos estudios que valoren la precocidad de esta alteración y pudieran adelantar el diagnóstico de disfunción diastólica en la DM.

CONCLUSIONES

- 1) El aumento de la rigidez aórtica determinada mediante ecocardiografía se asoció con la isquemia miocárdica silente en varones diabéticos tipo 2 sin cardiopatía isquémica previa.
- 2) La prevalencia de la isquemia miocárdica silente en nuestra población de diabéticos tipo 2 alcanzó el 14,52%. Estos pacientes fueron de mayor edad y presión de pulso en la toma puntual con esfigmomanómetro y presentaron una tendencia a mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2.
- 3) Los diabéticos con isquemia miocárdica silente tuvieron menor strain o deformación, menor distensibilidad y menor velocidad sistólica aórtica, así como, mayor módulo elástico y mayor índice de rigidez aórtico. La velocidad sistólica aórtica fue el único parámetro del DTI alterado en la isquemia miocárdica silente.
- 4) Los parámetros de rigidez aórtica derivados del modo M en conjunto mostraron una buena capacidad diagnóstica de isquemia miocárdica silente que fue análoga entre sí y superior a la obtenida con DTI. La velocidad sistólica aórtica fue el único parámetro del DTI capaz de discriminar isquemia miocárdica silente.
- 5) El aumento del índice de rigidez y la reducción de la velocidad sistólica aórtica fueron predictores independientes de riesgo de

presentar isquemia miocárdica silente en la diabetes tipo 2. Otros predictores independientes fueron la edad, el tiempo de duración de la diabetes, y el tratamiento con IECA/ARAII, que se mostró protector.

- 6) La rigidez aórtica aumentada se relacionó con la función diastólica en diabetes mellitus tipo 2. La velocidad diastólica temprana aórtica E, la distensibilidad y el módulo elástico pueden ser herramientas útiles para evaluar la función diastólica en diabetes mellitus tipo 2.
- 7) El strain y la velocidad sistólica aórtica no se correlacionaron con las medidas indirectas de rigidez arterial: presión de pulso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial e índice tobillo-brazo.

Con lo cual, aportamos un método de estudio de la aorta torácica ascendente de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se ha demostrado útil y fiable en el análisis de la rigidez aórtica y que se asocia de manera independiente con la presencia de isquemia miocárdica silente en estos pacientes.

*REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047–1053.
2. Catalá Bauset M, Girbés Borrás J. *Estudio Valencia: investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico en la Comunitat Valenciana 2006-2010*. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2010.
3. Sliem H, Nasr G. Aortic stiffness in prediabetic adults: relationship to insulin resistance. *J Clin Med Res*. 2010; 2(2): 62–67.
4. Izzo JL. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19(4): 341–352.
5. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, et al. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(14): 1511–1522.
6. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness. *Diabetes Metab*. 2008; 34(Suppl 1): S21–S26.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37(5): 1236–1241.
8. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, et al. Relation between aortic stiffness

- and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart*. 2004; 90(1): 37–43.
9. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM. *Snapshots of hemodynamics*. 2nd ed. New York, United States: Springer-Verlag New York Inc., 2010.
 10. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput*. 2009; 47(2): 131–141.
 11. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21): 2588–2605.
 12. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(4): 554–566.
 13. Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293(1): H1–H7.
 14. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C, et al. *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. 6th ed. Hodder Arnold, 2011.
 15. Sharman JE, Davies JE, Jenkins C, et al. Augmentation index, left

- ventricular contractility, and wave reflection. *Hypertension*. 2009; 54(5): 1099–1105.
16. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(1): 1–13.
 17. Shim CY. Arterial-cardiac interaction: the concept and implications. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 19(2): 62–66.
 18. Whitlock MC, Hundley WG. Noninvasive imaging of flow and vascular function in disease of the aorta. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(9): 1094–1106.
 19. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2005; 45(4): 652–658.
 20. Gasser TC, Ogden RW, Holzapfel GA. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *J R Soc Interface*. 2006; 3(6): 15–35.
 21. Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, et al. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec*. 2000; 258(1): 1–14.
 22. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on

- arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107(22): 2864–2869.
23. Selvin E, Najjar SS, Cornish TC, et al. A comprehensive histopathological evaluation of vascular medial fibrosis: insights into the pathophysiology of arterial stiffening. *Atherosclerosis*. 2010; 208(1): 69–74.
 24. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. .
 25. Fortier C, Agharazii M. Arterial stiffness gradient. *Pulse*. 2015; 3(3–4): 159–166.
 26. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, et al. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012; 82(10): 388–400.
 27. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002; 15(5): 426–444.
 28. Ikonomidis I, Makavos G, Lekakis J. Arterial stiffness and coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2015; 30(4): 422–431.
 29. Chue CD, Townend JN, Steeds RP, et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart*. 2010; 96(11): 817–823.

30. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003; 34(5): 1203–1206.
31. Skurnick JH, Aladjem M, Aviv A. Sex differences in pulse pressure trends with age are cross-cultural. *Hypertension*. 2010; 55(1): 40–47.
32. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin*. 2012; 8(1): 143–164.
33. Cameron JD, Cruickshank JK. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34(7): 677–682.
34. Lee JMS, Shirodaria C, Jackson CE, et al. Multi-modal magnetic resonance imaging quantifies atherosclerosis and vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007; 4(1): 44–48.
35. Van der Meer RW, Diamant M, Westenberg JJM, et al. Magnetic resonance assessment of aortic pulse wave velocity, aortic distensibility, and cardiac function in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007; 9(4): 645–651.

36. Mahfouz Badran H, Elnoamany M. Impact of type 2 diabetes mellitus on aortic elastic properties in normotensive diabetes: Doppler tissue imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19(12): 1471–1481.
37. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013; 34(39): 3035–3087.
38. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44 Suppl 2(October): S14–S21.
39. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(5): 946–953.
40. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Type 2 diabetes as a ‘coronary heart disease equivalent’: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005; 28(12): 2901–2907.
41. National Heart Lung and Blood Institute. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on

- detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143–3421.
42. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, et al. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the reduction of atherothrombosis for continued health [REACH] registry). *Am J Cardiol*. 2010; 105(5): 667–671.
43. Hernandez-Mijares A, Rocha M, Rovira-Llopis S, et al. Human leukocyte/endothelial cell interactions and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic patients and their association with silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2013; 36(6): 1695–1702.
44. Bacci S, Vilella M, Vilella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147(5): 649–654.
45. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, et al. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*. 1999; 22(9): 1396–400.

46. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*. 2002; 105(1): 32–40.
47. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(1): 43–49.
48. Arenja N, Mueller C, Ehl NF, et al. Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction. *Am J Med*. 2013; 126(6): 515–522.
49. Cosson E, Attali J, Valensi P. Markers for silent myocardial ischemia in diabetes. Are they helpful? *Diabetes Metab*. 2005; 31(2): 205–213.
50. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968; 65(4): 281–393.
51. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, et al. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*.

- 2011; 34(9): 2101–2107.
52. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, et al. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetic patients. *Intern Emerg Med.* 2012; 7(3): 257–266.
 53. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation.* 2006; 114(7): 688–699.
 54. Reinhard H, Hansen PR, Persson F, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with micro/macroalbuminuria. *Diabetologia.* 2009; 52(S1): S471.
 55. Rutter MK, Wahid ST, McComb JM, et al. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(1): 56–61.
 56. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care.* 2001; 24(2): 339–343.
 57. Alhayali JMT, Alnuemi AA. Autonomic neuropathy and silent myocardial ischemia in type II diabetic patients. *Middle East J*

- Emerg Med.* 2006; 6(1): 25–31.
58. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care.* 2004; 27(8): 1954–1961.
59. Hernández C, Candell-Riera J, Ciudin A, et al. Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10(1): 9.
60. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, et al. The report of male gender and retinopathy status improves the current consensus guidelines for the screening of myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(6): 557–565.
61. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002; 162(15): 1737–1745.
62. Chaowalit N, Arruda AL, McCully RB, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes mellitus: enhanced prognostic prediction using a simple risk score. *J Am Coll Cardiol.*

- 2006; 47(5): 1029–1036.
63. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004; 109(2): 184–189.
64. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106(16): 2085–2090.
65. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, et al. Augmentation of central arterial pressure as a marker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 59(2): 153–161.
66. Hatsuda S, Shoji T, Shinohara K, et al. Regional arterial stiffness associated with ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13(2): 114–121.
67. Erikssen J. Prognostic importance of silent ischemia during long-term follow-up of patients with coronary artery disease. A short review based on own experience and current literature. *Herz*. 1987; 12(6): 359–368.
68. Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients:

- influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care*. 2005; 28(11): 2722–2727.
69. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy. Evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(8): 1548–1551.
70. Srinivasan M, Herrero P, McGill JB, et al. The effects of plasma insulin and glucose on myocardial blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1): 42–48.
71. Boutouyrie P, Briet M, Collin C, et al. Assessment of pulse wave velocity. *Artery Res*. 2009; 3(1): 3–8.
72. Safar ME. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk. En: Safar ME, Frohlich ED (eds). *Advances in Cardiology*. 1st ed. Basel: S. Karger AG., 2007, pp. 1–18.
73. Bjällmark A, Lind B, Peolsson M, et al. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11(7): 630–636.
74. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(4): 975–984.

75. Safar ME, Nilsson PM, Blacher J, et al. Pulse pressure, arterial stiffness, and end-organ damage. *Curr Hypertens Rep.* 2012; 14(4): 339–344.
76. Zhao L, Song Y, Dong P, et al. Brachial pulse pressure and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Clin Hypertens.* 2014; 16(9): 678–685.
77. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, et al. Pulse pressure and coronary mortality in elderly men and women from general population. *J Hum Hypertens.* 2002; 16(9): 611–620.
78. Millar JA, Lever AF. Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. *Hypertension.* 2000; 36(5): 907–911.
79. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart study. *Circulation.* 2001; 103(9): 1245–1249.
80. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 126(24):

- 2890–2909.
81. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, et al. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41(1): 110–116.
 82. Rabkin SW, Chan SH, Sweeney C. Ankle-brachial index as an indicator of arterial stiffness in patients without peripheral artery disease. *Angiology.* 2012; 63(2): 150–154.
 83. Davis TME, Fortun P, Mulder J, et al. Silent myocardial infarction and its prognosis in a community-based cohort of type 2 diabetic patients: the Fremantle Diabetes study. *Diabetologia.* 2004; 47(3): 395–399.
 84. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J.* 2006; 27(21): 2580–2587.
 85. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, et al. Associations of borderline and low normal ankle-brachial index values with functional decline at 5-year follow-up. The WALCS (Walking and Leg Circulation Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(12): 1056–

- 1062.
86. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc.* 2008; 300(2): 197–208.
 87. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1990; 11(11): 990–996.
 88. Eryol NK, Topsakal R, Cicek Y, et al. Color Doppler tissue imaging in assessing the elastic properties of the aorta and in predicting coronary artery disease. *Jpn Heart J.* 2002; 43(3): 219–230.
 89. Seyfeli E, Duru M, Saglam H, et al. Association of left ventricular diastolic function abnormalities with aortic elastic properties in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. A tissue Doppler echocardiographic study. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(9): 1358–1365.
 90. Gosling RG, Budge MM. Terminology for describing the elastic behavior of arteries. *Hypertension.* 2003; 41(6): 1180–1182.

91. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, et al. Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relation. *Clin Cardiol.* 2008; 31(7): 304–309.
92. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 2000; 21(21): 390–396.
93. Gungor B, Yilmaz H, Ekmekci A, et al. Aortic stiffness is increased in patients with premature coronary artery disease: a tissue Doppler imaging study. *J Cardiol.* 2014; 63(3): 223–229.
94. Claridge MW, Bate GR, Dineley JA, et al. A reproducibility study of a TDI-based method to calculate indices of arterial stiffness. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34(2): 215–220.
95. Vitarelli A, Giordano M, Germanò G, et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. *Heart.* 2010; 96: 1469–1474.
96. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP, et al. Usefulness of colour tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in type 1 diabetic patients. *Diabet Med.* 2006; 23(11): 1201–1206.

97. Suh SY, Kim EJ, Choi CU, et al. Aortic upper wall tissue Doppler image velocity: relation to aortic elasticity and left ventricular diastolic function. *Echocardiography*. 2009; 26(9): 1069–1074.
98. Bijmens B, Rudenick P, Evangelista A. Assessing aortic strain and stiffness: don't forget the physics and engineering. *Heart*. 2011; 97(4): 339–339.
99. Mitchell GF. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24(1): 1–7.
100. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, et al. Does coronary atherosclerosis deserve to be diagnosed early in diabetic patients? the DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(6): 407–413.
101. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52(2): 448–452.
102. Kim H-L, Kim M-A, Shim W, et al. Sex difference in the association between brachial pulse pressure and coronary artery disease: the Korean women's chest pain registry (KoROSE). *J Clin Hypertens*. 2017; 19(1): 38–44.
103. Oberoi S, Schoepf UJ, Meyer M, et al. Progression of arterial

- stiffness and coronary atherosclerosis: longitudinal evaluation by cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(4): 798–804.
104. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care.* 2015; 38(1): S1–S93.
105. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013; 34(28): 2159–2219.
106. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18(6): 499–502.
107. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16(1): 31–41.
108. Asmar R, Vol S, Brisac AM, et al. Reference values for clinic pulse pressure in a nonselected population. *Am J Hypertens.* 2001; 14(5 I): 415–418.
109. Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Pulse pressure: a predictor of cardiovascular mortality among young normotensive subjects. *Blood Press.* 2000; 9(5): 260–266.
110. Arós F, Boraita A, Alegría E, et al. Guías de práctica clínica de la

- Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Rev Española Cardiol.* 2000; 53(8): 1063–1094.
111. Ortega A, Moreno R, Alonso-Farto JC, et al. Meaning of clinical and electrical positivity in the myocardial perfusion scintigraphy during the administration of dipyridamole. *Rev española Med Nucl.* 2001; 20(1): 4–10.
112. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 8(12): 1440–1463.
113. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57(6): 450–458.
114. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(2): 107–133.
115. Domínguez E, Cortell A, Santas E. Evaluación de la función ventricular diastólica. En: Chorro Gascó FJ (ed). *Ecocardiografía-*

- Doppler*. . Valencia: Universitat de València, 2011, pp. 127–168.
116. Otto CM. Assessment of diastolic function by echocardiography. En: *The practice of clinical echocardiography*. 4th. Elsevier/Saunders, 2012, p. 942.
117. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4): 277–314.
118. Doménech JM, Granero R. *Macro !NSize for SPSS Statistics. Sample size and power: comparisons and estimations for independent proportions, means, correlations, risks and rates. [computer program]. V' !VERSION ' , Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona.*<http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.
119. Vríz O, Driussi C, Bettio M, et al. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2013; 112(8): 1224–1229.
120. Braverman A, Thompson R, Sánchez L. Diseases of the aorta. En: Bonow R, Mann D, Zipes D, et al. (eds). *Braunwald's Heart Disease*. 9th. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012, pp. 1309–

- 1337.
121. Salomaa V, Riley W, Kark JD, et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. *Circulation*. 1995; 91(5): 1432–1443.
 122. Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: clinical therapeutic update. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(3): 545–554.
 123. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13): 1318–1327.
 124. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69(3): 89–95.
 125. Pedro-Botet J, Benaiges D, Pedragosa À. Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2012; 24(6): 299–305.
 126. Grupo de Trabajo de la GPC sobre Diabetes tipo 2. Epidemiología y repercusiones sanitarias de la diabetes mellitus tipo 2. En: Plan Nacional para el SNS del MSC (ed). *Guía de práctica clínica sobre*

- diabetes tipo 2*. . Madrid, 2008, pp. 35–37.
127. Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, de Álvaro-Moreno F, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus y la nefropatía diabética. Repercusiones sociales de la pandemia. *Nefro Plus*. 2008; 1(1): 8–15.
 128. C. Suárez, Lozano F, Bellmunt S, et al. Epidemiología y pronóstico de la isquemia arterial crónica de los miembros inferiores. En: *Documento de consenso multidisciplinar en torno a la enfermedad arterial periférica*. 1ª. Madrid: Luzán 5, S.A., 2012, pp. 11–46.
 129. Zapolski T, Wysokiński A. Left atrium volume index is influenced by aortic stiffness and central pulse pressure in type 2 diabetes mellitus patients: a hemodynamic and echocardiographic study. *Med Sci Monit*. 2013; 19: 153–164.
 130. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(1): 65–71.
 131. Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, et al. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J*. 2004; 147(5): 890–896.
 132. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic

- relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004; 25(7): 543–550.
133. Kim MK, Baek KH, Song KH, et al. Exercise treadmill test in detecting asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2011; 35(1): 34–40.
134. Gazzaruso C, Garzaniti A, Giordanetti S, et al. Assessment of asymptomatic coronary artery disease in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients: a role for lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) polymorphism. *Diabetes Care.* 2002; 25(8): 1418–1424.
135. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, et al. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension.* 2010; 55(2): 319–326.
136. Oishi Y, Miyoshi H, Mizuguchi Y, et al. Aortic stiffness is strikingly increased with age ≥ 50 years in clinically normal individuals and preclinical patients with cardiovascular risk factors: assessment by the new technique of 2D strain echocardiography. *J Cardiol.* 2011; 57(3): 354–359.
137. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as

- evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc drugs*. 2001; 1(5): 387–397.
138. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; 113(9): 1213–1225.
139. Shige H, Dart A, Nestel P. Simvastatin improves arterial compliance in the lower limb but not in the aorta. *Atherosclerosis*. 2001; 155(1): 245–250.
140. Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, et al. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(1): 22–27.
141. Johansen NB, Charles M, Vistisen D, et al. Effect of intensive multifactorial treatment compared with routine care on aortic stiffness and central blood pressure among individuals with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care*. 2012; 35(11): 2207–2214.
142. Schram MT, Kostense PJ, Van Dijk RA, et al. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J*

- Hypertens.* 2002; 20(9): 1743–1751.
143. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1987; 59(15): 1300–1304.
 144. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2011; 123(5): 551–565.
 145. Moret M, Moulin P. Screening of silent myocardial ischemia in diabetic patients: practical details and issues. *Press medicale.* 2011; 40(6): 625–633.
 146. Bauters C, Lemesle G. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16(1): 90–101.
 147. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301(15): 1547–1555.
 148. Faglia E, Favales F, Calia P, et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown

- asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care*. 2002; 25(11): 2032–2036.
149. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, et al. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001; 87(3): 320–323.
150. Cosson S, Kevorkian JP, Virally ML, et al. No evidence for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive type 2 diabetic patients: a case-control study with new echocardiographic techniques. *Diabetes Metab*. 2007; 33(1): 61–67.
151. Lartaud-Idjouadiene I, Lompré AM, Kieffer P, et al. Cardiac consequences of prolonged exposure to an isolated increase in aortic stiffness. *Hypertension*. 1999; 34(1): 63–69.
152. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J*. 1999; 138(3): S220–S224.
153. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left

- ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(2): 474–480.
154. Knudsen ST, Poulsen PL, Hansen KW, et al. Pulse pressure and diurnal blood pressure variation: association with micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2002; 15(3): 244–250.
155. Cockcroft JR, Wilkinson IB, Evans M, et al. Pulse pressure predicts cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 2005; 18(11): 1463–1467.
156. Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia.* 2001; 44(2): 129–146.
157. Llauradó G, Ceperuelo-Mallafre V, Vilardell C, et al. Advanced glycation end products are associated with arterial stiffness in type 1 diabetes. *J Endocrinol.* 2014; 221(3): 405–413.
158. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima–media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2003; 348(23): 2294–2303.
159. Lambert J, Smulders RA, Aarsen M, et al. The acute effect of hyperglycaemia on vessel wall properties. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997; 57(5): 409–414.

160. Ikonomidis I, Lambadiari V, Pavlidis G, et al. Insulin resistance and acute glucose changes determine arterial elastic properties and coronary flow reserve in dysglycaemic and first-degree relatives of diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2015; 241(2): 455–462.
161. Rigla M, Pérez A, De Leiva A. Disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación e hiperhomocisteinemia en la diabetes mellitus. *Cardiovasc Risk Factors*. 2001; 10(5): 296–302.
162. Huijberts MSP, Becker A, Stehouwer CDA. Homocysteine and vascular disease in diabetes: a double hit? *Clin Chem Lab Med*. 2005; 43(10): 993–1000.
163. Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, et al. Homocysteine and diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2008; 31(1): 50–56.
164. González R, Pedro T, Martínez-Hervás S, et al. Plasma homocysteine levels are independently associated with the severity of peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2012; 17(2): 191–196.
165. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015; 14: 6.
166. Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease.

- Indian J Clin Biochem.* 2014; 29(3): 339–344.
167. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn study. *Circulation.* 2000; 101(13): 1506–1511.
168. Zhang S, Bai YY, Luo LM, et al. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly : a community-based study. *J Geriatr Cardiol.* 2014; 11(11): 32–38.
169. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA.* 2012; 307(12): 1302–1309.
170. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, et al. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clínica e Investig en Arterioscler.* 2016; 28(6): 265–270.

APÉNDICE
DOCUMENTAL

ANEXO I. Autorización del comité ético y de investigaciones científicas

CARTA DE SOLICITUD DE ENMIENDA

Att. Dr. D. Vicente Valentín Segura
Presidente del CEIC
Hospital Universitario Dr. Peset

Valencia a 2 de Octubre de 2009

Estimado Dr. D. Vicente Valentín Segura:

Yo, Dr. D. Antonio Hernández Mijares, como investigador principal, solicito acepten esta enmienda que se presenta con motivo de añadir al proyecto de investigación con título "Relación entre Disfunción eréctil, Cardiopatía isquémica silente y Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus" (DECIS), aceptado con número de referencia en el C.E.I.C.: 58/04, la realización de una ecocardiografía-doppler transtorácica para estudio de parámetros de rigidez arterial y disfunción diastólica de ventrículo izquierdo.

Atentamente,



Fdo.: Dr. D. Antonio Hernández Mijares

Figura 37. Carta de solicitud de enmienda a proyecto de investigación.

 <p>GENERALITAT VALENCIANA <small>CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSITARIA I SALUT PUBLICA</small></p>	 <p>DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA DOCTOR PESET</p>
<p>A/A.: Dr. Antonio Hernández Mijares</p>	
<p>D. Vicent Valentín, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.</p>	
<p>CERTIFICA:</p>	
<p>Que este comité en su reunión celebrada el día 29 de Octubre de 2009 ha evaluado y ha aprobado la enmienda relevante para la realización de una ecocardiografía-doppler transtorácica para estudio de parámetros de rigidez arterial y disfunción diastólica de ventrículo izquierdo del estudio titulado: Relación de la disfunción eréctil con la cardiopatía isquémica silente y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Enmienda al proyecto de investigación (DECIS). Tesis doctoral Código Ceic: 58/04</p>	
<p>Valencia 29 de Octubre de 2009</p>	
	
<p>Fdo.: Dr. Vicent Valentín</p>	
<p><small>Avda. Gaspar Aguiló, n. 90 - 46017 València - Tel (+34) 961 622 300 - Fax (+34) 961 622 501</small></p>	

Figura 38. Aprobación de enmienda a proyecto de investigación de Tesis Doctoral.

ANEXO II. Documento de información para el paciente y consentimiento informado.

La enfermedad aterosclerótica es una afectación progresiva y difusa de las grandes y pequeñas arterias. Consiste en el depósito de colesterol en la pared arterial y la consecuente reacción inflamatoria de la misma que provoca el estrechamiento progresivo de la luz arterial y la reducción del flujo sanguíneo en los tejidos distales, con la aparición de signos y síntomas diferentes en función del órgano afectado. Por otra parte la diabetes mellitus (DM) provoca alteraciones en las cualidades elásticas de las arterias aumentando la rigidez y disminuyendo su capacidad de adaptación al impulso del latido cardíaco.

Es sabido que la aterosclerosis es más precoz, difusa y de progresión más rápida en los pacientes con diabetes mellitus con respecto a la población no diabética. Con esto, los factores de riesgo cardiovascular conocidos (tabaco, hipertensión, DM y dislipemia) alteran la estructura de las arterias provocando rigidez en las mismas y el establecimiento y progresión de la enfermedad aterosclerótica. La disminución de la elasticidad aórtica es un marcador de enfermedad cardiovascular y un signo precoz de aterosclerosis.

Se ha sugerido que la rigidez de la aorta debería ser estudiada con los diámetros aórticos, medidos con ecocardiografía y en relación con la presión arterial del paciente medida en ese momento con manguito de presión. Siendo éste un método sencillo, rápido y no lesivo para el paciente. La isquemia miocárdica se valora con tests de esfuerzo y/o de imagen, siendo uno de ellos la ergometría en tapiz rodante, para comprobar el comportamiento del corazón al esfuerzo físico monitorizado con un electrocardiograma y la medida de la tensión arterial.

Le proponemos participar en un estudio aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, en el que planteamos la hipótesis principal de que la distensibilidad de la arteria aorta se ve reducida en la diabetes mellitus y que puede ser un predictor de isquemia miocárdica silente en estos pacientes, mediante la realización de un estudio de ecocardiografía transtorácica y una ergometría en tapiz rodante.

- ¿Qué beneficios puede comportar para mí participar en este estudio?
 - El mejor conocimiento del estado de su corazón, que se utilizará en la mejor selección del tratamiento que va a recibir.

- ¿Qué riesgos o efectos secundarios se derivan de mi participación en el estudio?
 - La ecocardiografía no supone un riesgo para usted, es una prueba no dañina que requiere aproximadamente 30 minutos, acostado en una camilla. La prueba de esfuerzo supone realizar un esfuerzo físico que podría realizar en su vida habitual, siendo aquí controlado, monitorizando continuamente sus constantes vitales así como su electrocardiograma. Si tuviera enfermedad coronaria producida por su diabetes, podría experimentar dolor torácico durante la prueba (u otros síntomas atípicos como mareo o palpitaciones). En ese caso el personal está preparado para atenderle y detener la prueba.

En cualquier momento puede renunciar a seguir participando en el mismo firmando la revocación de este consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D.:, mayor de edad, con DNI:.....
habiendo sido informado por el Dr./Dra. del método, objetivo, riesgos, ventajas y fines así como de los beneficios esperables que figuran además en el documento informativo que se me entrega junto a la presente hoja de consentimiento informado, acepto la participación en el estudio denominado “Parámetros ecocardiográficos de rigidez aórtica y su asociación con isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2” y permito la utilización de mis datos clínicos.

DECLARO QUE, estoy satisfecho con la información recibida y soy consciente que puedo revocar esta autorización cuando lo desee.

Fecha:

Firma del médico

Firma del interesado

REVOCACIÓN:

D.:, en calidad de paciente revoco la autorización arriba indicada.

Fecha:

Firma del interesado

ANEXO III. Formulario de recogida de datos.

Nº de orden		Nº Historia Clínica		Grupo	
Fecha de inclusión		Fecha de nacimiento		1: caso; 2: control	
Medidas antropométricas					
Peso	Kg	Talla	m	Índice de masa corporal	Kg/m ²
				Obesidad	<input type="checkbox"/>
Cintura	cm	Cadera	cm	Índice cintura-cadera	
Antecedentes Personales					
Tiempo de DM		años			
Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>		Retinopatía	<input type="checkbox"/>	
Tiempo de HTA		años	Neuropatía	<input type="checkbox"/>	
Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>		Microalbuminuria	<input type="checkbox"/>	
Tabaquismo activo	<input type="checkbox"/>		Insuficiencia Renal	<input type="checkbox"/>	
Tratamiento					
IECA/ARAII	<input type="checkbox"/>		Antidiabético oral	<input type="checkbox"/>	
Antagonista del calcio	<input type="checkbox"/>		Insulina	<input type="checkbox"/>	
Betabloqueante	<input type="checkbox"/>		Antiagregante	<input type="checkbox"/>	
Otro hipotensor	<input type="checkbox"/>		Estatina	<input type="checkbox"/>	

Figura 39. Formulario de recogida de datos. Hoja 1: antecedentes.

Nº de orden	Nº Historia Clínica		Grupo	
			1: caso; 2: control	
Analítica				
Creatinina	mg/dl	Aclaramiento de creatinina	ml/min	
Cociente Alb/Cr_o	mg/g Cr			
Glucemia	mg/dl	HbA1c	%	
Colesterol Total	mg/dl	LDLc	mg/dl	
Triglicéridos	mg/dl	HDLc	mg/dl	
PCR_{ultrasensible}	mg/L	Homocisteinemia	μmol/L	
Medidas indirectas de Rigidez Arterial				
Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial				
PASm	mmHg	PADm	mmHg	PP_{MAPA} mmHg
Índice tobillo-brazo				
Índice tobillo-brazo		ITB patológico	<input type="checkbox"/>	
Protocolo IMS				
Isquemia Miocárdica Silente	<input type="checkbox"/>	Cateterismo	<input type="checkbox"/>	
		Número vasos	<input type="checkbox"/>	

Figura 40. Hoja 2: pruebas complementarias y estudio de IMS.

Nº de orden		Nº Historia Clínica		Grupo	
1: caso; 2: control					
Toma de Tensión Esfigmomanómetro					
PAS	mmHg	PAD	mmHg	PP_{puntual}	mmHg
Medidas anatómicas					
AI	mm	Volumen indexado AI			ml/m ²
SIVd	mm	DTDVI	mm		
PPd	mm	DTSVI	mm		
FEVI	%	Índice de masa de VI			g/m ²
Modo M Aórtico					
AoS	mm	Strain			%
AoD	mm	Distensibilidad			cm ² /dyn/10 ⁶
CDP	mm	Módulo elástico			kPa
		Índice Rigidez			
DTI Aórtico					
Velocidad S	cm/s	Tiempo Sistólico			ms
Velocidad E	cm/s	Tiempo Diastólico			ms
Velocidad A	cm/s				
Función diastólica de VI					
Onda E	cm/s	E' sep	cm/s		
Onda A	cm/s	E' lat	cm/s		
EA		EE'_{promedio}			
TD	ms	IT	cm/s		
TRIV	ms				
Disfunción diastólica	<input type="checkbox"/>	Grado	<input type="checkbox"/>	0 = normal; 1 = ligero; 2 = moderado; 3 = grave	

Figura 41. Hoja 3: estudio ecocardiográfico de rigidez aórtica.

