

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**“RELACIÓN DE ALTERACIONES  
ELECTROCARDIOGRÁFICAS CON ÍNDICE TOBILLO-BRAZO  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL  
CENTRO DE SALUD N°4 DE CHIMBACALLE”.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**JÁCOME PÉREZ ADRIANA PAOLA**

**ANDRADE ZUMÁRRAGA LUIS ALBERTO**

**DIRECTOR: DR. ESPINOZA DE LOS MONTEROS**

**ROMMEL**

**QUITO 2016**

## **DEDICATORIA**

A mi papi y a mi mami

Adri

Este trabajo va dedicado a toda mi familia, sobre todo a los que estuvieron a mi lado durante este camino, pero principalmente esto va por mi madre porque sin ella no podría haber llegado donde estoy ahora.

Luis

## **AGRADECIMIENTOS**

Queremos agradecer a nuestras familias por haber sido un apoyo en todo momento durante la carrera para poder cumplir nuestro objetivo.

A todas las personas acompañaron durante todo este tiempo en la universidad y en el hospital y también formaron parte de este camino.

A los doctores Francisco Barrera y Klever Sáenz por haber colaborado en el desarrollo de este trabajo de investigación.

A mi niño Fausto.

¡Gracias!

## TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN .....	11
CAPÍTULO II REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	16
2.1 Diabetes mellitus. ....	16
2.1.1 Definición.....	16
2.1.2 Clasificación.....	16
2.1.3 Epidemiología e impacto en el sistema sanitario .....	20
2.1.4 Diagnóstico .....	22
2.2 Diabetes y aterosclerosis .....	23
2.3 Factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	27
2.3.1 Hipertensión arterial.....	29
2.3.2 Obesidad.....	29
2.3.3 Tabaquismo .....	29
2.3.4 Diabetes.....	30
2.3.5 Dislipidemia .....	30
2.4 Factores de riesgo cardiovascular emergentes.....	31
2.4.1 Hemoglobina glicosilada.....	31
2.4.2 Microalbuminuria.....	31
2.5 Enfermedad arterial periférica .....	32
2.6 Índice tobillo brazo .....	34

2.7	Enfermedad coronaria en pacientes diabéticos.....	36
2.8	Electrocardiograma .....	38
2.9	Cambios electrocardiográficos en pacientes diabéticos .....	39
	2.9.1 Alteraciones electrocardiográficas más frecuentes en pacientes diabéticos.....	41
2.10	Prevención primaria de enfermedad cardiovascular en diabéticos .....	46
	2.10.1 Manejo de lípidos .....	48
	2.10.2 Terapia antiplaquetaria .....	50
	2.10.3 Hipertensión arterial.....	51
	2.10.4 Control glucémico .....	51
	<b>CAPÍTULO III MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>53</b>
3.1	<b>PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>53</b>
3.2	<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>53</b>
3.3	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>53</b>
3.4	<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>54</b>
3.5	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>54</b>
3.6	<b>TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>54</b>
3.7	<b>UNIVERSO Y MUESTRA .....</b>	<b>54</b>
	3.7.1 Criterios de inclusión .....	55
	3.7.2 Criterios de exclusión.....	55
3.8	<b>OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....</b>	<b>56</b>

3.9	MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	58
3.10	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS .....	58
3.11	ASPECTOS BIOÉTICOS .....	59
3.12	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	59
3.12.1	HUMANOS.....	59
3.12.2	MATERIALES.....	60
	CAPÍTULO IV RESULTADOS.....	61
	CAPÍTULO V DISCUSIÓN .....	70
	CAPÍTULO VI CONCLUSIONES .....	74
	CAPÍTULO VII RECOMENDACIONES .....	76
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	78

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Criterios para el diagnóstico de diabetes.....	23
<b>Tabla 2</b> Categorías para riesgo aumentado de diabetes (Prediabetes) .....	23
<b>Tabla 3</b> Resumen de los principales resultados de Framingham Heart Study .....	28
<b>Tabla 4</b> Clasificación clínica de Fontaine .....	33
<b>Tabla 5</b> Recomendaciones para el uso de estatinas en pacientes diabéticos .....	49
<b>Tabla 6</b> Tipo y dosis recomendada de estatinas de acuerdo a su potencia para reducir colesterol LDL .....	50
<b>Tabla 7</b> Operacionalización de variables.....	56
<b>Tabla 8</b> Prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.....	62
<b>Tabla 9</b> Niveles de Biomarcadores de Perfil Lipídico y de HbA1c. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.....	63
<b>Tabla 10</b> Electrocardiograma alterado por clasificación de hallazgo de ITB. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.....	67
<b>Tabla 11</b> Isquemia definida por ECG por clasificación de hallazgo de ITB. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.....	67
<b>Tabla 12</b> Electrocardiograma alterado por grado de control glucémico. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.....	68

**Tabla 13** Isquemia definida por ECG por grado de control glucémico. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.....68

**Tabla 14** Regresión logística multivariable para ITB alterado.....69

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico I</b> Histograma Distribución de Edad (años) – Muestra General.....	61
<b>Gráfico II</b> Niveles promedio de colesterol (mg/dl) por alteración electrocardiográfica.....	64
<b>Gráfico III</b> Niveles de HDL-c (mg/dl) por alteración electrocardiográfica.....	64
<b>Gráfico IV</b> Mediana de HbA1c (%) por alteración electrocardiográfica.....	65
<b>Gráfico V</b> Índice tobillo brazo por alteración electrocardiográfica .....	66
<b>Gráfico VI</b> Índice tobillo brazo por condición de isquemia por electrocardiograma	66

## **RESUMEN**

**Objetivos:** Determinar la relación entre alteraciones electrocardiográficas con índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes tipo 2 del centro de salud de Chimbacalle.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo transversal. Se tomó un universo de 395 personas con diabetes tipo 2 atendidas en el Centro de Salud N°4 de Chimbacalle, que cumplían con los criterios de inclusión. La información se recolecto mediante la revisión de una base de datos secundaria, en una matriz de variables en Excel, previamente diseñada.

**Resultados:** Se estudiaron un total de 395 pacientes diabéticos tipo 2 pertenecientes al Club de Diabéticos de Chimbacalle, donde 79.7% (n=315) son mujeres y el 20.3% (n=80) hombres, con una edad promedio de  $64.2 \pm 11.4$  años. La prevalencia de enfermedad coronaria, diagnosticada por signos de isquemia en el electrocardiograma en reposo fue de 7.8%, y de enfermedad arterial periférica de 11.6%. La prevalencia de alteraciones electrocardiográficas en general es de 39%. No se encontró una relación significativa entre alteraciones electrocardiográficas y un índice tobillo brazo alterado. En el análisis multivariado para la probabilidad de presentar un índice tobillo brazo alterado tampoco se obtuvieron resultados significativos.

**Conclusiones:** El riesgo cardiovascular disminuye con un buen control tanto metabólico como cambios en el estilo de vida. Esto se evidencia en la prevalencia de enfermedad coronaria y de enfermedad arterial periférica presentadas, ya que la población estudiada eran pacientes ya intervenidos por varios años con tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico.

# **1 CAPÍTULO I**

## **INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus se define como un trastorno metabólico, que se caracteriza por presentar hiperglucemia crónica debido a defectos en la secreción y/o acción de la insulina teniendo como causa múltiples mecanismos etiológicos; además se acompaña de alteración en el metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas (PAHO, 2009).

La diabetes se puede clasificar en cuatro categorías generales:

- Diabetes tipo 1
- Diabetes tipo 2
- Diabetes mellitus gestacional
- Otros tipos específicos de diabetes

El 90 al 95% de todos los tipos de diabetes, está constituido por la diabetes mellitus tipo 2 (American Diabetes Association, 2016), la cual es el resultado de una combinación de factores genéticos, ambientales y conductuales. Entre los conductuales la obesidad y el sedentarismo presentan gran importancia en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (Tuomilehto et al., 2001).

En el año 2015, la Federación Internacional de Diabetes estimó que 415 millones de personas presentan diabetes a nivel mundial; mientras que en América Central y América del Sur este valor es de 29.6 millones de personas (FID, 2015). Con respecto a Ecuador, la prevalencia ha aumentado de 5.7% para el año 2014 a un 8.5% en el

2015 (FID, 2013) (FID, 2015). Este incremento genera un alto impacto a nivel socioeconómico; ya que puede derivar en complicaciones graves que imponen una importante carga económica sobre los sistemas sanitarios y el individuo; además se suma pérdida de la productividad y discapacidad. Se estima que el 11.6% del gasto total en salud en todo el mundo en el año 2015 corresponde a la Diabetes (FID, 2015).

La alta morbimortalidad que presenta la diabetes se debe al riesgo cardiovascular que esta conlleva, que implica un daño directo e indirecto en el sistema vascular provocando complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares.

La posibilidad de presentar alguna complicación macrovascular (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) y/o muerte es de tres a cuatro veces mayor en pacientes diabéticos (J. A. Beckman, Paneni, Cosentino, & Creager, 2013). Estas complicaciones se producen por la formación de la placa de ateroma, la cual tiene una presentación más acelerada en personas con diabetes, además de una mayor incidencia, afectando a las arterias coronarias, arterias de las extremidades inferiores y arterias carótidas extra craneales (J. Beckman, Creager, & Libby, 2002). El proceso de formación y de evolución de la placa es de años, el cual inicia en la adolescencia con la acumulación de LDL en la capa íntima de la arteria (J. Beckman et al., 2002) donde la persona es asintomática hasta la aparición de algún evento cardiovascular ya en edades más avanzadas (Libby, 2013)(Wilson, 2016a). Además de la aterosclerosis, la aparición de los eventos cardiovasculares también son consecuencia de la presencia de factores de riesgo

cardiovascular como pueden ser la hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, y tabaquismo (O'Donnell & Elosua, 2008).

Debido a esto se empezó a utilizar estudios vasculares no invasivos, entre ellos el índice tobillo brazo (ITB), para determinar la existencia y la severidad de la aterosclerosis en busca de lesiones macrovasculares en pacientes diabéticos (Emile R Mohler III & Erica Mitchell, MD, 2016). El ITB es una técnica no invasiva, sencilla, altamente reproducible y económica, que se utiliza para detectar enfermedad arterial periférica (EAP) (Guindo et al., 2009), además de ser útil como un indicador de aterosclerosis generalizada (Ankle Brachial Index Collaboration, 2008). Esta prueba diagnóstica tiene una alta sensibilidad (>90%) y especificidad (>95%), pero en pacientes diabéticos disminuye hasta una sensibilidad de 53% - 54.4% (Potier, Abi Khalil, Mohammedi, & Roussel, 2011), debido a la calcificación de la pared arterial que se produce de manera acelerada (Yamagishi, Nakamura, & Imaizumi, 2005).

En la enfermedad arterial periférica (EAP) existe una obstrucción de las arterias de los miembros inferiores (American Diabetes Association, 2003). La prevalencia de EAP en pacientes de reciente diagnóstico de diabetes es de 1.2%, incrementándose a un 12.5% a los 18 años de enfermedad, según el estudio UKPDS (Adler, Amanda J., Richard J. Stevens, Andrew Neil, 2002). Los pacientes diabéticos con EAP tienen mayor prevalencia de enfermedad coronaria (52.38% frente al 24 % en aquellos sin EAP) (Agarwal et al., 2012), por lo que un ITB disminuido, es decir, menor de 0.9 ya se considera como un factor de riesgo cardiovascular independiente (Castillo-castillo, 2009).

Según un estudio multinacional realizado por la OMS, el 52% de la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es debida a enfermedades cardiovasculares, siendo ésta la principal causa de muerte (Morrish, Wang, Stevens, & Fuller, 2001). Entre estas enfermedades cardiovasculares, la enfermedad coronaria oculta es usual en personas con diabetes mellitus (Di Carli & Hachamovitch, 2005).

El electrocardiograma (ECG) es una prueba donde se registra la actividad eléctrica del miocardio (Dubin, 2007) y es útil para valorar lesión miocárdica (González González, Criado Álvarez, Molina Perdomo, & Alcocer Lanza, 2016). La lesión más frecuente de las arterias coronarias es la producida por la aterosclerosis originando una disminución de flujo sanguíneo al miocardio, provocando isquemia. Los pacientes con diagnóstico establecido o sospecha de isquemia miocárdica o infarto es importante que se realicen un electrocardiograma, ya que en él se pueden identificar anomalías en el segmento ST, onda T, y el complejo QRS (Goldberger & Prutkin, 2016).

Las personas con diabetes y que no presentan sintomatología de enfermedad coronaria es común encontrar signos de infarto de miocardio en el electrocardiograma como ondas Q anormales u ondas T invertidas (Bax et al., 2007). Estos pacientes presentan un riesgo cardiovascular más elevado (con un riesgo relativo de 8.28 en comparación a los pacientes diabéticos sin alteraciones en el electrocardiograma) (de Santiago, García-Lledó, & Ramos, 2007).

Debido al aumento que existe de la morbimortalidad de la diabetes por enfermedades cardiovasculares se quiere realizar la siguiente investigación para determinar una

relación de las alteraciones electrocardiográficas encontradas en los pacientes diabéticos con el índice tobillo brazo, ya que tanto enfermedad coronaria como enfermedad arterial periférica poseen una misma etiología.

## **2 CAPÍTULO II**

### **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **2.1 Diabetes mellitus.**

##### **2.1.1 Definición**

La diabetes mellitus es una enfermedad compleja, que involucra múltiples mecanismos etiológicos que producen defectos en la secreción y/o acción de la insulina; provocando hiperglicemia crónica. Además es un desorden metabólico frecuente que induce una alteración en el metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas (PAHO, 2009).

##### **2.1.2 Clasificación**

Existen diferentes tipos de diabetes, clasificándose de acuerdo al mecanismo patógeno que la causa, pero en general se las puede agrupar en cuatro categorías (Powers, 2016):

- Diabetes tipo 1
- Diabetes tipo 2
- Diabetes mellitus gestacional
- Otros tipos específicos de diabetes

Las dos categorías más comunes son la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2.

### ***2.1.2.1 Diabetes mellitus tipo 1***

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune que destruye las células beta del páncreas, por lo que se manifiesta con una deficiencia absoluta de insulina, desarrollándose frecuentemente en menores de 30 años, y contrario a lo que se pensaba; puede comenzar a cualquier edad (Powers, 2016). Cuando el inicio es en la edad adulta y hay presencia de marcadores autoinmunes (Rolandsson & Palmer, 2010), pero con un deterioro de las células beta más lento que en la diabetes mellitus tipo 1 y más rápido que la diabetes tipo mellitus tipo2 (Groop, Tuomi, Rowley, Zimmet, & Mackay, 2006), se la conoce como diabetes mellitus tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) o diabetes mellitus tipo 1.5; debido a que el inicio de la insulinización se puede prolongar lo suficiente como para confundirla con la diabetes mellitus tipo 2, su prevalencia según The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) en pacientes recién diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 es del 12% (Desai & Clark, 2008).

### ***2.1.2.2 Diabetes mellitus tipo 2***

La diabetes mellitus tipo 2 constituye el 90 al 95% de todos los tipos de diabetes (American Diabetes Association, 2016), su principal característica es la destrucción progresiva de las células beta pancreáticas (Maraschin, 2013) y resulta de la interacción entre factores genéticos con factores ambientales y conductuales; dentro de los factores conductuales, hay fuerte evidencia de que la obesidad y el sedentarismo son importantes determinantes del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (Tuomilehto

et al., 2001). Sin embargo, también se presenta en pacientes no obesos, demostrándose en ellos como mecanismo fisiopatológico resistencia a la insulina —estado en el que una determinada concentración de insulina produce un efecto biológico deficiente (Mantzoros, 2015) — a nivel de post receptores (inadecuada respuesta a la insulina), mientras que en los pacientes obesos la resistencia a la insulina se debe a alteración a nivel de los receptores de insulina (disminución del número de receptores o alteraciones en la afinidad) sumándose en ambos casos una secreción inadecuada de insulina (Kaul, Tarr, Ahmad, Kohner, & Chibber, 2013).

### ***2.1.2.3 Diabetes mellitus gestacional***

Durante la gestación se desarrolla resistencia a la insulina, la misma que es mediada por hormonas antiinsulínicas producidas por la placenta (hormona del crecimiento, hormona liberadora de corticotropina, lactógeno placentario, progesterona). Cuando la función pancreática se ve sobrepasada por la resistencia a la insulina y los requerimientos de insulina generados por la madre y el feto, se desarrolla diabetes gestacional (Coustan, 2016). Las mujeres que desarrollaron diabetes mellitus gestacional tienen un riesgo de 35 al 60% de desarrollar diabetes mellitus en los siguientes 10 a 20 años (Powers, 2016).

#### ***2.1.2.4 Otros tipos específicos de diabetes***

Son múltiples los mecanismos que pueden causar diabetes mellitus; endocrinopatías donde se involucran hormonas antagonistas de la insulina, virus como el citomegalovirus y virus coxsackie que producen destrucción autoinmune de células beta en individuos genéticamente predispuestos (Maraschin, 2013), enfermedades del páncreas exócrino, drogas, y trastornos genéticos que provocan defectos en la acción o secreción de insulina. Estos últimos incluyen; insulina mutante, incapacidad para transformar proinsulina en insulina, mutaciones en el receptor de insulina entre otros defectos genéticos (Powers, 2016) (McCulloch, 2016a) muy poco frecuentes, siendo de éstos el más común la diabetes mellitus tipo MODY (Maturity onset diabetes of the Young), con una prevalencia del 2 al 5% de todos los tipos de diabetes (muchas veces siendo clasificados erróneamente como diabéticos tipo 2) (Maraschin, 2013). Es un desorden heterogéneo, causado por la transmisión autosómica dominante de un solo gen mutado —enfermedades hereditarias monogénicas— hasta el momento se han identificado hasta 13 genes (Li et al., 2016), los mismos que están involucrados en el desarrollo de las células betas pancreáticas, en su función y regulación (McCulloch, 2016a), por lo que el defecto es en la secreción de insulina, usualmente sin insulinoresistencia (Maraschin, 2013). Hay seis tipos de diabetes tipo MODY, que se clasifican de acuerdo a sus características genéticas y al fenotipo que exprese, usualmente de inicio en la edad temprana (menos de 25 años, incluso en el periodo neonatal) sin necesidad de insulina al inicio de la enfermedad y ausencia de anticuerpos (McCulloch, 2016a).

### **2.1.3 Epidemiología e impacto en el sistema sanitario**

La carga de morbilidad de la diabetes está aumentando a nivel mundial. El Informe del Estado Global de Enfermedades No Transmisibles de 2014 publicado por la OMS calcula que la prevalencia mundial de la diabetes en ése año fue del 9% (WHO, 2014a). En el año 2012 se estimó que 1.5 millones de personas fallecieron a causa de la diabetes; registrándose el 80% de éstas muertes en países de ingresos bajos y medios (WHO, 2014b), y para el 2015 este número aumentó a 5 millones de fallecidos. En el último reporte de la Federación Internacional de Diabetes del 2015 estima que 415 millones de personas son diabéticos, y que éste número aumentará para el año 2040 a 642 millones. Regionalmente, para el año 2015, hay un predominio del Pacífico occidental en cuanto a personas con diabetes –153.2 millones – seguida del sudeste asiático, Europa, y Norteamérica y Caribe con 78.3 millones, 59.8 millones y 44.3 millones, respectivamente (FID, 2015).

La diabetes es un problema con alto impacto a nivel socioeconómico; ya que puede derivar en complicaciones graves que imponen una importante carga económica sobre los sistemas sanitarios y el individuo; además se suma pérdida de la productividad y discapacidad. Se estima que el 11.6% del gasto total en salud en todo el mundo en el año 2015 corresponde a la Diabetes (FID, 2015).

En América Central y América del Sur el número de personas con diabetes para el 2015 se estimaba en 29.6 millones y para el 2040 el número incrementará hasta 48.8 millones (FID, 2015). Con respecto a nuestro país, hay un incremento de la morbilidad en la población ecuatoriana con una prevalencia del 5.7% (FID, 2013) para el año

2014 a un 8.5% en el 2015, con un costo anual individual por enfermo de \$647.5 en ese año (FID, 2015). De acuerdo con las estadísticas publicadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censo la segunda causa de muerte general para el 2014 es la diabetes mellitus (Instituto Nacional de Estadística y Censo, 2014).

La alta morbilidad y mortalidad de la diabetes se debe a que la hiperglicemia crónica produce daño directo e indirecto sobre el sistema vascular derivando en complicaciones graves representadas por las lesiones macrovasculares y microvasculares, asimismo incrementa la susceptibilidad a infecciones, cáncer, deterioro cognitivo y enfermedades gastrointestinales (F Paneni & Cosentino, 2015).

La diabetes es la principal causa de insuficiencia renal terminal, ceguera en el adulto y amputación no traumática de miembros inferiores (Centers for Disease Control and Prevention, 2014), además provoca disfunción eréctil —con una prevalencia del 50%— en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 (Maiorino, Bellastella, & Esposito, 2014), afectando la calidad de vida de los pacientes.

La diabetes mellitus tipo 2 incrementa su incidencia con la edad (Powers, 2016), es por eso que en el siglo XX, con el aumento de la esperanza de vida gracias a los avances en salud pública (Centers for Disease Control and Prevention, 1999) aumenta también su prevalencia. A esto se añade que genéticamente más del 99% de nuestros genes son idénticos a los humanos que vivían en la edad de piedra y nuestra fisiología está adaptada para el estilo de vida que existía en ese entonces (Stanley Boyd Eaton, 2000) (alimentación basada en plantas salvajes y animales de caza, a la par eran nómadas y cazadores). La revolución industrial y las nuevas técnicas de procesamiento

de los alimentos, ponen a nuestra disposición alimentos —en grandes cantidades — a los que no estamos programados genéticamente (S. Boyd Eaton & Konner, 1985), (aumenta el consumo de hidratos de carbono, grasas saturadas, ácidos grasos omega 6 y trans, a más de la introducción de la sal y el azúcar) (Arroyo, 2008) adoptándose hábitos alimenticios con repercusiones graves en la salud; a esto se suma el sedentarismo. Todo esto promueve el sobrepeso y la obesidad que son la principal causa de diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2 es prevenible con cambios en el estilo de vida de los pacientes en riesgo de padecerla (Tuomilehto et al., 2001).

#### **2.1.4 Diagnóstico**

El tamizaje para el diagnóstico (*véase tabla 1*) o identificación de personas en riesgo (*véase tabla 2*) se debería iniciar a partir de los 45 años; sin embargo, se recomienda realizarlo a cualquier edad en las personas con sobrepeso u obesidad ( $IMC \geq 25$ ) y que además presenten algún factor de riesgo extra (hipertensión, sedentarismo, dislipidemia). Es frecuente que los pacientes con diabetes tipo 2 se realice el diagnóstico cuando estos debutan con alguna complicación aguda como; cetoacidosis diabética. Los pacientes con diabetes tipo 1 pueden presentar sintomatología como poliuria o polidipsia, mientras que una tercera parte se diagnostica también al presentar cetoacidosis diabética (American Diabetes Association, 2016).

**Tabla 1***Criterios para el diagnóstico de diabetes*

---

Glicemia en ayunas: $\geq 126$ mg/dl (7.0 mmol/L)	<b>O</b>
Glicemia 2 horas post carga de 75gr de glucosa: $\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/L), durante un test de tolerancia oral a la glucosa.	<b>O</b>
HbA1c: $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)	<b>O</b>
Glicemia al azar: $\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/L) en pacientes que presenten síntomas de hiperglicemia.	

---

NOTA: Ayuno se define como 8 horas sin ingesta calórica; La carga de glucosa se realiza con glucosa anhidra disuelta en agua. En caso de ausencia de hiperglicemia inequívoca, los resultados deben confirmarse repitiendo la prueba.

ADAPTADO DE: American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care 2016;39 (Suppl. 1): S13-S22

**Tabla 2***Categorías para riesgo aumentado para diabetes (Prediabetes)*

---

Glicemia en ayunas: 100 - 125 mg/dl (5.6 – 6.9 mmol/L). Alteración de glucosa en ayunas	<b>O</b>
Glicemia 2 horas post carga de 75gr de glucosa: 140 - 199 mg/dl (7.8 - 11.0 mmol/L), durante un test de tolerancia oral a la glucosa. Intolerancia a la glucosa	<b>O</b>
HbA1c: 5.7 - 6.4% (39 - 46 mmol/mol)	

ADAPTADO DE: American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care 2016;39 (Suppl. 1): S13-S22

**2.2 Diabetes y aterosclerosis**

El alto riesgo cardiovascular que conlleva la diabetes hace que la posibilidad de presentar alteraciones macrovasculares y/o muerte, por alguna de ellas, sea de tres a cuatro veces mayor (J. A. Beckman et al., 2013). Estas alteraciones se producen por

ateroesclerosis, que en los pacientes diabéticos presenta mayor incidencia; y además de una aparición más acelerada, afectando principalmente a las arterias coronarias, arterias de las extremidades inferiores y arterias carótidas extra craneales (J. Beckman et al., 2002).

La formación de la placa de ateroma es la consecuencia de múltiples factores de riesgo y mecanismos que afectan tanto a nivel arterial como metabólico (Libby & Plutzky, 2002). La primera afectación que se produce es la disfunción endotelial como resultado de la hiperglicemia crónica, ya que inhibe la producción de óxido nítrico (NO), un vasodilatador, mientras que aumenta la formación de endotelina-1, un vasoconstrictor. También existe un incremento en la síntesis de radicales libres, que son los responsables de la elaboración de los productos avanzados de la glicación (AGE), lo que provoca una estimulación en la expresión de moléculas de adhesión, reclutamiento de leucocitos y oxidación de las moléculas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se encuentran acumuladas en la capa íntima (J. Beckman et al., 2002) (Sánchez-Recalde & Kaski, 2001). Esta acumulación previa de LDL en la íntima se debe a la alteración en el metabolismo de los lípidos que existe en la diabetes, que se caracteriza por un aumento en la síntesis de LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos, mientras que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuyen. Las moléculas de LDL son más pequeñas, lo que les hace más susceptibles a oxidarse (S. Ahmad, El Akiki, Alqahtani, Arias, & Azzi, 2013).

Los leucocitos que se adhieren a la pared endotelial son; monocitos, células dendríticas y linfocitos T y B, atraídos por dos moléculas principalmente: la molécula de

adherencia celular vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adherencia leucocitaria intracelular 1 (ICAM-1). Después estas células ingresan a la íntima donde regulan la activación de moléculas inflamatorias como la interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF), las cuales generan un aumento en las moléculas de adhesión y también de reclutamiento de nuevos leucocitos y células musculares lisas. Los monocitos evolucionan a macrófagos, los cuales fagocitaran las moléculas de LDL oxidadas por los AGE, convirtiéndose en células espumosas y acumulándose en la íntima (Libby, 2016). La acumulación de las células espumosas hace que el proceso inflamatorio se magnifique y que se active la inmunidad adaptativa, donde las células dendríticas presentan los antígenos – lipoproteínas modificadas- a los linfocitos T y estos a su vez secretan más citocinas (Arce-torres, Elena, Acosta, Ponce, & Núñez, 2008).

Las células musculares lisas sufren un proceso de replicación, lento, y de apoptosis, acumulándose en la íntima, pero su principal característica es la producción de las moléculas de la matriz extracelular (colágeno tipo I y III y proteoglucanos), que es lo que le da el volumen a la placa. El aumento de volumen es en dirección opuesta a la luz arterial, lo que en un inicio produce una dilatación compensadora de toda la arteria, pero cuando el volumen de esta supera el 40% del área transversal arterial ya se genera una estrechez de la luz arterial (Libby, 2013). Según el porcentaje de la estenosis arterial, el American College of Cardiology Imaging recomendó la siguiente clasificación; mínima (menor 25%), leve (25%-49%), moderada (50%-69%), severa (70%-99%) y ocluida (Arbab-Zadeh & Hoe, 2011). Otra característica de las células

musculares lisas es la síntesis de proteínas morfogenéticas óseas que tienen la capacidad de inducir la calcificación de la placa (Libby, 2013).

La placa de ateroma se puede volver vulnerable por tres mecanismos; la muerte programada de las células musculares lisas, la secreción de interferón gamma de los linfocitos T (inhibe la producción de colágeno por parte de las células musculares lisas), y la producción de metaloproteinasas por parte de los macrófagos, que degradan la matriz extracelular (Sánchez-Recalde & Kaski, 2001). Sumándose a estos tres mecanismos, los pacientes diabéticos presentan una placa con elevado contenido de lípidos y mayor número de macrófagos (Moreno et al., 2000); además de alteraciones en la coagulación, donde hay un aumento del fibrinógeno, factor VII e inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) – favoreciendo el proceso trombótico- y disfunción plaquetaria (Vinik, Erbas, Sun Park, Nolan, & Pittenger, 2001).

Esta evolución y formación de la placa se lleva a cabo durante años, iniciándose en la adolescencia donde la persona permanece asintomática, debido al mecanismo compensatorio arterial de remodelarse hacia afuera hasta que el volumen de la placa de ateroma empieza a estrechar la luz arterial ya en edades más avanzadas. Cuando la estenosis supera el 60% del diámetro arterial se pueden presentar síntomas como angina de pecho o claudicación intermitente, aunque existen pacientes en los que se presenta infarto de miocardio sin tener antecedentes de angina y con una estenosis por debajo del 50%, por lo que la trombosis también es considerada de los principales causantes de la sintomatología o de cualquier evento cardiovascular. La vulnerabilidad de la placa y la erosión a nivel de las células endoteliales son los responsables de que

se produzca la trombosis generando los eventos cardiovasculares (Libby, 2013) (Wilson, 2016a).

### **2.3 Factores de riesgo cardiovascular clásicos**

El estudio de la epidemiología cardiovascular se inició en los años treinta, debido a que en esa época la mortalidad consecuencia de enfermedades infecciosas se controló gracias a los avances en salud pública, provocando un aumento en la esperanza de vida y con ello las enfermedades cardiovasculares se convirtieron en una importante causa de mortalidad. Por este motivo en 1948 se inicia Framingham Heart Study y en 1961 introduce el término «factor de riesgo». El estudio de Framingham es el pionero en la identificación de factores de riesgo cardiovascular (O'Donnell & Elosua, 2008).  
(Véase tabla 3)

**Tabla 3***Resumen de los principales resultados de Framingham Heart Study*

<b>1948</b>	Inicio del estudio Framingham
<b>1957</b>	Se identifica que la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia incrementan el riesgo de enfermedad coronaria
<b>1961</b>	Se introduce el término de factor de riesgo
<b>1962</b>	Se encuentra asociación entre consumo de tabaco con la enfermedad coronaria
<b>1964</b>	Primer informe sobre Ictus
<b>1967</b>	La obesidad y la actividad física están asociadas a la enfermedad coronaria
<b>1970</b>	La hipertensión arterial incrementa el riesgo de enfermedad cerebrovascular
<b>1974</b>	Asociación de la diabetes con la enfermedad cardiovascular
<b>1977</b>	Asociación de los triglicéridos y lipoproteínas con la enfermedad coronaria
<b>1978</b>	Asociación de la fibrilación auricular con enfermedad cerebrovascular
<b>1988</b>	Asociación de la presión arterial sistólica aislada con la enfermedad coronaria
<b>1988</b>	Asociación inversa del HDL colesterol y la mortalidad cardiovascular
<b>1994</b>	Descripción de los factores de riesgo para la fibrilación auricular
<b>1996</b>	Historia natural desde la hipertensión arterial a la insuficiencia cardiaca
<b>1998</b>	Elaboración de modelos para predecir el riesgo coronario
<b>2002</b>	Inicio del Framingham Third Generation Study

Nota: realizada a partir de O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Española Cardiol.* 2008;61(3):299-310. doi:10.1157/13116658

Los factores de riesgo se pueden dividir en dos categorías principales: los modificables (cambios en el estilo de vida, farmacoterapia o ambas) y los no modificables, como edad y sexo (Libby, 2016). Los cinco principales factores de riesgo modificables: hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, obesidad y tabaquismo, están implicados en más de la mitad de la mortalidad cardiovascular (Wilson, 2016b).

### **2.3.1 Hipertensión arterial**

La hipertensión es un factor de riesgo independiente y predisponente para insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, nefropatías y enfermedad arterial periférica. A nivel mundial, aproximadamente el 62% de las enfermedades cerebrovasculares y el 49% de las enfermedades coronarias se pueden atribuir a una presión arterial subóptima (>115 mmHg para la sistólica) (Gaziano & Gaziano, 2016).

### **2.3.2 Obesidad**

El riesgo cardiovascular dado por la obesidad se asocia a la grasa corporal central, más que al índice de masa corporal. La obesidad está relacionada con factores de riesgo clásicos como la dislipemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Además provoca inflamación crónica, disfunción endotelial, incremento del tono simpático, resistencia a la insulina con la consecuente alteración en el perfil lipídico que favorece la aterogénesis (aumento de VLDL y disminución de HDL), aumento de factores trombogénicos y apnea obstructiva del sueño (López-Jiménez & Cortés-Bergoderi, 2011).

### **2.3.3 Tabaquismo**

Muchos son los mecanismos por los cuales el tabaco acelera la formación de la placa de ateroma, sobre todo a nivel de las arterias coronarias; provoca un aumento de la frecuencia cardíaca y por tanto del gasto cardíaco y de la presión arterial, se asocia a elevación de VLDL y triglicéridos y disminuye el HDL, además aumenta el estado

protrombótico debido a que inhibe la liberación del activador del plasminógeno tisular, eleva la concentración de fibrinógeno en la sangre, aumenta la expresión de factor tisular e incrementa la viscosidad sanguínea. Fumar provoca disfunción endotelial alterando producción de prostaciclina y óxido nítrico y aumentando la oxidación de LDL. El tabaquismo se ha correlacionado con niveles elevados de proteína C reactiva y el fibrinógeno y a un aumento de las concentraciones de las moléculas de adhesión lo que sugiere que el tabaquismo contribuye a la respuesta inflamatoria que forma parte de la patogénesis de la aterosclerosis (Jackson & Rubenfire, 2015).

#### **2.3.4 Diabetes**

La hiperglicemia crónica y la resistencia a la insulina, consecuencia de la diabetes desencadenan mecanismos que van a producir alteraciones a nivel arterial y metabólico, como ya se explicó anteriormente. Estas alteraciones hacen que el riesgo de los pacientes diabéticos de padecer alguna enfermedad cardiovascular aumente 3-4 veces. A esto hay que sumarle factores de riesgo que hacen que la diabetes aumente en todo el mundo, como son la obesidad y el sedentarismo (O'Donnell & Elosua, 2008) (Gaziano & Gaziano, 2016).

#### **2.3.5 Dislipidemia**

Existe una fuerte asociación entre colesterol total, LDL y HDL con enfermedad cardiovascular, por lo que la medición de estos biomarcadores es de gran utilidad en la predicción de enfermedad cardiovascular. Debido a esto, una disminución del 10%

del colesterol plasmático reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 50% a los 40 años, un 40% a los 50 años, 30% a los 60 años y de un 20% a los 70 años; mientras que el aumento de 1 mg/dl del HDL disminuye el riesgo en un 2% en hombres y un 3% en mujeres (Lobos Bejarano & Brotons Cuixart, 2011) (O'Donnell & Elosua, 2008).

## **2.4 Factores de riesgo cardiovascular emergentes**

### **2.4.1 Hemoglobina glicosilada**

Hay un aumento gradual del riesgo cardiovascular relacionado a la hiperglucemia crónica en pacientes con diabetes. Por cada incremento de un punto porcentual en la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el riesgo relativo para cualquier evento cardiovascular es de 1.18.(Selvin et al., 2004) El UKPDS encontró asociación de hiperglicemia con un mayor riesgo de infarto de miocardio y angina de pecho, más no con enfermedad cerebrovascular (Adler, Neil, Manley, Holman, & Turner, 1999). Además la HbA1c aumenta significativamente en proporción a la gravedad, y el número de vasos involucrados en la enfermedad coronaria (Ravipati et al., 2006).

### **2.4.2 Microalbuminuria**

La microalbuminuria es la excreción de albúmina a través de la orina, y es positiva cuando los valores están comprendidos entre 30-300 mg/24 horas (Halabe, 1999). Este marcador, además de servir para determinar daño renal, también es útil como predictor

de riesgo cardiovascular tanto en pacientes con diabetes e hipertensión como en población general, ya que indica disfunción vascular generalizada (González, 2007).

## **2.5 Enfermedad arterial periférica**

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una afectación que se caracteriza por presentar obstrucción –de origen aterosclerótico – de las arterias de los miembros inferiores (American Diabetes Association, 2003) y es una de las complicaciones macrovasculares de la diabetes.

El estudio UKPDS evidenció que al momento del diagnóstico de diabetes el 1.2% de los pacientes presentaban EAP, aumentando a 12.5% a los 18 años de enfermedad (Adler, Amanda J., Richard J. Stevens, Andrew Neil, 2002); sin embargo, este estudio presentó como limitación la exclusión de los pacientes con antecedente de enfermedad coronaria, quienes presentan alta prevalencia de EAP (Norman, Davis, Bruce, & Davis, 2006). Según el registro PAMISCA el 38.2% de pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo presenta concomitantemente EAP (Núñez et al., 2010). Algo que también se evidenció en el estudio UKPDS es, que por cada 1% de aumento de la HbA1c se incrementa el riesgo de desarrollar EAP en un 28% (Adler, Amanda J., Richard J. Stevens, Andrew Neil, 2002).

Pacientes diabéticos con EAP tienen mayor prevalencia de enfermedad coronaria (52.38% frente al 24 % en aquellos sin EAP) (Agarwal et al., 2012). Un estudio Español demostró que el ITB presenta alta especificidad como herramienta en el diagnóstico de dolor torácico agudo de origen coronario, siendo además el mejor

predictor independiente de coronariopatía (Elduayen Gragera et al., 2010). Por lo que se considera que un ITB menor a 0.9 es un factor de riesgo cardiovascular independiente, asociándose a peor pronóstico en cuanto a morbilidad y mortalidad cardiovascular (Castillo-castillo, 2009).

Los pacientes que padecen EAP pueden ser asintomáticos, pero las personas con diabetes son más propensos a presentar síntomas (Marso & Hiatt, 2006), principalmente claudicación intermitente aumentado la probabilidad de presentarla 3.5 veces más en hombres y 8.6 veces en mujeres (Kannel & McGee, 1985). La claudicación intermitente se caracteriza por aparición de dolor tipo urente al realizar esfuerzo físico que cede con el reposo y que se localiza en el sitio de obstrucción. La gravedad de la sintomatología se puede estratificar en la clasificación de Fontaine:(Serrano Hernando & Martín Conejero, 2007) (*Véase tabla 4*)

**TABLA 4**  
*Clasificación clínica de Fontaine*

<b>Estadio I</b>	Asintomático, pero índice tobillo-brazo alterado.
<b>Estadio IIa</b>	Claudicación leve (>200 m)
<b>Estadio IIb</b>	Claudicación moderada-severa (<200 m)
<b>Estadio III</b>	Dolor en reposo. Sin necrosis visible.
<b>Estadio IV</b>	Úlcera o gangrena. Lesiones tróficas.

Fuente: Serrano, F. Conejero, A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. Rev Esp Cardiol. 2007;60 (9):969-82.

Para el diagnóstico de EAP es necesario usar pruebas diagnósticas, ya que la anamnesis y el examen físico tienen baja sensibilidad. Entre estas pruebas se encuentran: el ITB, estudio de presión segmentaria de las extremidades inferiores, prueba de esfuerzo, pletismografía segmentaria, ecografía Doppler y la angiografía vascular por tomografía computarizada o resonancia magnética. Debido a sus características, el ITB es de las pruebas de elección para el diagnóstico, ya que con un valor  $<0.9$  corresponde a una obstrucción de aproximadamente el 50% de la luz arterial (Guindo et al., 2009).

## **2.6 Índice tobillo brazo**

La búsqueda activa de lesiones macrovasculares en diabéticos se ha convertido en una práctica sistemática, utilizándose inicialmente estudios vasculares no invasivos para evaluar la presencia y la gravedad de aterosclerosis (Emile R Mohler III & Erica Mitchell, MD, 2016), entre ellos el índice tobillo-brazo (ITB).

El ITB es una técnica no invasiva, sencilla, altamente reproducible y económica, que se utiliza para detectar enfermedad arterial periférica (EAP) (Guindo et al., 2009), y además, sirve como indicador de aterosclerosis generalizada (Ankle Brachial Index Collaboration, 2008). Posee una alta sensibilidad ( $>90\%$ ) y especificidad ( $>95\%$ ), pero estos estimadores estadísticos se ven afectados en pacientes diabéticos (Dachun Xu et al., 2010), debido a que la calcificación acelerada de la pared arterial que se produce a causa de la diabetes —los productos de glicosilación avanzada tienen la capacidad de inducir la diferenciación de los pericitos a células con capacidad osteoblástica, contribuyendo al desarrollo de la calcificación vascular (Yamagishi et al., 2005)—

provocan una sobreestimación de la presión del miembro inferior (Dachun Xu et al., 2010), lo que conlleva a una disminución en la sensibilidad del ITB para ésta población llegando a ser del 53%-54.4%, con una especificidad del 95% (Potier et al., 2011).

Para poder realizar el ITB se necesita de un esfigomanómetro y una sonda Doppler de 8 Mhz (Lahoz & Mostaza, 2006), y se mide la presión sistólica tanto de ambos tobillos –puede usarse arteria pedia dorsal o tibial posterior – como ambas arterias braquiales. El cálculo del índice se puede realizar de varias formas, pero debido a que la sensibilidad disminuye en pacientes diabéticos, la división de la presión más baja de los miembros inferiores por la más alta de los brazos aumenta ligeramente la sensibilidad en este grupo de pacientes (Dachun Xu et al., 2010).

Los valores obtenidos en el ITB nos van a indicar el grado de obstrucción de las arterias, siendo un valor  $< 0.90$  ya indicador de EAP (Cantú-Brito et al., 2011). En 2011 el European Journal of Vascular and Endovascular Surgery clasificó al ITB: 0.91-1.30 (normal), 0.70-0.90 (obstrucción leve), 0.40-0.69 (obstrucción moderada),  $< 0.40$  (obstrucción severa) y  $> 1.30$  (vasos incompresibles) (Potier et al., 2011). Debido a que el ITB también sirve como indicador de riesgo cardiovascular, en 2009, un metanálisis de JAMA consideró los valores de ITB 1.11-1.40 normal, mientras que los valores comprendidos entre 0.91-1.10 ya existe riesgo cardiovascular y mayor probabilidad de eventos, aunque este riesgo es menor que las personas que presentan un ITB  $< 0.90$ . Los valores  $> 1.40$  también fueron considerados como riesgo debido a

la calcificación que se presenta a nivel de arterias (Ankle Brachial Index Collaboration, 2008).

## **2.7 Enfermedad coronaria en pacientes diabéticos**

Según un estudio multinacional realizado por la OMS, el 52% de la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es debida a enfermedades cardiovasculares, siendo ésta la principal causa de muerte (Morrish et al., 2001). Hay evidencia de una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes que presentan intolerancia a la glucosa —riesgo que surge inclusive antes de que se presente la diabetes— ya que hay relación entre glucosa en ayunas y el riesgo vascular a partir de un valor de 100.8 mg/dL (Rydén & Mellbin, 2012). Según *The Euro Heart Survey on diabetes and the heart*, que investiga la prevalencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con enfermedad coronaria —realizado en 25 países y con 4196 sujetos de estudio— el 31% de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2. A los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus se les realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa; donde se evidenció que el 37% tenían intolerancia a la glucosa, y el 18% diabetes mellitus previamente desconocida (Bartnik et al., 2004).

La enfermedad coronaria oculta es un hallazgo usual en pacientes diabéticos (Di Carli & Hachamovitch, 2005), ya que es frecuente el infarto de miocardio silente. Comúnmente la enfermedad coronaria se detecta en una etapa avanzada; lo que puede explicar la peor evolución de estos pacientes (Scognamiglio, Negut, Ramondo, Tiengo, & Avogaro, 2006). Autopsias realizadas a pacientes diabéticos sin evidencia

clínica de enfermedad coronaria, demostró que el 75% tenían aterosclerosis coronaria de alto grado (más del 51% de obstrucción de la arteria) en comparación con sólo el 55% de los difuntos no diabéticos, y más de la mitad de los pacientes diabéticos tenían enfermedad coronaria de múltiples vasos, definido como aterosclerosis coronaria de alto grado tanto en tronco de la arteria coronaria izquierda o en dos o más arterias coronarias principales (Goraya et al., 2002).

Es por esto, que se recomienda estrategias agresivas para el diagnóstico temprano de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos, evitando así complicaciones miocárdicas graves (Scognamiglio et al., 2006). La American Diabetes Association, recomienda el cribado de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos asintomáticos, utilizando técnicas de imagen (angiografía no invasiva mediante tomografía computarizada como método inicial) en pacientes que presentan anomalías en el electrocardiograma en reposo, enfermedad arterial periférica o carótida, enfermedad renal, complicaciones como neuropatía autonómica, pacientes que presenten disnea, además de evaluar cuidadosamente factores de riesgo; sin embargo, estos factores no siempre predicen isquemia pero nos alertan para identificar pacientes con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares y que se beneficiarían de una intervención terapéutica oportuna y modificación drástica de factores de riesgo (Bax et al., 2007).

Un estudio de la clínica Mayo, cuyo objetivo fue identificar qué pacientes diabéticos asintomáticos se beneficiarían del cribado de enfermedad coronaria con tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) del corazón, identificó a las ondas Q y la enfermedad arterial periférica como las variables que más se asociaron

a SPECT de alto riesgo, siendo éstos pacientes los candidatos más adecuados para el cribado (Rajagopalan, Miller, Hodge, Frye, & Gibbons, 2005).

## 2.8 Electrocardiograma

El electrocardiograma registra la actividad eléctrica del miocardio en una cinta de papel graficado, las características del miocardio permiten una despolarización —que producen contracción— y repolarización secuencial que registra deflexiones características y que Einthoven las nombró ondas P, Q, R, S y T (Dubin, 2007) (véase figura 1). Además nos brinda información importante sobre el ritmo cardiaco, anomalías del sistema de conducción, detección de isquemia miocárdica, evaluación de anomalías cardíacas, control del tratamiento con drogas y en la detección de enfermedades metabólicas (Prutkin, 2015).

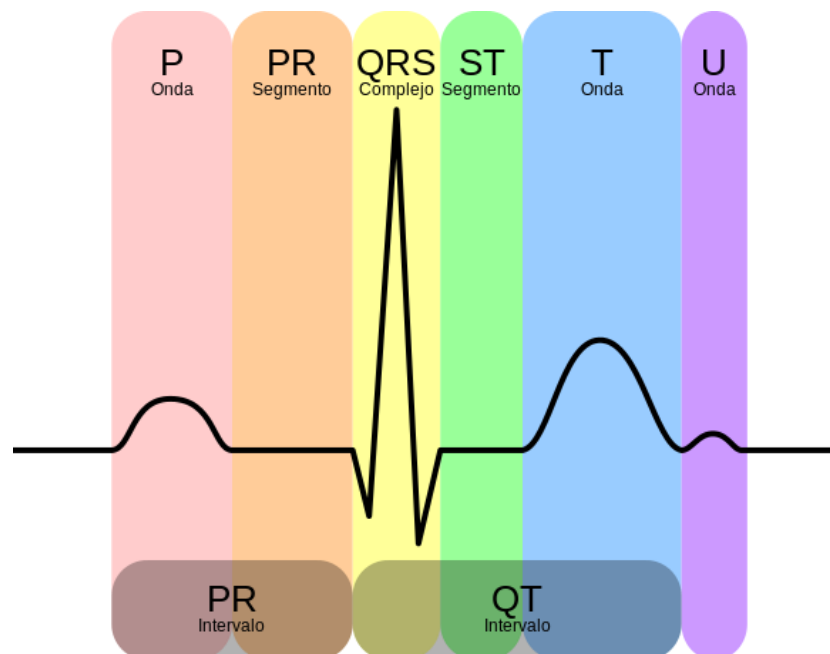


Figura 1. Van Helvete, H. (2014). Dibujo de un ECG [Figura] Recuperado de EKG Complex en.svg

## **2.9 Cambios electrocardiográficos en pacientes diabéticos**

El electrocardiograma es una herramienta básica al momento de valorar lesión miocárdica (González González et al., 2016). La lesión más frecuente de las arterias coronarias es la producida por la aterosclerosis; cuando la capacidad de la arteria para remodelarse hacia afuera se ve superada por la extensión de la placa de ateroma, ésta comienza a estrechar la luz de las arterias (Robert, Bonow O. Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, 2013), originando una disminución de flujo sanguíneo al miocardio, provocando isquemia. La realización de electrocardiograma es esencial en los pacientes con diagnóstico establecido o sospecha de isquemia miocárdica o infarto, identificándose anomalías en el segmento ST, la onda T, y el complejo QRS (Goldberger & Prutkin, 2016). En pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos, no es inusual evidenciar en el electrocardiograma signos de infarto de miocardio no reconocido previamente como ondas Q anormales o inversión de la onda T. También los cambios no específicos de la segmento ST y onda T son un fuerte predictor de la isquemia inducible en pacientes diabéticos asintomáticos (Bax et al., 2007).

Otras alteraciones electrocardiográficas frecuentes y que se han visto relacionadas con enfermedad coronaria son la desviación del eje cardíaco hacia la izquierda y trastornos inespecíficos de la repolarización (Antonio Bayés de Luna, 1987).

Cambios fibróticos extensos, especialmente en el área basal del ventrículo izquierdo, conllevan a miocardiopatía diabética, pudiendo evidenciarse en el electrocardiograma como hipertrofia basal ventricular izquierda. La valoración para neuropatía

autonómica cardíaca se realiza principalmente por evidenciar disfunción en el reflejo barorreceptor y alteración en la variabilidad en la frecuencia cardíaca; además puede presentar alteraciones en el segmento QT (pueden incluir tanto segmento corto, normal como prolongado) (Stern & Sclarowsky, 2009).

Asimismo los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 asintomáticos, que exhiben alteraciones en el electrocardiograma presentan un riesgo cardiovascular más elevado (con un riesgo relativo de 8.28 en comparación a los pacientes diabéticos sin alteraciones en el electrocardiograma) (de Santiago et al., 2007).

Incluso en el curso temprano de la diabetes mellitus pueden observarse alteraciones electrocardiográficas, éstas alteraciones nos ayudan a evaluar neuropatía autonómica cardíaca, miocardiopatía y detectar signos de isquemia miocárdica (Stern & Sclarowsky, 2009). Por ésta razón se recomienda realizar un electrocardiograma a pacientes diabéticos que cursen con más de 15 años de su enfermedad, o que sean mayores de 30 años, también cuando se detecte lesiones macrovasculares o microvasculares debe repetirse cada 2 años; investigándose enfermedad coronaria siempre que se presenten alteraciones en el electrocardiograma (Committee, 2013) con un método de imagen como la angiografía no invasiva mediante tomografía computarizada (Bax et al., 2007).

## 2.9.1 Alteraciones electrocardiográficas más frecuentes en pacientes diabéticos

### 2.9.1.1 Isquemia miocárdica o infarto

Isquemia se refiere a cambios en el electrocardiograma que son reversibles una vez la isquemia del miocardio se ha superado. Infarto se refiere a cambios en el electrocardiograma permanentes y representan tejido de miocardio necrosado. Cuando se produce isquemia o infarto de miocardio se identifican anomalías en el complejo QRS, el segmento ST y en la onda T (Prutkin, 2016a). El segmento ST constituye la fase inicial de la repolarización ventricular y la onda T representa la fase rápida de la repolarización (Dubin, 2007).

- **Cambios en la onda T:** la onda T normal es positiva y asimétrica en todas las derivaciones menos en la derivación VR y puede ser una variante la normalidad una onda T negativa en V1 y mucho más raro se puede encontrar en derivaciones inferiores y en VL si el corazón es vertical. Secuencialmente cuando se produce oclusión de una arteria coronaria, primero se afecta el subendocardio (el subendocardio es más susceptible a la isquemia que el subepicardio; el subendocardio presenta mayor grado de acortamiento y por tanto mayor gasto energético, además depende más de la perfusión diástolica), produciéndose un retraso en la repolarización que se traduce electrocardiográficamente en una T ancha y picuda acompañado usualmente por un alargamiento del QT, éste patrón es transitorio, si evoluciona a afectación transmural se produce alteraciones en el segmento ST y finalmente en el infarto se evidencia la onda Q (*véase Figura 2*). Las

ondas T negativas son resultado de un cambio postisquémico; deben estar presentes en al menos dos derivaciones, son simétricas, depende su profundidad de la intensidad de la isquemia y si se produce un infarto importante la onda T invertida puede persistir indefinidamente (Bayés Luna, 2012). Se define a la inversión de onda T como  $\geq 0,1$  mV en dos derivaciones contiguas con una onda R prominente o cociente R/S  $> 1$  (Thygesen et al., 2013a).

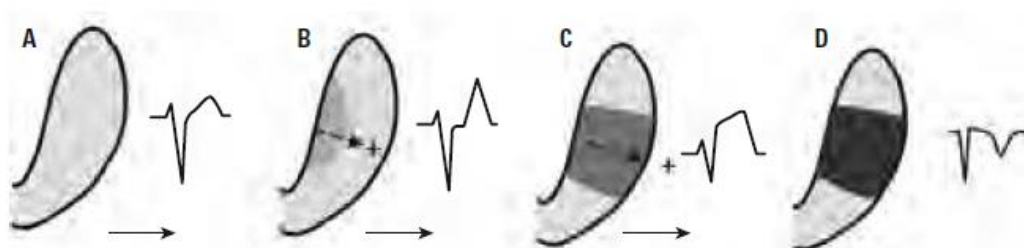


Figura 2. Bayés Luna, A (2012). Los diferentes grados de isquemia que aparecen de forma secuencial tras una oclusión coronaria total explican la morfología del ECG. **A:** ECG sin isquemia previa. **B:** isquemia de predominio en el área subendocárdica (onda T simétrica y habitualmente más alta de lo normal con un intervalo QT más largo). **C:** si hay una isquemia más importante que evoluciona a afectación transmural aparece una elevación del segmento ST. **D:** si persiste la isquemia aparece una necrosis transmural que se expresa como una onda Q de necrosis y una onda T negativa (imagen en ventana intraventricular izquierda). [Figura] Recuperado de “Electrocardiografía Clínica” 7e.

- **Alteración en el segmento ST:** se produce un descenso del segmento ST si la isquemia es subendocárdica (por encontrarse alejada del electrodo de registro) y se origina una elevación del segmento ST si se ve afectado el subepicardio (por estar ésta zona próxima al electrodo de registro) (véase figura 3). Se evidencian estas alteraciones en isquemia aguda, siempre y cuando no haya hipertrofia de ventrículo izquierdo o bloqueo de rama (Bayés Luna, 2012).

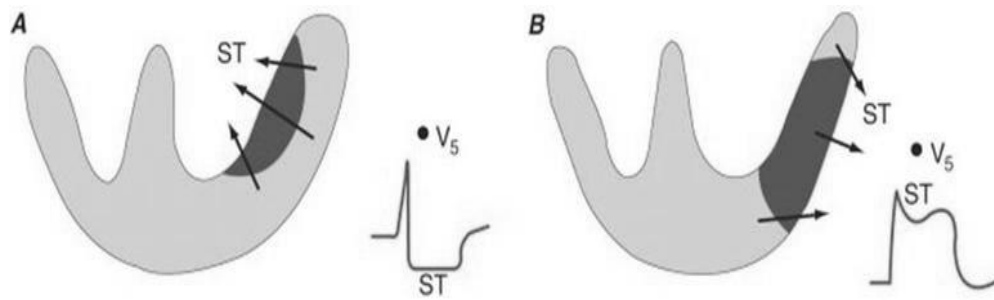


Figura 3. A: IAM sin SDST B: IAM con SDST. [Figura] Recuperado de <https://medicinainterna.wikispaces.com/Cardiopatía+Coronaria>.

La elevación del segmento ST debe tener ciertas características, como estar presente en dos o más derivaciones contiguas, además según el voltaje, éste debe ser mayor o igual a 0,1 mV en todas las derivaciones excepto en V2-V3, en las que la medida del voltaje deben de ser:  $\geq 0,2$  mV en varones de  $\geq 40$  años de edad;  $\geq 0,25$  mV en varones menores de 40 años;  $\geq 0,15$  mV en mujeres (Thygesen et al., 2013b).

- **Ondas Q patológicas:** el tejido infartado no puede despolarizarse, por lo que el complejo QRS que es el que representa la despolarización ventricular se ve afectado, registrándose una onda Q en lugar de una onda R (Bayés Luna, 2012) (vease figura 4). La aparición de ondas Q patológicas están más relacionadas con el tamaño del infarto que con su extensión transmural (Goldberger & Prutkin, 2016). Las ondas Q crónicas se caracterizan por ser profundas ( $> 1$  mm) y anchas ( $> 0,03$  a  $0,04$  segundos) (Prutkin, 2016b).



Figura 4. Onda Q patológica. . [Figura] Recuperado de: <http://en.ecgpedia.org/index.php?title=File:PathoQ.png#filelinks>

### ***2.9.1.2 Trastornos inespecíficos de la repolarización***

Los trastornos inespecíficos de la repolarización son comunes y comprenden morfologías anómalas de la onda T y desviaciones anormales del segmento ST, sin que existan antecedentes ni signos clínicos. Incluye varias anomalías como depresión o elevación del segmento ST, aplanamiento de la onda T, ondas T bifásicas o inversión de la onda T (Prutkin, 2014).

### ***2.9.1.3 Intervalo QT prolongado***

El intervalo QT representa la suma de la despolarización y la repolarización. Varios estudios han demostrado que el QT se prolonga en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica, sin embargo algunos estudios han llegado a la conclusión que un QT prolongado no predice neuropatía autonómica (Rautaharju & Rautaharju, 2007).

El intervalo QT se mide desde el principio del QRS hasta el final de onda T. El método más adecuado para determinar el final de la repolarización es trazar una línea tangente que siga la pendiente descendente de la onda T y que cruce la línea isoeletrica, ese

punto se considera el final de la repolarización (*véase figura 5*). Una forma práctica de identificar un intervalo QT prolongado es cuando éste es mayor que la mitad del intervalo RR (Antoni Bayés de Luna, 2012).

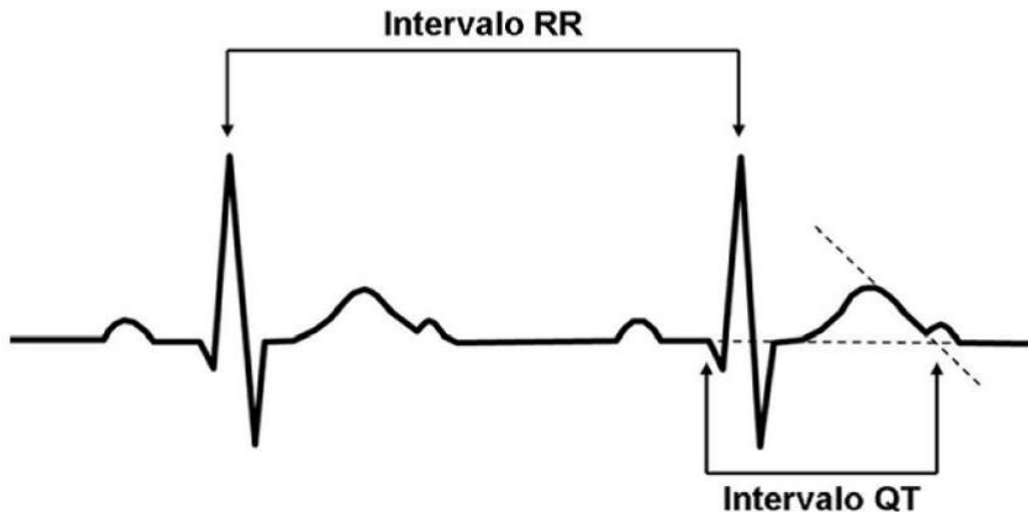


Figura 5. Aguirre (2016) AEP Asociación Española de Pediatría. [Figura] Recuperado de: <http://continuum.aeped.es/screens/play/357/25#.V45gpfhBdg>

Usualmente el intervalo QT es menor de 440 ms; el percentil 99 para los hombres es de 470 ms, y para las mujeres de 480 ms (Antoni Bayés de Luna, 2012). Debido a que el intervalo QT varía con la frecuencia cardiaca, se recomienda corregir el intervalo QT utilizando la fórmula de Waller y Bazett modificada por Taran y Szilagyi (Cobos Gil & Rubira, 2008) (*véase figura 6*):

$$QT_c = QT / \sqrt{RR}$$

Figura 6. Rev Esp Cardiol (2008); 61:896 [Figura] Recuperado de: <http://www.revespcardiol.org/es/quien-fue-el-autor-formula/articulo/13125006/>

#### **2.9.1.4 Hipertrofia ventricular izquierda**

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es el aumento del tamaño de los miocitos cardíacos en respuesta a un aumento crónico de presión o volumen. Se puede evidenciar cinco principales hallazgos: incremento del voltaje del QRS, aumento de la duración del QRS, desviación del eje cardíaco a la izquierda, alteraciones en el ST-T y anomalías en la aurícula izquierda (Goldberger, 2014a). La HVI aumenta el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, muerte súbita y fibrilación auricular, pudiendo ser ésta arritmia la causante de la estrecha relación entre HVI e ictus (González-Juanatey, Cea-Calvo, Bertomeu, & Aznar, 2007). Hay varios criterios para diagnosticar HVI por electrocardiograma, sin embargo tienen baja sensibilidad, debido a los varios factores extracardíacos que influyen sobre el QRS como enfermedades pulmonares, el hábito corporal, la edad etcétera. Según el índice de Sokolow-Lyon hay dos criterios (Goldberger, 2014b):

- Suma de onda S en V1 y onda R en V5 o V6  $\geq 3.5$  mV (35 mm) y / o
- Onda R en aVL  $\geq 1.1$  mV (11 mm)

#### **2.10 Prevención primaria de enfermedad cardiovascular en diabéticos**

Se define como enfermedad cardiovascular aterosclerótica a: síndrome coronario agudo, antecedente de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización arterial coronaria u otra, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, o enfermedad arterial periférica (American Diabetes Association, 2016).

Los factores de riesgo cardiovascular se deben evaluar en pacientes diabéticos al menos una vez al año (American Diabetes Association, 2016), siendo una forma fácil de estimar el riesgo cardiovascular utilizando las calculadoras de riesgo, las mismas que predicen el riesgo cardiovascular a los 10 años. Las calculadoras de riesgo basadas en ecuaciones de Framingham Heart Study tienden a subestimar el riesgo en pacientes diabéticos (Diabetes Trials Unit, n.d.). La calculadora del UKPDS es una herramienta que estima el riesgo en pacientes con diabetes tipo 2 con una sensibilidad del 90%, estratifica el riesgo de sufrir enfermedad coronaria fatal y no fatal, y enfermedad cerebrovascular fatal y no fatal con intervalos de confianza del 95%, considerando bajo riesgo una probabilidad inferior al 15%; riesgo medio del 15-20%, y de alto riesgo, mayor del 20% (*véase figura 7*). Ésta calculadora de riesgo debe utilizarse en pacientes sin evidencia de enfermedad cardiovascular o comorbilidades relevantes. Los pacientes con riesgo cardiovascular medio a alto, son más propensas a cambiar su estilo de vida y a adherirse al tratamiento, si es que se les aconseja sobre su riesgo cardiovascular individual (Francesco Paneni & Cosentino, 2015).

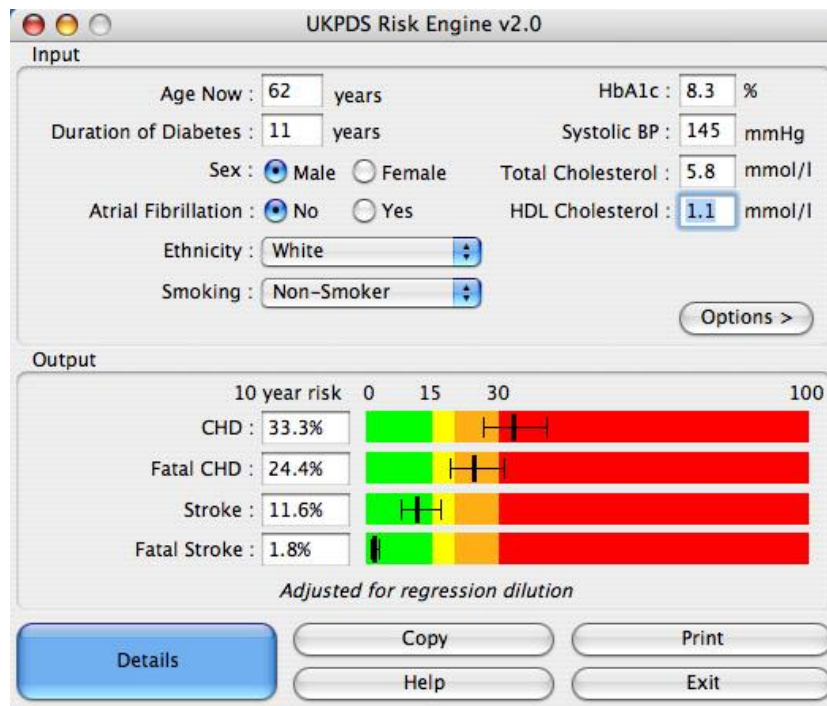


Figura 7. Diabetes Trials Unit. UKPDS Risk Engine [Figura] Recuperado de <https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>

### 2.10.1 Manejo de lípidos

Se debe indicar perfil lipídico a los pacientes diabéticos el momento del diagnóstico y cada cinco años, o antes si es necesario. Las recomendaciones para mejorar el perfil lipídico deben enfocarse sobre todo en la reducción del consumo de grasa saturada, colesterol y ácidos grasos trans, e incentivar el consumo de fitoesteroles y fitoestanoles, ácidos omega 3 y fibra. Además se debe recomendar la realización de actividad física y la pérdida de peso (American Diabetes Association, 2016).

El inicio con estatinas, se basa más que en el nivel de LDL en el riesgo cardiovascular (véase tabla 5). La intensidad de la terapia con estatinas (véase tabla 6) se ajusta en

base a los efectos secundarios , la tolerabilidad y los niveles de colesterol LDL (McCulloch, 2016b).

**Tabla 5**

*Recomendaciones para el uso de estatinas en pacientes diabéticos*

<b>Edad</b>	<b>Factores de riesgo</b>	<b>Dosis recomendada de estatinas</b>	<b>Control con perfil lipídico</b>
<b>&lt;40 años</b>	Ninguno Factor(es)* de riesgo de enfermedad cardiovascular	No se recomienda Moderada a alta	Anualmente o según sea necesario para controlar la adherencia al tratamiento
<b>40 a 75 años</b>	Enfermedad cardiovascular manifiesta	Alta	Según sea necesario para controlar la adherencia al tratamiento
	Ninguno Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	No se recomienda Moderada a alta	
<b>&gt;75 años</b>	Enfermedad cardiovascular manifiesta	Alta	Según sea necesario para controlar la adherencia al tratamiento
	Ninguno Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	No se recomienda Moderada a alta	
	Enfermedad cardiovascular manifiesta	Alta	

\* Factores de riesgo incluyen colesterol LDL  $\geq 100$  mg/dL, hipertensión arterial, fumar, y sobrepeso u obesidad.

Tomado de: American Diabetes Association. (2015) 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. Diabetes Care 2015; 38:S49

**Tabla 6**

*Tipo y dosis recomendada de estatinas de acuerdo a su potencia para reducir colesterol LDL*

---

<b>2</b>	<b>Alta potencia</b>	<b>3</b>	<b>Moderada potencia</b>
	<u><b>Disminuyen el colesterol LDL <math>\geq 50\%</math></b></u>		<u><b>Disminuye el colesterol LDL en un 30% a <math>&lt; 50\%</math></b></u>
	<b>Atorvastatina 40–80 mg</b>		Atorvastatina 10–20 mg
	<b>Rosuvastatina 20–40 mg</b>		Rosuvastatina 5–10 mg
<b>4</b>			Simvastatina 20–40 mg
			Pravastatina 40–80 mg
			Lovastatina 40 mg
			Fluvastatina XL 80 mg
			Pitavastatina 2–4 mg

Tomado de: American Diabetes Association. (2015) 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. Diabetes Care 2015; 38:S49

### **2.10.2 Terapia antiplaquetaria**

Se considera que son candidatos para prevención primaria de enfermedad cardiovascular (apoyados en evidencia débil) los pacientes con diabetes que tienen un riesgo cardiovascular a 10 años de  $>10$  por ciento, con aspirina 75 a 162 mg al día. No se utiliza de rutina aspirina para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en adultos con diabetes con riesgo bajo de enfermedad cardiovascular (a 10 años  $<10$  por ciento). Sin embargo la terapia antiplaquetaria es menos efectiva en pacientes diabéticos, reduce un 10% el total de eventos cardiovasculares en comparación con un

30% de reducción en sujetos no diabéticos. Se puede utilizar clopidogrel (75 mg / día) en pacientes alérgicos a la aspirina (McCulloch, 2016c).

### **2.10.3 Hipertensión arterial**

La HTA suele afectar a bastantes pacientes que padecen de diabetes. En los diabéticos tipo 1, la HTA, es secundaria a una alteración renal, y en los diabéticos tipo 2 suele ir acompañada de otras comorbilidades (American Diabetes Association, 2016).

La reducción de la presión arterial reduce el riesgo de presentar eventos cardiovasculares. En pacientes diabéticos se recomienda una presión arterial <140/90 mmHg, mientras que en determinados casos como: pacientes jóvenes, presencia de albuminuria o hipertensión más algún otro factor de riesgo cardiovascular aterosclerótico se recomienda <130/80 mmHg. Los cambios en el estilo de vida ayudan a la reducción a los pacientes que tengan presión arterial ligeramente elevada >120/80 mm Hg, mientras que para aquellos que ya tengan >140/90 ya es necesaria la terapia farmacológica además de la no farmacológica. Estos cambios en los estilos de vida consisten en la disminución de peso, limitar ingesta de sodio (<2.3gr/día), aumentar la ingesta de frutas y verduras, y realizar deporte. La terapia antihipertensiva disminuye los eventos cardiovasculares, entre los fármacos usados se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAI) (American Diabetes Association, 2016).

### **2.10.4 Control glucémico**

Un control glicémico estricto disminuye los eventos cardiovasculares a largo plazo, es por eso que se recomienda realizar controles de HbA1c dos veces al año. El valor

óptimo aceptado es de  $< 7\%$ . Los valores de glicemia capilar aceptados preprandial son 80 – 130 mg/dl y postprandial  $< 180$  mg/dl (American Diabetes Association, 2016).

### **3 CAPÍTULO III**

#### **MATERIALES Y MÉTODOS**

##### **3.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

La diabetes conlleva un alto riesgo cardiovascular, ya que la hiperglicemia crónica es la que produce daño a nivel tanto macrovascular como microvascular. La enfermedad ateromatosa aparece de manera prematura en pacientes con diabetes tipo 2, que es la causante de las complicaciones macrovasculares, siendo la enfermedad coronaria la más importante causa de muerte en diabéticos.

La placa de ateroma afecta lechos arteriales principales; arterias coronarias, arterias de las extremidades inferiores (J. Beckman et al., 2002).

##### **3.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la relación que existe entre las alteraciones electrocardiográficas y el índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Centro de Salud N° 4 de Chimbacalle?

##### **3.3 HIPÓTESIS**

Los pacientes que presentan alteraciones en el ECG, concomitantemente tendrán un ITB disminuido.

### **3.4 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la relación entre alteraciones electrocardiográficas con índice tobillo-brazo en pacientes con diabetes tipo 2 del centro de salud de Chimbacalle.

### **3.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Conocer la prevalencia de EAP en pacientes diabéticos tipo 2 mediante el ITB.
- Averiguar la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos tipo 2, diagnosticada por ECG.
- Comparar la relación entre ITB con enfermedad coronaria diagnosticada por ECG.

### **3.6 TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo de corte transversal.

### **3.7 UNIVERSO Y MUESTRA**

El universo corresponde a toda la población con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que se atiende en la consulta del Centro de Salud N°4 de Chimbacalle, el cuál es un total de 628 personas, que por criterios de exclusión se reduce a 404 pacientes. De éstas, 9 personas fueron descartadas del estudio por falta de información en la base de datos para llenar la matriz de variables, resultando en total final de 395 personas.

Debido a que la investigación se realizará con el universo, no es necesario el cálculo de muestra.

### **3.7.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de DM 2.
- Pacientes que se hayan realizado ITB en el último año.
- Pacientes que se hayan realizado ECG en el último.

### **3.7.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de otro tipo de DM.
- Pacientes que no tengan realizado ITB en el último año.
- Pacientes que no se hayan realizado ECG en el último año.
- Pacientes embarazadas.

### 3.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**TABLA 7**

*Operacionalización de variables*

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala</b>	<b>Medición</b>
<b>Edad</b>	Años cumplidos por edad cronológica.	Cuantitativo	#	Promedio, mediana, moda, SD
<b>Sexo</b>	Diferencia gonadal que se expresa por la producción de hormonas encargadas de dar la aparición de los tractos internos y externos específicos de cada persona.	Cualitativo	1: Femenino 2: Masculino	Porcentaje
<b>Años de enfermedad</b>	Años transcurridos desde que se confirma el diagnóstico de Diabetes tipo 2 hasta la actualidad.	Cuantitativo	#	Promedio, mediana, moda, SD
<b>Edad en el diagnóstico</b>	Años cumplidos en el momento de diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativo	#	Promedio, mediana, moda, SD
<b>Tabaquismo</b>	Hábito de la persona de fumar.	Cualitativo	1: Sí 2: No 3: Ex fumador	Porcentaje
<b>ITB</b>	Índice obtenido del cociente entre PAS de arteria pedia o tibial posterior con la PAS de arteria braquial	Cualitativo	1: Normal (0,9-1,4) 2: Disminuido (<0,9) 3: Elevado (>1,4)	Porcentaje

<b>ECG</b>	Prueba no invasiva que registra la actividad eléctrica del corazón.	Cualitativa	1: Alterado 2: Sin alteración	Porcentaje
<b>Isquemia cardiaca</b>	Consiste en la disminución del flujo sanguíneo, por ende de oxígeno, al músculo cardiaco, que se puede ver reflejado en el ECG como presencia de ondas Q, ondas T negativas y supra o infra desnivel del segmento ST.	Cualitativa	1: Sí 2: No	Porcentaje
<b>Colesterol total</b>	Su determinación refleja el contenido de colesterol de todas las fracciones lipoproteicas.	Cuantitativo	1: < 200 mg/dl 2: > 200 mg/dl	Promedio, mediana, moda, SD
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad que transporta colesterol esterificado hacia las células hepáticas para su excreción.	Cuantitativo	1: < 45mg/dl 2: > 45mg/dl	Promedio, mediana, moda, SD
<b>HbA1C</b>	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la Hb con glúcidos unidos a cadenas carbonadas, que nos indica el control glucémico de los últimos tres meses.	Cuantitativo	1: < 7% 2: 7% - 8% 3: > 8%	Promedio, mediana, moda, SD
<b>HTA</b>	Consiste en una enfermedad crónica donde se presentan valores elevados de presión arterial.	Cualitativo	1: Sí 2: No	Porcentaje

<b>Ejercicio</b>	Actividad física que se realiza regularmente que implique gasto de energía. Se considera óptimo hacer 3 días/semana por al menos 30 minutos.	Cualitativo	1: Sí 2: No	Porcentaje
------------------	--	-------------	----------------	------------

---

### 3.9 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La información se obtendrá de la revisión de la base de datos secundaria de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y será recolectada en una matriz de variables previamente diseñada en Excel. (Anexo 1).

### 3.10 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS v24 prueba gratuita para Windows. Para el análisis univariado se utilizó promedio, media, mediana y desviación estándar, mientras que para las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia y se usó la prueba de Chi cuadrado.

Para los datos con una distribución no normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney y para los datos con distribución normal se empleó el test T student.

Se realizó un análisis multivarido por medio de un modelo logit para ver la probabilidad de presentar ITB alterado por las variables isquemia en ECG, edad, tiempo de enfermedad, tabaquismo, HbA1c, sexo, HTA, HDL-c, LDL-c y ejercicio.

### **3.11 ASPECTOS BIOÉTICOS**

El propósito de nuestra investigación es buscar la relación de signos de isquemia en el ECG con el ITB. El estudio se lleva a cabo a partir de una revisión de base de datos secundaria, que no implica tratar con personas, por lo que no es necesario la elaboración de un consentimiento informado, pero manteniendo la confidencialidad de toda la información obtenida.

### **3.12 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

#### **3.12.1 HUMANOS**

El presente trabajo de disertación será realizado por dos investigadores, estudiantes de la Facultad de Medicina de la PUCE; además de contar con la colaboración de un tutor metodológico asignado por la universidad, el Dr. Rommel Espinoza de los Monteros.

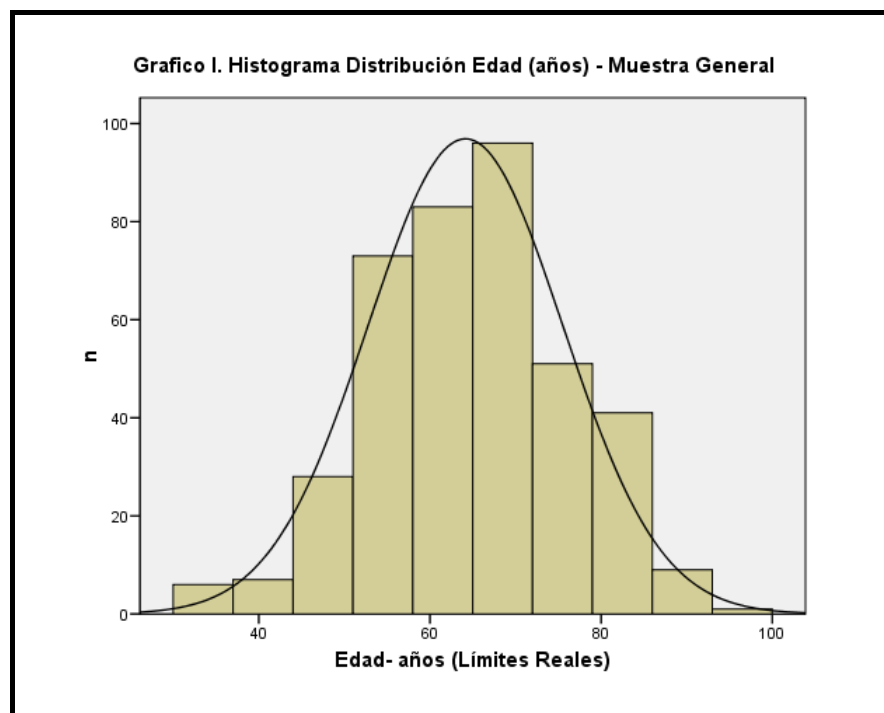
### **3.12.2 MATERIALES**

Fue necesario adquirir el programa SPSS v24, versión de prueba gratuito para Windows para realizar el análisis de los datos. Se hizo uso de computadoras e impresora que son de uso personal de los investigadores.

## 4 CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

Se estudiaron un total de 395 pacientes con diagnóstico de Diabetes tipo 2, que forman parte del Club de Diabéticos de Chimbacalle. Las personas estudiadas presentaron una edad promedio de  $64.2 \pm 11.4$  años (Rango: 31 – 95 años), de los cuales el 79.7% (n=315) son de sexo femenino.



La mediana del tiempo de enfermedad es de 9 años (p2.5: 2 años – p97.5:30 años), siendo para las mujeres de 10 años (p2.5: 2 años – p97.5:30 años) y para los hombres de 8 años (p2.5: 1.03 años – p97.5:25.93 años) ( $p < 0.05$ )<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Test U – MannWhitney.

En cuanto a la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial fue el más prevalente, presente en el 62% de los casos (IC<sub>95%</sub> 57.2 – 66.7). (Véase tabla 8).

**Tabla 8**  
*Prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.*

<b>Factores de Riesgo</b>	<b>Prevalencia % (IC<sub>95%</sub>)</b>
Hipertensión arterial	62 (57.2 – 66.7)
Sedentarismo	40 (35.2 – 44.8)
Microalbuminuria presente	34,4 (29.7 – 31.1)
HbA1c >8 %	36.2 (31.4 – 40,9)
Colesterol Total >200 mg/dL	28.6 (24.1 – 33.1)
Tabaquismo *	20.7 (16.7 – 24.7)
HDL < 45 mg/dL	8.4(5.6 – 11.1)

\* Incluye fumadores y exfumadores

Todos los sujetos fueron evaluados en el comportamiento promedio de los biomarcadores de perfil lipídico desde su ingreso a la Clínica de Diabetes, así como en la mediana de sus niveles de HbA1c (%)<sup>2</sup>, cuyo comportamiento se muestra en la tabla 9.

<sup>2</sup> Se empleó mediana dado el comportamiento no paramétrico esperado en este marcador.

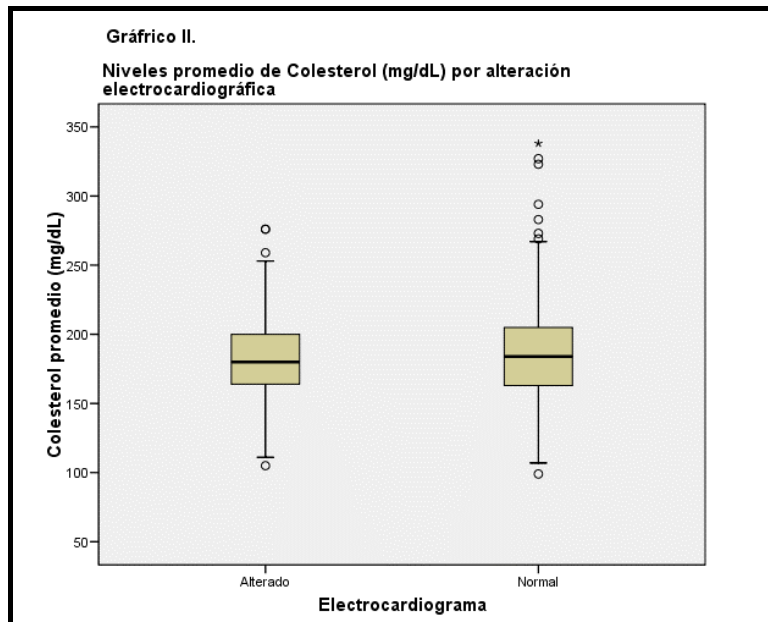
**Tabla 9**

*Niveles de Biomarcadores de Perfil Lipídico y de HbA1c. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.*

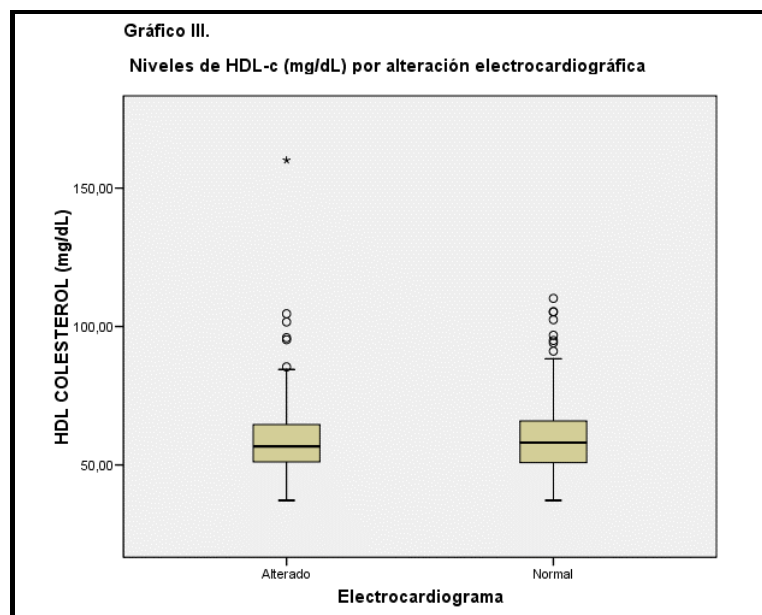
<b>Biomarcadores</b>	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>Rango</b>	<b>Mediana</b>	<b>p2.5 – 97.5</b>
Colesterol Total (mg/dL)	185.4	34.9	99 - 338	185.4	126 – 267.2
HDL – colesterol	59.5	13.4	40.7 – 95.2	57.3	40.7 – 95.3
Mediana HbA1c (%)				7.13	5.18 – 10.86

Todos los sujetos de estudio fueron sometidos a estudio electrocardiográfico, el cual mostró alteraciones en el 39% (IC<sub>95%</sub> 34.2 – 48.3%). La presencia de enfermedad coronaria se representó como isquemia en el electrocardiograma en reposo, donde se consideró la presencia de ondas Q, onda T negativa y supra o infradesnivel del segmento ST en dos o más derivaciones continuas, obteniéndose una prevalencia general de enfermedad coronaria del 7.8% (IC<sub>95%</sub> 5.2 – 10.4%).

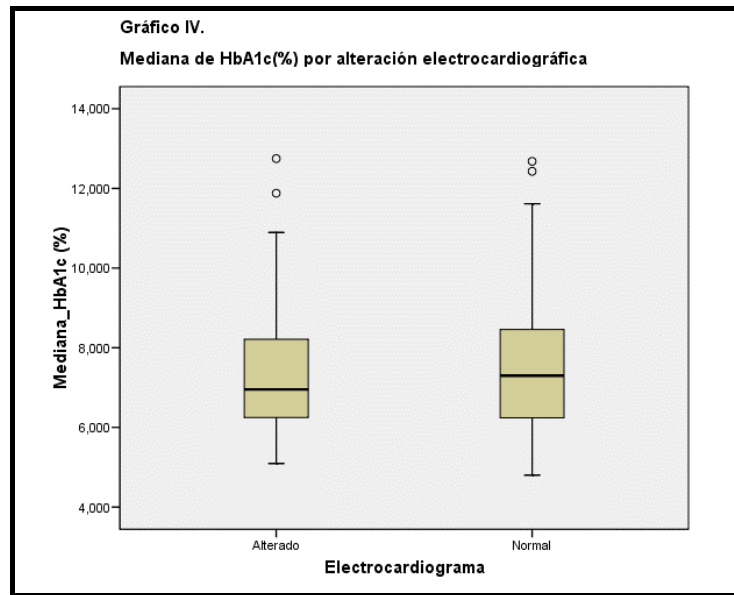
El comportamiento de la media de los biomarcadores de perfil lipídico por condición de alteración electrocardiográfica e isquemia se muestran en los siguientes gráficos.



$p > 0.05$ . Student T test

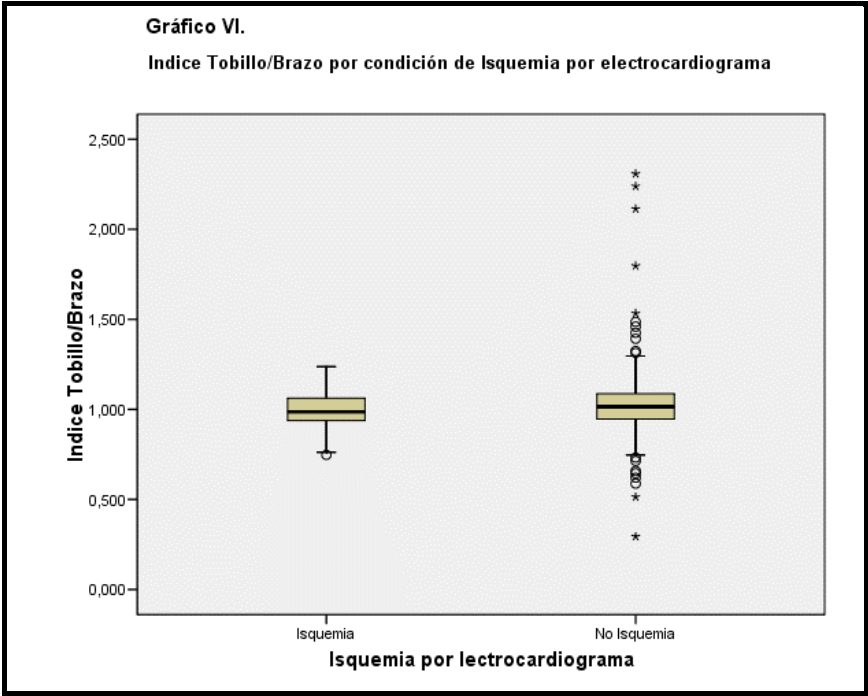
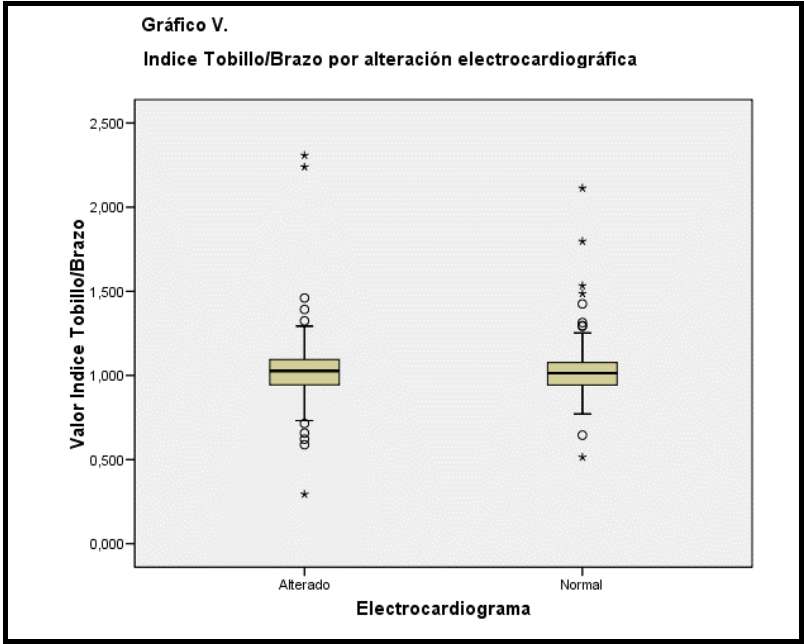


$p > 0.05$ . Student T test



$p > 0.05$ . Test U-Mann-Whitney.

Paralelamente, se evaluó el índice tobillo brazo (ITB), siendo disminuido en el 11.6% (IC<sub>95%</sub> 8.4 – 14.7) de los casos (n=46) y elevado en el 2% (IC<sub>95%</sub> 0.6 – 3.4%) de los casos (n=8). El comportamiento del índice ITB por condición de electrocardiograma alterado e isquemia, se muestra en los siguientes gráficos.



$p > 0.05$ . Student T test

El comportamiento de la alteración electrocardiográfica e isquemia de frente a ITB alterado, se muestran en las tablas 10 y 11.

**Tabla 10**

*Electrocardiograma alterado por clasificación de hallazgo de ITB. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.*

ITB	ECG n(%)*	
	Alterado	No Alterado
• <b>Alterado (n=54)</b>	23 (42.6)	31 (57.4)
• <b>No Alterado (n=341)</b>	131 (38.4)	210 (61.6)
<b>Total</b>	154 (39)	241 (61)

\*p>0.05 – Chi cuadrado.

**Tabla 11**

*Isquemia definida por ECG por clasificación de hallazgo de ITB. Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.*

ITB	Isquemia n(%)*	
	Si	No
• <b>Alterado (n=54)</b>	6 (11.1)	48 (88.9)
• <b>No Alterado (n=341)</b>	25 (7.3)	316 (92.7)
<b>Total</b>	31 (7.8)	364 (92.2)

\*p>0.05 – Chi cuadrado.

Al analizar el grado de control glucémico, empleando los promedios de HbA1c, el 38.7% (n=153) de los sujetos se clasificaron como bien controlados (HbA1c <7%), el 25.1% (n=99) con control aceptable (HbA1c 7-8%) y el 36.2% (n=143) con HbA1c >8%, control inadecuado.

El comportamiento de las anomalías electrocardiográficas y la isquemia por grado de control glucémico (adecuado HbA1c <7 e inadecuado HbA1c >7), se muestra en las tablas 12 y 13.

**Tabla 12**

*Electrocardiograma alterado por grado de control glucémico  
Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.*

Grado Control Glucémico	ECG n(%)*	
	Alterado	No Alterado
• <b>Adecuado (n=155)</b>	63 (40.6)	92 (59.4)
• <b>Inadecuado (n=240)</b>	91 (37.9)	149 (62.1)
<b>Total</b>	154 (39)	241 (61)

\*p>0.05 – Chi cuadrado.

**Tabla 13**

*Isquemia definida por ECG por grado de control glucémico  
Pacientes diabéticos tipo 2. Chimbacalle.*

Grado Control Glucémico	Isquemia n(%)*	
	Si	No
• <b>Adecuado (n=155)</b>	15 (9.7)	140 (90.3)
• <b>Inadecuado (n=240)</b>	16 (6.7)	224 (93.3)
<b>Total</b>	31 (7.8)	364 (92.2)

\*p>0.05 – Chi cuadrado.

Se realizó una regresión logística multivariada para ver la probabilidad de presentar un ITB alterado en función de todos los factores de riesgo. Ninguno de los valores resultó ser significativos ( $P > 0.05$ ). (Véase tabla 14)

**Tabla 14***Regresión logística multivariada para ITB alterado*

<b>ITB alterado</b>	<b>Coef.</b>	<b>Std. Err.</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>[95% Conf.</b>	<b>Intervalo]</b>
<b>Isquemia</b>	0,501	0,504	0,99	0,32	-0,486	1,489
<b>Edad</b>	-0,028	0,015	-1,85	0,065	-0,059	0,001
<b>Tiempo_enfermedad</b>	0,010	0,022	0,45	0,65	-0,033	0,053
<b>Tabaquismo</b>	0,024	0,959	0,02	0,98	-1,855	1,903
<b>No tabaquismo</b>	0,966	0,641	1,51	0,132	-0,291	2,223
<b>HbA1c</b>	-0,097	0,092	-1,06	0,291	-0,277	0,083
<b>Sexo</b>	0,468	0,507	0,92	0,356	-0,526	1,463
<b>HTA</b>	-0,117	0,327	-0,36	0,719	-0,759	0,524
<b>HDL-c</b>	-0,013	0,010	-1,33	0,185	-0,032	0,006
<b>LDL-c</b>	0,002	0,004	0,59	0,555	-0,005	0,009
<b>Ejercicio</b>	-0,551	0,308	-1,79	0,074	-1,155	0,053
<b>Constante</b>	0,279	1,524	0,18	0,855	-2,709	3,266

## **5 CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

El presente estudio determinó una prevalencia de enfermedad arterial periférica diagnosticada por índice tobillo brazo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con una edad promedio de 64.2 años de edad, del 11.6%. El motivo para utilizar ésta prueba es la baja sensibilidad que posee la historia clínica para detectar pacientes con enfermedad arterial periférica y el alto valor pronóstico que tiene el índice tobillo brazo como factor de riesgo cardiovascular. Estudios de prevalencia de enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos reportan cifras que varían desde el 11.3% (Vicente et al., 2006) hasta un 37.9% (Manzano et al., 2006), sin embargo la prevalencia en hispanos aumenta (American Diabetes Association, 2003). Al comparar la prevalencia de EAP diagnosticada mediante ITB en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 obtenida en la presente investigación con estudios realizados en pacientes con similares condiciones sociodemográficas se encontró un estudio realizado en la ciudad de Guayaquil en pacientes con un promedio de edad de 64.1 años que reporta una prevalencia del 14.84% (Barquet Abi-Hannan, Bueno Bruque, & Mármol Mosquera, 2016), y otro estudio realizado en la ciudad de Cuenca en una población con un promedio de edad de 63.3 años, reportan una prevalencia de 47.2% (Palacios Quezada, 2015). La prevalencia que se obtuvo en esta investigación se encuentra entre los valores más bajos encontrados en la literatura, debido, tal vez, al control intensivo de los pacientes, no sólo de su diabetes, sino también en lo que respecta al control de sus factores de riesgo cardiovascular, lo que se ve reflejado en que la mediana de hemoglobina glicosilada de los pacientes (se calculó la mediana de todas las

hemoglobinas glicosiladas desde su ingreso a la clínica de diabetes), es del 7.1%. Asimismo a pesar de que la fisiopatología de la diabetes promueve un perfil aterogénico con niveles séricos bajos de HDL-c, el promedio de HDLc de los pacientes es de 59.58mg/dL (el objetivo es > 40mg/dL en hombres y >50mg/dL en mujeres) (American Diabetes Association, 2016). El HDLc es un importante ateroprotector a partir de valores de >60mg/dL en ambos sexos (Monge & Saban, 2009); el 40.5% de los pacientes poseen valores de HDLc mayores de ese rango. Hay que tener en cuenta que el 82% de los pacientes toman simvastatina; El Estudio de Protección del Corazón (Heart Protection Study) que investiga a la simvastatina frente a placebo, encontró una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas, sobre todo una reducción del 18% en la tasa de muerte por enfermedad coronaria y una reducción significativa por otras causas muerte cardiovascular (entre ellos EAP). Éste beneficio es independiente de los valores iniciales de cLDL (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002), por lo demás hay varios estudios que sugieren que las estatinas poseen un efecto antiinflamatorio, lo que explicaría un retraso en la formación de la placa de ateroma (Obregón et al., 2011)(Montecucco & MacH, 2009) (Marino et al., 2014).

De los sujetos de investigación toman aspirina a bajas dosis diariamente el 88%, al contrario de la fuerte evidencia que apoya a la aspirina en la prevención primaria del infarto agudo de miocardio (Hennekens, 2014), no hay suficiente evidencia de los beneficios de la aspirina relacionada a la enfermedad arterial periférica; aunque se recomienda su uso a bajas dosis, no se ha asociado con un beneficio sustancial (Belch et al., 2008).

En el estudio no se encontró relación entre alteraciones electrocardiográficas y alteración en el índice tobillo brazo. El principal limitante es que ninguna de las dos pruebas son el gold standard para enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica respectivamente, sino que son estudios de cribado. La sensibilidad del índice tobillo brazo disminuye debido a la calcificación acelerada que se presenta en los pacientes diabéticos, tal vez ese sea el motivo por el cual en la regresión logística multivariada realizada se obtuvo como resultado (con un 90% de nivel de confianza) que, a menor edad del paciente existía una mayor probabilidad de presentar un ITB disminuido, ya que pacientes que presentaban un ITB disminuido previo, al calcificarse la pared arterial debido a la edad y a la diabetes, el valor de este aumenta, incluso pudiendo normalizarse. El resto de factores de riesgo investigados en el presente estudio no presentaron relación, pudiendo deberse a que se trata de una población ya intervenida con tratamiento farmacológico y no farmacológico, como es el ejercicio, la dieta y las charlas educativas. También hay que tener en cuenta que al ser una población intervenida por un promedio de 9 años, los pacientes con peor pronóstico lo más probable es que hayan fallecido y no fueron incluidos en la investigación.

Conjuntamente, aunque la principal causa de alteraciones electrocardiográficas sea la enfermedad coronaria secundaria al desarrollo de enfermedad ateromatosa, muchas ocasiones éstas alteraciones sólo se hacen presentes en estudios de esfuerzo cuando la demanda de oxígeno del miocardio aumenta, poniendo en evidencia la isquemia; el limitante fue que se realizó electrocardiograma en reposo, por lo demás la neuropatía autonómica y la cardiomiopatía diabética causan también alteraciones en el ECG, y

también es común la hipertrofia ventricular incluso en pacientes sin hipertensión arterial.

## **6 CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES**

En base a los resultados que se obtuvieron en la presente investigación, se podría plantear las siguientes conclusiones para la población de nuestro estudio:

- La población que presenta diabetes mellitus tipo 2 es predominantemente de sexo femenino, que se encuentra cerca de la adultez mayor, con un promedio de edad de 64.2 años. La media del tiempo de enfermedad para ambos sexos es de 9 años.
- Todos los pacientes se encuentran bajo tratamiento farmacológico y no farmacológico, como ejercicio y charlas educativas. También están sometidos a controles regularmente. Esto podría explicar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular obtenidas en los resultados. El factor de riesgo cardiovascular más prevalente es la hipertensión arterial, en un 62%.
- El buen control tanto de la diabetes como de los factores de riesgo cardiovascular podría explicar también la prevalencia de enfermedad coronaria, determinada por isquemia en el electrocardiograma en reposo, y enfermedad arterial periférica en la población de 7.8% y 11.6%, respectivamente. La prevalencia de alteraciones

electrocardiográficas en general es de 39%, pero aquí se incluyen alteraciones que pueden estar provocadas por causas diferentes a la aterosclerosis.

- En el presente estudio no se encontró asociación de los factores como; HTA, perfil lipídico, HbA1c, microalbuminuria o tabaquismo con alteraciones electrocardiográficas o enfermedad coronaria. Tampoco se evidencio relación alguna entre alteración electrocardiográfica y enfermedad coronaria con ITB alterado.

## **7 CAPÍTULO VII**

### **RECOMENDACIONES**

- Realizar estudios con pacientes a los que se les realice pruebas de tamizaje al momento del diagnóstico, tanto electrocardiograma como índice tobillo brazo.
- Realizar controles regulares a los pacientes diabéticos para identificar y tratar factores de riesgo cardiovascular y evitar eventos cardiovasculares que muchas veces son incapacitantes y producen un alto gasto al sistema de salud.
- Realizar una angiografía no invasiva mediante tomografía computarizada a los pacientes que presenten alteraciones en el electrocardiograma y un índice tobillo brazo patológico.
- Informar el riesgo cardiovascular individual a cada paciente, ya que se ha visto que eso los hace más propensos a cambiar su estilo de vida y a adherirse al tratamiento.
- Subrayar la importancia del índice tobillo brazo como prueba no sólo para identificación de enfermedad arterial periférica, sino también como indicador de aterosclerosis generalizada y como factor de riesgo cardiovascular.
- Realizar estudios utilizando pruebas con mayor sensibilidad y más específicas, ya que en nuestro estudio utilizamos pruebas de tamizaje; el índice tobillo brazo tiene una baja sensibilidad en pacientes diabéticos, y las alteraciones

electrocardiográficas se pueden dar por otras causas diferentes a la enfermedad coronaria producida por aterosclerosis.

## 8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adler, Amanda J., Richard J. Stevens, Andrew Neil, I. M. S. (2002). UKPDS 59 :  
Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral  
Vascular Disease in Type 2. *Diabetes Care*, 25(5), 894–899.
- Adler, A. I., Neil, H. A. W., Manley, S. E., Holman, R. R., & Turner, R. C. (1999).  
Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their  
association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom  
Prospective Diabetes Study (UKPDS 47). *American Heart Journal*, 138(5 D),  
353–359. [http://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70035-9](http://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70035-9)
- Agarwal, A. K., Singh, M., Arya, V., Garg, U., Singh, V. P., & Jain, V. (2012).  
Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus and its  
correlation with coronary artery disease and its risk factors. *J Assoc Physicians  
India*, 60(july), 28–32.
- Ahmad, S., El Akiki, G., Alqahtani, A., Arias, S., & Azzi, J. (2013). *Diabetes An Old  
Disease, a New Insight*. (S. I. Ahmad, Ed.), *Journal of Chemical Information  
and Modeling* (Vol. 53). New York: Springer Science.  
<http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- American Diabetes Association. (2003). Peripheral Arterial Disease in People With  
Diabetes. *Diabetes Care*, 26(12), 3333–3341.
- American Diabetes Association. (2016). Standards of Medical Care in Diabetes  
2016. *Diabetes Care*, 39(1), S1–S112. <http://doi.org/10.2337/dc16-S001>

- Ankle Brachial Index Collaboration. (2008). Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA*, 300(2), 197–208. <http://doi.org/10.1001/jama.300.2.197>
- Arbab-Zadeh, A., & Hoe, J. (2011). Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography: Methods, caveats, and implications. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(2), 191–202. <http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.011>
- Arce-Torres, M. A., Elena, M., Acosta, H., Ponce, G., & Núñez, A. A. (2008). Aterogénesis. *Revista Salud Pública Y Nutrición*, 9(4), 1–11.
- Arroyo, P. (2008). La alimentación en la evolución del hombre : su relación con el riesgo de enfermedades crónico degenerativas. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 65(6), 9–10.
- Barquet Abi-Hannan, G., Bueno Bruque, L. E., & Mármol Mosquera, F. A. (2016). Prevalencia y factores asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 : estudio realizado en la consulta externa del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil, agosto 2015 - marzo 2016. *Universidad Católica de Santiago de Guayaquil*. Retrieved from <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/5317>
- Bartnik, M., Rydén, L., Ferrari, R., Malmberg, K., Simoons, M., Standl, E., ... Tasic, I. (2004). The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European Heart Journal*, 25(21), 1880–1890.

<http://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>

Bax, J., Young, L., Frye, R., Bonow, R., Steinberg, H., & Barrett, E. (2007).

Screening for Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, 30(10), 2729–2736. <http://doi.org/10.2337/dc07-9927>.

Bayés de Luna, A. (1987). *Textbook of Clinical Electrocardiography* (1st editio).

Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=ztFMshPhpjAC&pgis=1>

Bayés de Luna, A. (2012). Características del electrocardiograma normal. ECG

normal: ondas e intervalos. In *Electrocardiografía clínica* (7ª ed., pp. 71–98). Mallorca: Publicaciones Permanyer.

<http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Bayés Luna, A. (2012). Isquemia y necrosis. In *Electrocardiografía clínica* (7ª ed., pp. 221–287). Mallorca: Publicaciones Permanyer.

<http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Beckman, J. A., Paneni, F., Cosentino, F., & Creager, M. A. (2013). Diabetes and

vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *European Heart Journal*, 34(31), 2444–2456.

<http://doi.org/10.1093/eurheartj/eh142>

Beckman, J., Creager, M., & Libby, P. (2002). Diabetes and atherosclerosis;

Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *JAMA*, 287(19), 2570–2581.

<http://doi.org/10.1001/jama.2010.1500>

Belch, J., MacCuish, A., Campbell, I., Cobbe, S., Taylor, R., Prescott, R.,  
MacWalter, R. (2008). The prevention of progression of arterial disease and  
diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of  
aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral  
arterial disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 337, a1840.  
<http://doi.org/10.1136/bmj.a1840>

Cantú-Brito, C., Chiquete, E., Duarte-Vega, M., Rubio-Guerra, A., Herrera-Cornejo,  
M., & Nettel-García, J. (2011). Estudio multicéntrico INDAGA. Índice tobillo-  
brazo anormal en población mexicana con riesgo vascular. *Revista Médica Del  
Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 49(3), 239–246.

Castillo-Castillo, P. M. J. (2009). Valor pronóstico de la enfermedad arterial  
periférica en la cardiopatía isquémica. *Rev. Española Cardiol*, 09(Supl.D), 24–  
30.

Centers for Disease Control and Prevention. (1999). Ten Great Achievements —  
United States, 1900-1999. *JAMA*, 281(16), 1481–1484.  
<http://doi.org/10.1001/jama.281.16.1481>

Centers for Disease Control and Prevention. (2014). *National Diabetes Statistics  
Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States*. Department  
of Health and Human Services. Atlanta. Retrieved from  
[https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-  
web.pdf](https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf)

Cobos Gil, M. A., & Rubira, J. C. G. (2008). ¿Quién fue el autor de la fórmula de

Bazett? *Rev Esp Cardiol*, 61(8), 896–897. <http://doi.org/10.1157/13125006>

Committee, C. D. A. C. P. G. E. (2013). Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*, 37(1), S1–S212. Retrieved from [http://guidelines.diabetes.ca/app\\_themes/cdacpg/resources/cpg\\_2013\\_full\\_en.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/app_themes/cdacpg/resources/cpg_2013_full_en.pdf)

Coustan, D. R. (2016). Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis. Retrieved June 24, 2016, from [http://www.uptodate.com/contents/diabetes-mellitus-in-pregnancy-screening-and-diagnosis?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/diabetes-mellitus-in-pregnancy-screening-and-diagnosis?source=see_link)

Dachun Xu, Jue Li, Liling Zou, Yawei Xu, Dayi Hu, Pagoto, S. L., & Yunsheng Ma. (2010). Sensitivity and specificity of the ankle--brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vascular Medicine (London, England)*, 15(5), 361–369. <http://doi.org/10.1177/1358863X10378376>

de Santiago, A., García-Lledó, A., & Ramos, E. (2007). Valor pronóstico del electrocardiograma en pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida. *Revista Española de Cardiología*, 60(10), 1035–1041. <http://doi.org/10.1157/13111235>

Desai, M., & Clark, A. (2008). Autoimmune diabetes in adults: Lessons from the UKPDS. *Diabetic Medicine*, 25(SUPPL. 2), 30–34. <http://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02497.x>

Di Carli, M. F., & Hachamovitch, R. (2005). Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *Journal of the*

*American College of Cardiology*, 45(1), 50–53.

<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.055>

Diabetes Trials Unit. (n.d.). UKPDS Risk Engine. Retrieved July 31, 2016, from

<https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>

Dubin, D. (2007). Principios básicos. In *Dubin: interpretación de ECG* (6th ed., pp. 1–30). Florida: COVER PUB.

Eaton, S. B. (2000). Consumption of Trace Elements and Minerals by Preagricultural Humans. In J. Bogden & L. M. Klevay (Eds.), *Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals* (pp. 37–47). Springer.

Eaton, S. B., & Konner, M. (1985). Paleolithic Nutrition — A Consideration of Its Nature and Current Implications. *N Engl J Med*, 312(5), 283–289.

<http://doi.org/10.1056/NEJM198501313120505>

Elduayen Gragera, J., Muñoz Santos, L., Nogales Asensio, J. M., Giménez Sáez, F., López Mínguez, J. R., & Merchán Herrera, A. (2010). Determinación del Índice tobillo-brazo en pacientes con dolor torácico agudo de posible origen coronario. *Medicina Clinica*, 134(5), 202–205. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.07.045>

Emile R Mohler III, M., & Erica Mitchell, MD, F. (2016). Noninvasive diagnosis of arterial disease. Retrieved June 10, 2016, from [http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search\\_result&search=atherosclerosis+diagnostic&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-diagnosis-of-arterial-disease?source=search_result&search=atherosclerosis+diagnostic&selectedTitle=1~150)

FID. (2013). *Atlas de Diabetes. Federación Internacional de Diabetes*. Retrieved from [http://www.fmdiabetes.org/fmd/des/SP\\_6E\\_Atlas\\_Full.pdf](http://www.fmdiabetes.org/fmd/des/SP_6E_Atlas_Full.pdf)

FID. (2015). *Atlas de Diabetes FID, 7ed. Federación Internacional de Diabetes*. Brussels, Belgium.

Gaziano, T. A., & Gaziano, J. M. (2016). Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares. In D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna 19e* (19th ed.). New York: McGraw-Hill.

Goldberger, A. L. (2014a). Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. Retrieved July 19, 2016, from [http://www.uptodate.com/contents/electrocardiographic-diagnosis-of-left-ventricular-hypertrophy?source=search\\_result&search=left+ventricular+hypertrophy&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/electrocardiographic-diagnosis-of-left-ventricular-hypertrophy?source=search_result&search=left+ventricular+hypertrophy&selectedTitle=1~150)

Goldberger, A. L., & Prutkin, J. M. (2016). Electrocardiogram in the diagnosis of myocardial ischemia and infarction. Retrieved June 11, 2016, from [http://www.uptodate.com/contents/electrocardiogram-in-the-diagnosis-of-myocardial-ischemia-and-infarction?source=search\\_result&search=myocardial+ischemia&selectedTitle=4~150](http://www.uptodate.com/contents/electrocardiogram-in-the-diagnosis-of-myocardial-ischemia-and-infarction?source=search_result&search=myocardial+ischemia&selectedTitle=4~150)

González González, J., Criado Álvarez, J. J., Molina Perdomo, L., & Alcocer Lanza, M. F. (2016). Uso del electrocardiograma en atención primaria: estudio ELAPI.

*Medicina General Y de Familia*, (x x), 9–10.

<http://doi.org/10.1016/j.mgyf.2016.02.005>

González, I. (2007). La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*, 7, 31–43.

González-Juanatey, J. R., Cea-Calvo, L., Bertomeu, V., & Aznar, J. (2007). Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y perfil de riesgo cardiovascular en hipertensos. Estudio VIIDA. *Revista Española de Cardiología*, 60(2), 148–156. <http://doi.org/10.1157/13099461>

Goraya, T. Y., Leibson, C. L., Palumbo, P. J., Weston, S. A., Killian, J. M., Pfeifer, E. A., ... Roger, V. L. (2002). Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(5), 946–953. [http://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02065-X](http://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02065-X)

Groop, L., Tuomi, T., Rowley, M., Zimmet, P., & Mackay, I. R. (2006). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)—more than a name. *Diabetologia*, 49(9), 1996–1998. <http://doi.org/10.1007/s00125-006-0345-x>

Guindo, J., Martínez-ruiz, M. D., Gusi, G., Punti, J., Bermúdez, P., & Martínez-rubio, A. (2009). Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica . Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba, 11–17.

Halabe, A. (1999). Microalbuminuria : Utilidad clínica. *Anales Médicos*, 44(2), 82–85.

Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF Heart Protection

Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20 536 High-Risk Individual: A Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, 360(9326), 7–22. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3)

Hennekens, C. H. (2014). Benefits and risks of aspirin in secondary and primary prevention of cardiovascular disease. Retrieved August 25, 2016, from <http://www.uptodate.com/contents/benefits-and-risks-of-aspirin-in-secondary-and-primary-prevention-of-cardiovascular-disease?source=machineLearning&search=aspirin+prevencion+primaria&selectedTitle=1~150&sectionRank=1&anchor=H22#H22>

Instituto Nacional de Estadística y Censo. (2014). Principales Causas de Mortalidad. Retrieved June 16, 2016, from <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/vdatos/>

Jackson, E., & Rubenfire, M. (2015). Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. Retrieved July 23, 2016, from <http://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-risk-of-smoking-and-benefits-of-smoking-cessation?source=machineLearning&search=tobacco&selectedTitle=2~150&sectionRank=2&anchor=H6#H6>

Kannel, W. B., & McGee, D. L. (1985). Update on Some Epidemiologic Features of Intermittent Claudication: The Framingham Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 33(1), 13–18. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb02853.x>

Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013).

Introduction to diabetes mellitus. In A. Shamim (Ed.), *Diabetes. An Old Disease, a New Insight* (p. 4). New York: Springer New York.

Lahoz, C., & Mostaza, J. (2006). Índice tobillo-brazo : una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*, 59(7), 647–649.

Li, Q., Cao, X., Qiu, H.-Y., Lu, J., Gao, R., Liu, C., ... Yang, J.-K. (2016). A three-step programmed method for the identification of causative gene mutations of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Gene*, 588(2), 141–148.  
<http://doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.021>

Libby, P. (2013). Biología vascular de la aterosclerosis. In P. L. Robert, Bonow O. Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes (Ed.), *Braunwald. Tratado de Cardiología* (9th ed., pp. 905–921). Barcelona: Elsevier.

Libby, P. (2016). Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis. In L. J. eds. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J (Ed.), *Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e* (19th ed.). New York: McGraw-Hill.

Retrieved from

<http://puceftp.puce.edu.ec:2174/content.aspx?bookid=1717&sectionid=1149296>

10

Libby, P., & Plutzky, J. (2002). Diabetic macrovascular disease: The glucose paradox? *Circulation*, 106(22), 2760–2763.  
<http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000037282.92395.AE>

Lobos Bejarano, J. M., & Brotons Cuixart, C. (2011). Factores de riesgo

cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Atención Primaria*, 43(12), 668–677. <http://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.10.002>

López-Jiménez, F., & Cortés-Bergoderi, M. (2011). Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*, 64(2), 140–149. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.10.010>

Maiorino, M. I., Bellastella, G., & Esposito, K. (2014). Diabetes and sexual dysfunction: Current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 7, 95–105. <http://doi.org/10.2147/DMSO.S36455>

Mantzoros, C. (2015). Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. Retrieved June 21, 2016, from [http://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum?source=search\\_result&search=insuline+resisance&selectedTitle=1~1](http://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum?source=search_result&search=insuline+resisance&selectedTitle=1~1)  
50

Manzano, L., de D García-Díaz, J., Gómez-Cerezo, J., Mateos, J., J del Valle, F., Medina-Asensio, J., ... Zamora, J. (2006). Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol*, 59(7), 662. <http://doi.org/10.1157/13091367>

Maraschin, J. de F. (2013). Classification of diabetes. In S. I. Ahmad (Ed.), *Diabetes. An Old Disease, a New Insight* (pp. 15–17). New York: Springer.

Marino, F., Maresca, A. M., Castiglioni, L., Cosentino, M., Maio, R. C., Schembri, L., Guasti, L. (2014). Simvastatin down-regulates the production of interleukin-8 by neutrophil leukocytes from dyslipidemic patients. *BMC Cardiovascular*

*Disorders*, 14(1), 37. <http://doi.org/10.1186/1471-2261-14-37>

Marso, S. P., & Hiatt, W. R. (2006). Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. *American College of Cardiology*, 47(5), 921–929.

<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.065>

McCulloch, D. K. (2016a). Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. <http://doi.org/http://www.uptodate.com/contents/classification-of-diabetes-mellitus-and-genetic-diabetic-syndromes>

McCulloch, D. K. (2016b). Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. Retrieved August 1, 2016, from

[http://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-mellitus?source=machineLearning&search=lipid+management+diabetes&selectedTitle=1~150&sectionRank=1&anchor=H15#H15)

[mellitus?source=machineLearning&search=lipid+management+diabetes&selectedTitle=1~150&sectionRank=1&anchor=H15#H15](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-mellitus?source=machineLearning&search=lipid+management+diabetes&selectedTitle=1~150&sectionRank=1&anchor=H15#H15)

Monge, B., & Saban, J. (2009). El colesterol HDL como factor polivalente en la protección del endotelio. In J. Sabán Ruiz (Ed.), *Control global del riesgo cardiometabólico* (pp. 531–546). España: Diaz de Santos.

Montecucco, F., & Mach, F. (2009). Update on statin-mediated anti-inflammatory activities in atherosclerosis. *Seminars in Immunopathology*, 31(1), 127–142.

<http://doi.org/10.1007/s00281-009-0150-y>

Moreno, P. R., Murcia, A. M., Palacios, I. F., Leon, M. N., Bernardi, V. H., Fuster, V., & Fallon, J. T. (2000). Coronary Composition and Macrophage Infiltration in Atherectomy Specimens From Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation*,

102(18), 2180–2184. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2180>

Morrish, N., Wang, S., Stevens, L., & Fuller, J. (2001). Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44(2), S14–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11587045>

Norman, P., Davis, W., Bruce, D., & Davis, T. M. . (2006). Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*, 29(3), 575–580. <http://doi.org/29/3/575> [pii]

Núñez, D., Morillas, P., Quiles, J., Cordero, A., Guindo, J., Soria, F., Bertomeu, V. (2010). Utilidad de un índice tobillo-brazo patológico en la identificación de la enfermedad coronaria multivazo en pacientes con síndrome coronario agudo. *Revista Espanola de Cardiologia*, 63(1), 54–59. [http://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70009-9](http://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70009-9)

O'Donnell, C. J., & Elosua, R. (2008). Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiología*, 61(3), 299–310. <http://doi.org/10.1157/13116658>

Obregón, O., Gestne, A., Lares, M., Castro, J., Stulin, I., Martínez, J., Aponte, A. (2011). Efectos tempranos de las estatinas: Inflamación y oxidación. *Clinica E Investigacion En Arteriosclerosis*, 23(6), 269–274. <http://doi.org/10.1016/j.arteri.2011.06.006>

PAHO. (2009). *Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2*.

- Palacios Quezada, M. V. (2015). Prevalencia de enfermedad arterial periférica y factores asociados en clubes de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Cuenca 2014. *Repositorio Institucional de La Universidad de Cuenca*. Retrieved from <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/21272>
- Paneni, F., & Cosentino, F. (2015). Epidemiology, Definition, and Diagnosis of Diabetes Mellitus. In *Diabetes and Cardiovascular Disease* (p. 7). Switzerland: Springer. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-17762-5>
- Paneni, F., & Cosentino, F. (2015). Risk Stratification. In *Diabetes and Cardiovascular Disease* (pp. 69–83). Switzerland: Springer. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-17762-5>
- Potier, L., Abi Khalil, C., Mohammedi, K., & Roussel, R. (2011). Use and utility of Ankle brachial index in patients with diabetes. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, *41*(1), 110–116. <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.09.020>
- Powers, A. C. (2016). Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. In L. J. eds. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J (Ed.), *Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e* (19th ed.). New York: McGraw-Hill. Retrieved from <http://puceftp.puce.edu.ec:2174/content.aspx?bookid=1717&Sectionid=114939344>.
- Prutkin, J. M. (2014). ECG tutorial: ST and T wave changes. Retrieved July 15, 2016, from <http://www.uptodate.com/contents/ecg-tutorial-st-and-t-wave-changes?source=machineLearning&search=ECG+tutorial%3A+ST+and+T+wa>

ve+changes&selectedTitle=1~150&sectionRank=1&anchor=H1#H1

Prutkin, J. M. (2015). ECG tutorial: Basic principles of ECG analysis. Retrieved July 7, 2016, from [http://www.uptodate.com/contents/ecg-tutorial-basic-principles-of-ecg-analysis?source=search\\_result&search=electrocardiogram&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/ecg-tutorial-basic-principles-of-ecg-analysis?source=search_result&search=electrocardiogram&selectedTitle=1~150)

Prutkin, J. M. (2016a). ECG tutorial: Myocardial ischemia and infarction. Retrieved July 7, 2016, from [http://www.uptodate.com/contents/ecg-tutorial-myocardial-ischemia-and-infarction?source=search\\_result&search=electrocardiogram&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/ecg-tutorial-myocardial-ischemia-and-infarction?source=search_result&search=electrocardiogram&selectedTitle=2~150)

Prutkin, J. M. (2016b). ECG tutorial: Myocardial ischemia and infarction.

Rajagopalan, N., Miller, T. D., Hodge, D. O., Frye, R. L., & Gibbons, R. J. (2005). Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(1), 43–49.  
<http://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.078>

Rautaharju, P., & Rautaharju, F. (2007). QT Prolongation and QT Dispersion – a Critical Evaluation. In *Investigative Electrocardiography in Epidemiological Studies and Clinical Trials*. London: Springer.

Ravipati, G., Aronow, W. S., Ahn, C., Sujata, K., Saulle, L. N., & Weiss, M. B. (2006). Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary

artery disease in patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 97(7), 968–9. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.10.039>

Robert, Bonow O. Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, P. L. (2013). *Braunwald Tratado de Cardiología* (9a ed.). Barcelona: Elsevier.

Rolandsson, O., & Palmer, J. P. (2010). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: Long live autoimmune diabetes! *Diabetologia*, 53(7), 1250–1253. <http://doi.org/10.1007/s00125-010-1713-0>

Rydén, L., & Mellbin, L. (2012). Glucose perturbations and cardiovascular risk: Challenges and opportunities. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 9(3), 170–176. <http://doi.org/10.1177/1479164112451581>

Sánchez-Recalde, Á., & Kaski, J. C. (2001). Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Revista Española de Cardiología*, 54(6), 751–763. [http://doi.org/10.1016/S0300-8932\(01\)76390-7](http://doi.org/10.1016/S0300-8932(01)76390-7)

Scognamiglio, R., Negut, C., Ramondo, A., Tiengo, A., & Avogaro, A. (2006). Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(1), 65–71. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.008>

Selvin, E., Marinopoulos, S., Berkenblit, G., Rami, T., Brancati, F., Powe, N., & Golden, S. (2004). Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 141(6), 421–31. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007>

- Serrano Hernando, F. J., & Martín Conejero, A. (2007). Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Revista Española de Cardiología*, 60(9), 969–982. <http://doi.org/10.1157/13109651>
- Stern, S., & Sclarowsky, S. (2009). The ecg in diabetes mellitus. *Circulation*, 120(16), 1633–1636. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.897496>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., ... Mendis, S. (2013a). Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*, 66(2), 1–15. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.11.005>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., ... Mendis, S. (2013b). Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*, 66(2), 1–15. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.11.005>
- Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., ... Uusitupa, M. (2001). Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus By Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *The New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343–1350. <http://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>
- Vicente, I., Lahoz, C., Taboada, M., Laguna, F., García-Iglesias, F., & Mostaza Prieto, J. M. (2006). Índice Tobillo-Brazo En Pacientes Con Diabetes Mellitus: Prevalencia Y Factores De Riesgo. *Revista Clínica Española*, 206(5), 225–229. <http://doi.org/10.1157/13088561>

- Vinik, A., Erbas, T., Sun Park, T., Nolan, R., & Pittenger, G. (2001). Platelet Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 24(8), 1476–1485.
- WHO. (2014a). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. World Health Organization. [http://doi.org/ISBN 9789241564854](http://doi.org/ISBN%209789241564854)
- WHO. (2014b). The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- Wilson, P. W. (2016a). Overview of the risk equivalents and established risk factors for cardiovascular disease.
- Wilson, P. W. (2016b). Overview of the risk equivalents and established risk factors for cardiovascular disease. Retrieved July 20, 2016, from [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-equivalents-and-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?source=search\\_result&search=cardiovascular+risk+factor&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-equivalents-and-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?source=search_result&search=cardiovascular+risk+factor&selectedTitle=1~150)
- Yamagishi, S., Nakamura, K., & Imaizumi, T. (2005). Advanced glycation end products (AGEs) and diabetic vascular complications. *Curr Diabetes Rev*, 1(1), 93–106. Retrieved from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18220586](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18220586)