

Valor predictivo de la presión diferencial del pulso en el diagnóstico de isquemia miocárdica silente en pacientes con diabetes tipo 2

Manuel J. Gómez^a, Ildefonso Roldán^a, José L. Díez^a, Katherine García^b, Darío Sanmiguel^a, Antonio Salvador^a, Adolfo Rincón de Arellano^a y Antonio Hernández-Mijares^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

La isquemia miocárdica silente es más frecuente en diabéticos. La presión arterial diferencial del pulso tiene valor como predictora de riesgo de enfermedad cardiovascular. Estudiamos a 48 varones diabéticos tipo 2 consecutivos sin antecedentes de cardiopatía isquémica. Realizamos medición ambulatoria de la presión arterial y un protocolo de estudio de isquemia miocárdica silente que incluyó: ECG en reposo, ecocardiograma, Holter-ECG-24 h y ergometría convencional y con isótopos radiactivos. Nueve pacientes (19%) presentaron isquemia miocárdica silente. La presión diferencial del pulso mostró buena capacidad discriminadora para determinar la presencia de isquemia silente (área bajo la curva [COR] = 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,71-0,96; $p = 0,002$). El efecto predictor se mantuvo en el modelo de regresión logística ajustado (*odds ratio* [OR] = 1,24; IC del 95%, 1,02-1,49). Estimamos una OR de 8,5 (IC del 95%, 1,7-31,2) por cada incremento de 10 mmHg de la presión diferencial del pulso para el riesgo de presentar isquemia silente. La edad y la presión diferencial del pulso fueron los únicos predictores independientes de isquemia miocárdica silente encontrados en este estudio.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Presión diferencial de pulso. Isquemia miocárdica silente.

Predictive Value of Differential Pulse Pressure in the Diagnosis of Silent Myocardial Ischemia in Patients With Type-2 Diabetes

Silent myocardial ischemia occurs more frequently in diabetics. Differential arterial pulse pressure is a valuable predictor of cardiovascular disease. We studied 48 consecutive male patients with type-2 diabetes and no known history of ischemic heart disease. Ambulatory monitoring of arterial pressure was carried out and the presence of silent myocardial ischemia was studied using a protocol that involved: resting ECG, echocardiography, 24-hour Holter ECG, conventional exercise stress testing, and exercise testing with nuclear scanning. Nine patients (19%) had silent myocardial ischemia. Differential pulse pressure had good discriminative ability in identifying the presence of silent ischemia: the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.83 (95% confidence interval [CI], 0.71-0.96; $P=0.002$). This predictive ability was also observed on adjusted logistic regression modeling (*odds ratio* [OR], 1.24, 95% CI = 1.02-1.49). We found that the OR for the risk of silent ischemia for every 10-mmHg increase in differential pulse pressure was 8.5 (95% CI 1.7-31.2). Age and differential pulse pressure were the only independent predictors of silent myocardial ischemia found in this study.

Key words: Diabetes mellitus. Differential pulse pressure. Silent myocardial ischemia.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de morbimortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Este riesgo cardiovascular aumentado se debe tanto a la propia diabetes como al incremento en la frecuencia de factores de riesgo convencionales¹. La prevalencia de DM2 en España en la población mayor de 30 años oscila entre el 6 y el 10%, y su diagnóstico es desconocido por la mitad de los pacientes².

La isquemia miocárdica silente (IMS) es 2-7 veces más frecuente en pacientes diabéticos³ y su detección

El Dr. Antonio Hernández Mijares declara que el trabajo ha sido realizado parcialmente con la ayuda del proyecto FISS n.º 04/2175.

Correspondencia: Dr. M.J. Gómez Martínez.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: magomar@comv.es

Recibido el 14 de junio de 2006.

Aceptado para su publicación el 31 de enero de 2007.

permite optimizar su tratamiento mediante la adopción de una estrategia en la que se evalúe la extensión de la enfermedad coronaria y sus posibilidades de revascularización^{4,5}. No obstante, en la actualidad no hay consenso respecto al método de cribado que debe recomendarse⁶. Por otra parte, la importancia de la presión arterial (PA) como determinante de riesgo cardiovascular y los beneficios de su tratamiento han sido ampliamente establecidos. De sus distintos componentes, la presión arterial sistólica (PAS) y la presión diferencial del pulso (PDP), definida como diferencia entre la PAS y la presión arterial diastólica (PAD), son los que han demostrado mayor valor como predictores de riesgo de enfermedad cardiovascular en relación con un aumento de la rigidez de la pared arterial⁷.

El objetivo principal de nuestro estudio ha sido evaluar, mediante el análisis de la PA con medición ambulatoria (MAPA) de 24 horas, la utilidad de la PDP para predecir el riesgo de presentar IMS en pacientes con DM2 sin antecedentes de cardiopatía isquémica.

MÉTODOS

Población de estudio

Incluimos a 48 pacientes varones consecutivos con diagnóstico de DM2⁸, sin antecedentes documentados de cardiopatía isquémica y, seleccionados desde una consulta de endocrinología para conocer la relación entre diferentes parámetros y la detección de IMS. Los criterios de exclusión fueron: discapacidad física o alteración en el ECG que imposibilite la realización de ergometría y nefropatía significativa (creatinina plasmática $\geq 1,5$ mg/dl). En concordancia con la declaración de Helsinki, todos los pacientes incluidos fueron informados de los objetivos, riesgos, procedimientos y posibles beneficios del estudio, y dieron su expreso consentimiento.

VARIABLES DE ESTUDIO

Tras realizar una anamnesis detallada y una exploración física, en la que se incluyó el cálculo del índice cintura-cadera, el índice de masa corporal, el índice tobillo-braquial y estudio de fondo de ojo por el oftalmólogo, se realizó MAPA con la obtención de la PAS y la PAD, tanto diurnas como nocturnas, máximas, medias y mínimas. Definimos la PDP como la diferencia entre la PAS y la PAD medias. También se obtuvieron los patrones de variabilidad de PA en función del descenso de la PA nocturna: no *dipper* (0-10%) y, *dipper* (10-20%), *no-dipper* extremo ($> 20\%$) o *riser* si, por el contrario, había ascenso.

A todos los pacientes se les realizó una extracción sanguínea para determinar los siguientes parámetros:

- Perfil lipídico (colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL], colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y triglicéridos).
- Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).
- Insulinemia basal. Se obtuvo el índice HOMA (HOMeostasis Model Assessment) calculado según la siguiente fórmula: $\text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa } (\text{mmol/l}) / 22,5$, y se consideró que había insulinorresistencia cuando era $\geq 3,5$.

Protocolo de cribado de insuficiencia miocárdica silente (fig. 1)

Comenzábamos con la realización de un electrocardiograma (ECG) basal; si se objetivaba la presencia de onda Q de necrosis miocárdica previa (definida por una duración $> 0,04$ s y una profundidad $> 1/3$ del complejo QRS en al menos 2 derivaciones anatómicamente consecutivas), realizábamos una ecocardiografía, y si en ésta se observaban alteraciones segmentarias en la contractilidad concordantes con el ECG, se clasificaba el caso como positivo. De lo contrario, se continuaba con la monitorización Holter del ECG durante 24 h, considerándose positivo el descenso del segmento ST ≥ 1 mV horizontal o de 1,5 mV en caso de ser ascendente durante al menos 1 min del registro en ausencia de síntomas anginosos. Si el resultado era negativo, el paciente realizaba una ergometría con la aplicación del protocolo de Bruce, y el resultado de ésta se obtenía de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología⁹. Ante un resultado negativo, excluíamos el diagnóstico de IMS. Si era no concluyente, se realizaba una prueba de estrés con isótopos radiactivos en la que se utilizaban los criterios de positividad establecidos por la Sociedad Española de Medicina Nuclear¹⁰.

Análisis estadístico

Los datos cuantitativos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), y como mediana (rango intercuartílico (25-75) cuando la distribución de las variables no era normal. Los datos cualitativos se expresaron como número total y porcentaje. Se utilizó el test de la t de Student para la comparación de medias y el test de la χ^2 para la comparación de porcentajes; en el caso de que alguna variable no siguiera una distribución normal, se utilizaba la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para evaluar la capacidad de la PDP para discriminar entre sujetos con y sin IMS, se construyó una curva ROC. Se evaluó el efecto de la PDP en el riesgo de presentar IMS tras ajustar por la edad y otros factores de riesgo cardiovascular mediante un modelo de regresión. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

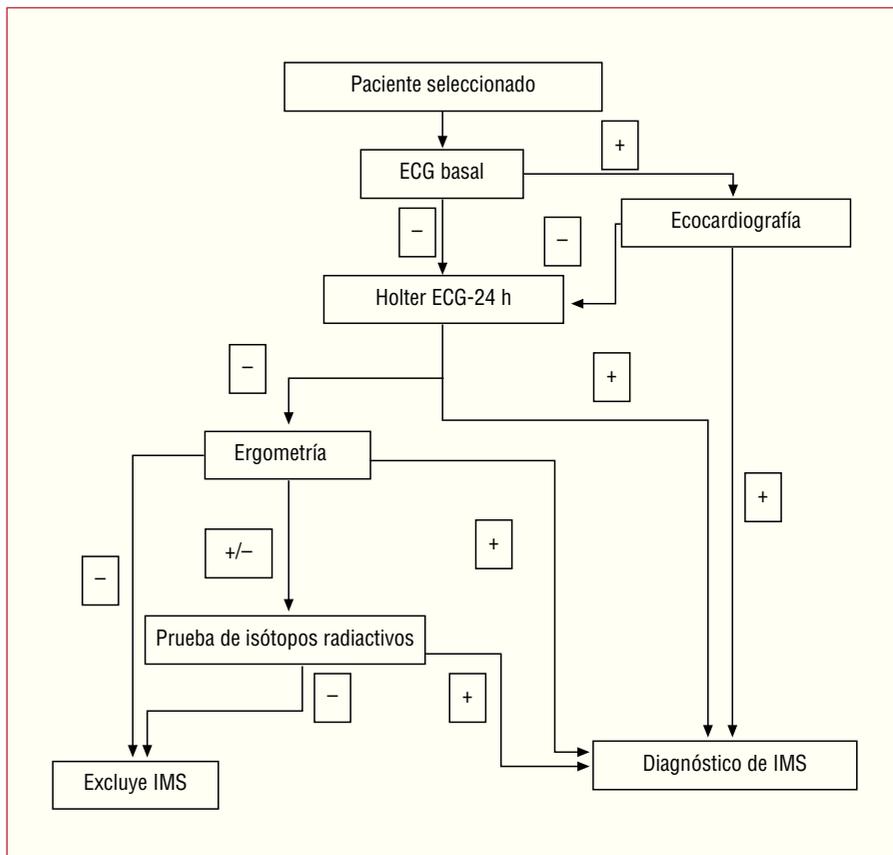


Fig. 1. Algoritmo que muestra el protocolo empleado para el diagnóstico de isquemia miocárdica silente. ECG: electrocardiograma; IMS: isquemia miocárdica silente.

RESULTADOS

Nueve (19%) pacientes presentaron IMS (8 diagnosticados mediante ergometría y uno con Holter-ECG). Sus características clínicas se exponen en la tabla 1.

Los pacientes con IMS tuvieron mayor edad, mayor frecuencia de retinopatía diabética, peor control metabólico diabético reciente, mayor PDP (único del MAPA que alcanzó significación estadística) (tabla 2) y una tendencia, aunque no significativa ($p = 0,08$), hacia una mayor duración de la DM2.

La PDP mostró una buena capacidad discriminadora para determinar la presencia de IMS, tal como se deduce del área bajo la curva (ABC) obtenida de la curva ROC (ABC = 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%; 0,71-0,96; $p = 0,002$). El efecto predictivo se mantuvo en el modelo de regresión logística tras ajustar por edad, factores de riesgo cardiovascular mayores (presencia de hipertensión, tabaquismo y dislipidemia) y duración de la DM2, y fue significativo e independiente (*odds ratio* [OR] = 1,24; IC del 95%, 1,04-1,49). Estimamos una OR de 8,5 (IC del 95%, 1,7-31,2) por cada incremento de 10 mmHg de la PDP para el riesgo de presentar IMS. La otra variable que mostró una relación independiente en el modelo mencionado fue la edad (OR = 1,41; IC del 95%, 1,04-1,91).

TABLA 1. Características de la población del estudio

	Con IMS	Sin IMS	Todos los pacientes
N.º de pacientes	9 (18,75)	39 (81,25)	48
Edad (años)*	60,8 ± 5,4	54,5 ± 7,1	55,72 ± 7,19
Duración de la DM (años)	12 (2,5-21,5)	4,5 (2-13)	5,00 (2,3-13,5)
IMC	30,1 ± 4,5	30,3 ± 3,3	30,23 ± 3,56
ICC	0,9 ± 0,06	1,0 ± 0,07	1,003 ± 0,068
HbA _{1ca}	7,8 ± 2,5	6,6 ± 1,6	6,8 ± 1,8
ITB	0,91 ± 0,16	0,96 ± 0,13	0,95 ± 0,14
HTA	4 (44,4)	20 (51,3)	24 (50,0)
Dislipidemia	4 (44,4)	19 (48,7)	23 (47,9)
Tabaquismo	3 (33,3)	12 (30,8)	15 (31,3)
Insulinorresistencia	3 (33,3)	19 (48,7)	22 (45,8)
Retinopatía diabética ^a	7 (77,8)	11 (28,2)	18 (37,5)

DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; ICC: índice cintura-cadera; IMC: índice de masa corporal; IMS: isquemia miocárdica silente; ITB: índice tobillo-braquial.

* $p < 0,05$

Las variables cuantitativas con distribución normal (edad, IMC, ICC, HbA_{1c} e ITB) se expresan como media ± desviación estándar y las variables sin distribución normal (duración de la DM) como mediana (P₂₅ - P₇₅).

Las variables cualitativas (número de pacientes, hipertensos, dislipidémicos, con tabaquismo activo, insulinorresistencia y portadores de retinopatía diabética) se expresan como número total (porcentaje)..

TABLA 2. Resultados de la medición ambulatoria de la presión arterial

VARIABLES MAPA	Con IMS	Sin IMS	Total
PAS media (mmHg)	133,11 ± 13,98	125,46 ± 13,16	126,88 ± 13,55
PAD media (mmHg)	72,44 ± 8,28	76,15 ± 8,07	75,25 ± 7,94
PAS diurna (mmHg)	136,00 ± 13,13	129,33 ± 14,70	130,23 ± 14,69
PAD diurna (mmHg)	74,56 ± 7,90	79,79 ± 9,53	78,37 ± 9,14
PAS nocturna (mmHg)	127,11 ± 16,53	118,74 ± 13,46	120,87 ± 14,17
PAD nocturna (mmHg)	68,22 ± 10,06	70,28 ± 8,41	70,10 ± 8,62
PAS máxima (mmHg)	165,00 ± 14,85	157,54 ± 16,88	158,63 ± 16,58
PAD máxima (mmHg)	97,22 ± 7,36	98,97 ± 13,60	98,73 ± 12,28
Presión de pulso (mmHg)*	60,67 ± 9,41	49,31 ± 7,78	51,63 ± 9,70
PA media (mmHg)	92,67 ± 9,55	92,59 ± 9,37	92,46 ± 9,07
Variabilidad PA			
No <i>dipper</i>	5 (55,56)	20 (51,28)	25 (52,08)
<i>Dipper</i>	3 (33,33)	15 (38,46)	18 (37,50)
<i>Dipper</i> extremo	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Riser</i>	1 (11,11)	4 (10,26)	5 (10,42)
Total de pacientes	9 (18,75)	39 (81,25)	48

IMS: isquemia miocárdica silente; MAPA: medición ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*p < 0,05.

Las variables cuantitativas con distribución normal (PAS media, PAD media, PAS diurna, PAS nocturna, PAD nocturna, PAS máxima, PAD máxima, presión de pulso y PA media) se expresan como media ± desviación estándar. El resto de las variables son cualitativas y se expresan como número total (porcentaje).

DISCUSIÓN

La DM2 causa aterosclerosis coronaria más precoz, intensa, difusa y de progresión más rápida¹¹. La cardiopatía isquémica en pacientes con DM2 es con frecuencia asintomática o paucisintomática, lo cual suele condicionar un retraso en el diagnóstico. Se dispone de pruebas científicas que indican que la población diabética tiene el mismo riesgo de presentar un primer evento cardiovascular que los pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria establecida¹². Una estrategia diagnóstica que permita detectar la enfermedad coronaria en fases precoces puede disminuir las complicaciones evolutivas. En diabéticos sin antecedentes de cardiopatía isquémica se ha determinado una mayor incidencia de IMS. Nuestros resultados, según los cuales un 19% de pacientes la presentaban, están en la línea de los obtenidos en otros trabajos con un protocolo diagnóstico similar (12-22%)³.

La PA es un factor de riesgo cardiovascular plenamente establecido. De manera reciente se ha establecido un debate acerca del componente preciso de la PA que mejor predice el riesgo cardiovascular. En este sentido, los últimos datos del Framingham Heart Study¹², apoyados por los de otros estudios, indican que la PDP, una medida indirecta de rigidez arterial, predice mejor el riesgo de coronariopatía que la PAS o la PAD aisladas, al menos en individuos mayores de 50 años, mientras que disminuiría su valor en sujetos más jóvenes^{13,14}.

El aumento de la rigidez arterial puede ser un componente de la asociación entre factores de riesgo cardiovascular y desarrollo de aterosclerosis. En nuestro estudio, la PDP se asoció con la presencia de IMS, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular analizados y de las características clínicas basales de los pacientes. Si bien esta asociación no predice necesariamente la vulnerabilidad de la placa de ateroma, su rotura y el posterior síndrome coronario, estudios de seguimiento realizados en pacientes con DM2 han demostrado que la PDP es un buen predictor de eventos cardiovasculares⁷.

Aunque la PAS media fue mayor en el grupo de IMS, ni ésta ni la PAD, de forma aislada, fueron predictivas de isquemia miocárdica. Hay datos discordantes en la literatura científica acerca del valor pronóstico de los patrones de variabilidad de la PA en la MAPA respecto al riesgo cardiovascular. Sander et al¹⁵, en un estudio basado en la población hospitalizada, documentaron que la alta variabilidad de la PA estuvo asociada con el incremento de eventos cardiovasculares. Verdecchia et al¹⁶, por su parte, en una población hipertensa con un amplio rango de PA y riesgo basal, no encontraron que la variabilidad de la PA estuviera asociada con un pronóstico adverso cuando se controlaron otros factores de confusión. Nosotros tampoco obtuvimos diferencias significativas entre los distintos patrones de la MAPA y la incidencia de IMS, posiblemente por un déficit de tamaño de la muestra.

Nuestros resultados son aplicables a la población de pacientes diabéticos y a los varones controlados en las consultas tanto de endocrinología como de medicina de familia y que, teniendo en cuenta el riesgo elevado de presentar enfermedad coronaria, no han desarrollado síntomas o signos clínicos de ésta.

En conclusión, en nuestro estudio, la frecuencia de IMS en pacientes con DM2 sin antecedentes de cardiopatía ha sido del 19%. La PDP y la edad resultaron predictores independientes de IMS. Por su parte, la PAS y la PAD aisladas no fueron predictoras de isquemia miocárdica y los patrones de la MAPA no se han mostrado útiles para predecir IMS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y arteriosclerosis coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:751-63.
2. Masiá R, Sala J, Rohlfis I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:261-4.
3. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *Diabetes Care.* 2004;27:1934-61.
4. Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL, 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;25:2032-6.
5. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation.* 1997;95:2037-43.
6. Screening for coronary heart disease. Recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2004;140:569.
7. Cockcroft JR, Wilkinson IB, Evans M, McEwan P, Peters JR, Davies S, et al. Pulse pressure predicts cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 2005;18:1463-7.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:5-10.
9. Arós F, Boraita A, Alegría E, Alonso AM, Bardají A, Lamiel R, et al. Guías de práctica clínica en pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1063-94.
10. Ortega A, Moreno R, Alonso-Farto JC, Almoguera I, Domínguez P, Bittini A, et al. Implicaciones de la positividad clínica y eléctrica en la gammagrafía de perfusión miocárdica durante la administración de dipiridamol. *Rev Esp Med Nucl.* 2001;20:4-10.
11. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:525-7.
12. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-43.
13. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999;100:354-60.
14. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001;103:1245-9.
15. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study. *Circulation.* 2000;102:1536-41.
16. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit.* 1996;1:3-11.