



Artículo de revisión

Identificación de enfermedad cardiaca coronaria en individuos asintomáticos con diabetes mellitus: Tamizar o no tamizar

Identification of coronary heart disease in asymptomatic individuals with diabetes mellitus: to screen or not to screen

Paco E. Bravo¹, Bruce M. Psaty², Marcelo F. Di Carli³, Kelley R. Branch¹

1 División de Cardiología, Departamento de Medicina, Universidad de Washington. Seattle, WA, EE.UU.

2 Unidad de Investigación de Salud Cardiovascular, Departamentos de Medicina, Epidemiología y Servicios de Salud, Universidad de Washington. Seattle, WA, EE.UU.

3 Programa de Imagen Cardiovascular No Invasiva. Departamentos de Radiología y Medicina, Hospital de Brigham y Mujeres, la Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE.UU.

Bravo PE, Psaty BM, Di Carli MF, Branch KR. Identification of coronary heart disease in asymptomatic individuals with diabetes mellitus: to screen or not to screen. *Colomb Med.* 2015; 46(1): 41-6.

© 2014 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten

Historia

Recibido: 24 Febrero 2015

Revisado: 18 Marzo 2015

Aceptado: 23 Marzo 2015

Palabras clave

Pruebas de detección, enfermedad coronaria, diabetes

Keywords

Screening, coronary heart disease, diabetes

Resumen

La enfermedad de las arterias coronarias (EAC) es muy prevalente en pacientes con diabetes mellitus (DM), y continúa siendo la principal causa de muerte en estos pacientes. Desafortunadamente, muchos diabéticos pueden carecer de síntomas de alerta en la presencia de isquemia miocárdica, por lo cual el diagnóstico de EAC puede ocurrir de manera tardía. Estudios observacionales han sugerido que la prevalencia de isquemia miocárdica puede ser alta en diabéticos asintomáticos (10 al 62% según la serie) y la mortalidad es mayor en esos pacientes. Por esto, el uso de pruebas para detección de EAC en el paciente diabético asintomático parece atractivo y es recomendado en ciertas circunstancias. Sin embargo, no fue si no hasta hace poco que dos estudios investigaron el verdadero rol de estas pruebas de manera aleatorizada. En conjunto, 2,023 pacientes diabéticos asintomáticos fueron aleatorizados a recibir o no una prueba para detección de EAC y fueron seguidos en promedio por 4.4 ±1.4 años. Al final de seguimiento, ambos estudios mostraron menos eventos cardiovasculares de los esperados, y el uso de pruebas para detección de EAC no redujo la tasa de eventos cardiovasculares comparado al no uso de estas pruebas. Los resultados de estos ensayos clínicos no soportan actualmente el uso de estas pruebas en el paciente diabético asintomático. Sin embargo, estos estudios tienen limitaciones importantes, y posibles hipótesis para explicar los resultados que son discutidas en el artículo.

Abstract

Coronary heart disease (CHD) is highly prevalent in patients with diabetes mellitus (DM), and remains the single most common cause of death among this population. Regrettably, a significant percentage of diabetics fail to perceive the classic symptoms associated with myocardial ischemia. Among asymptomatic diabetics, the prevalence of abnormal cardiac testing appears to be high, ranging between 10% and 62%, and mortality is significantly higher in those with abnormal scans. Hence, the potential use of screening for CHD detection among asymptomatic DM individuals is appealing and has been recommended in certain circumstances. However, it was not until recently, that this question was addressed in clinical trials. Two studies randomized a total of 2,023 asymptomatic diabetics to screening or not using cardiac imaging with a mean follow up of 4.4 ±1.4 yrs. In combination, both trials showed lower than expected annual event rates, and failed to reduce major cardiovascular events in the screened group compared to the standard of care alone. The results of these trials do not currently support the use of screening tools for CHD detection in asymptomatic DM individuals. However, these studies have important limitations, and potential explanations for their negative results that are discussed in this manuscript.

Autor de correspondencia:

Paco E. Bravo, MD. University of Washington; 1959 NE Pacific St., HSB AA522. Seattle, WA 98133. Tel: +011 1 206-685-1397. Fax: +011 1 206-685-9394. E-mail: pbravo@uw.edu.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un importante problema de salud pública en los Estados Unidos (EEUU) y en todo el mundo. La prevalencia ajustada por edad en EE.UU. (por cada 100 personas) de los casos diagnosticados de DM se ha incrementado en las últimas dos décadas de 3.5 (IC del 95%, 3.2 a 3.9) en 1990 a 8.3 (IC del 95%, 7.9 a 8.7) en 2012¹. Más preocupante en 2012, el porcentaje de individuos con DM fue de 16,2% para el grupo de edad de 45 a 64 ; y de 25,9% para las personas mayores de 65 años².

La diabetes es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad cardíaca coronaria y sus complicaciones más severas de infarto de miocardio (IM), muerte súbita cardíaca y la insuficiencia cardíaca congestiva^{3,4}. En consecuencia, la morbilidad y mortalidad cardiovascular son desproporcionadamente altas entre los individuos con DM en comparación con los que no lo padecen. Por ejemplo, las tasas ajustadas por edad de hospitalización por infarto de miocardio y muertes cardiovasculares son 1,8 y 1,7 veces mayores, respectivamente, entre los adultos diabéticos que los individuos no diabéticos². Por otra parte, un estudio publicado por Haffner, reveló que los individuos con DM tipo 2 (8.06 ± 0.14 años de duración promedio), pero sin historia previa de IM tienen tasas similares de infarto de miocardio y muertes cardíacas en comparación con los no diabéticos con un previo IM³. Apropiadamente, las guías americanas para el tratamiento de lípidos manejan la DM como un equivalente de riesgo coronario⁵, y de igual manera muchos proveedores de atención médica tienen un bajo umbral para la realización de pruebas invasivas y no invasivas para la identificación de enfermedad coronaria en personas con DM.

Prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria subclínica en diabéticos

Los individuos con DM parecen ser menos capaces de percibir algunos de los síntomas clásicos asociados con isquemia y por tanto pueden padecer de isquemia miocárdica “silenciosa” o asintomática. Esto a la larga puede manifestarse como IM silencioso o clínico, insuficiencia cardíaca, o incluso muerte súbita. Por ejemplo, Scott *et al.*, describieron las características clínicas (pre-mortem) de 61 pacientes que murieron de diferentes causas médicas y tenían evidencia de IM transmural en la necropsia. De ellos, sólo 33 individuos tenían un antecedente de IM agudo⁶, y la historia de DM fue significativamente más frecuente en aquellos que no tenían una historia clínica de IM (46%) en comparación con aquellos con antecedentes de infarto de miocardio (15%)⁶. Del mismo modo, la prevalencia de pruebas de esfuerzo anormal como una medida de isquemia o infarto del miocardio es alta entre individuos asintomáticos con DM⁷⁻¹⁵. Dependiendo de las poblaciones estudiadas y los criterios de inclusión, el porcentaje de pacientes con DM y una prueba de esfuerzo anormal varía ampliamente entre el 10 y 62% (Tabla 1)¹³⁻¹⁷. De Lorenzo, *et al* examinaron 180 sujetos asintomáticos con DM (duración de la enfermedad no especificada) usando una prueba de esfuerzo con SPECT (del inglés Single Photon Emission Computed Tomography) cardíaco¹⁴ para la evaluación pre-operatoria o como prueba de tamizaje de enfermedad coronaria asintomática. La prevalencia de estudios SPECT anormales (definida como la presencia de isquemia, infarto o ambos) fue del 26%. En otro estudio, Rajagopalan *et al.*, realizaron SPECT cardíaco en 1,427 individuos diabéticos asintomáticos, pero de alto riesgo (en su mayoría DM tipo 2, con 10 años de duración media)¹⁴. Las indicaciones para el uso de SPECT cardíaco en su estudio incluyó la evaluación preoperatoria, tamizaje, y de síntomas no específicos (excepto angina o disnea). Es importante destacar que el 9% de los

Tabla 1. Resumen de los estudios observacionales utilizando pruebas cardíacas como tamizaje para la detección de enfermedad cardíaca coronaria en individuos aparentemente asintomáticos con diabetes mellitus.

Autor	Indicación* estudio	N	Edad	Duración DM(años)**	Mortalidad	Estudio anormal#	Seguimiento (años)**	Muerte cardíaca n:(%)			MI no fatal n:(%)			Tasa anual evento cardiovascular§ (%)			Proporción riesgo para estudio anormal (95% CI)
								Estudio normal	Estudio anormal	Todos los pacientes	Estudio normal	Estudio anormal	Todos los pacientes	Estudio normal	Estudio anormal	Todos los pacientes	
Torremocha, 2001 ⁷	1	72	55±7	15 (1-49)	SPECT y treadmill	8 (11)	3.25 ± 1.0	1(1.6)	1(12.5)	2 (2.8)	2 (3)	0 (0)	2 (2.8)	2.9	7.7	3.4	2.7 (0.64-11.0)
Le Feuvre, 2005 ⁸	1	100	61±10	14±9.0	SPECT y DSE	62 (62)	2.0 ± 0.5	0	0	0	0	2 (3.2)	2 (2)	5.3	4.4	4.5	0.8 (0.2-2.7)!
Sejil, 2006 ⁹	1	203	54±13	18±7.6	SPECT y/o treadmill	32 (16)	6	4 (2.5)	2 (6.5)	6 (3.0)	n/a	n/a	n/a	1.6	5.9	2.3	3.7 (1.9-7.3)!
Sholte, 2009 ¹⁰	1	120	53±10	9.5±7.3	SPECT	40 (33)	1	0	0	0	0	0	0	1.3	12.5	5.0	10.0 (1.2-82.7)!
Choi, 2009 ¹¹	1	116	62±7	11.1± 6.9	SPECT y CCTA	28 (24)	2.0 ± 0.3	1 (1.1)	1 (3.6)	2 (1.7)	0	0	0	2.8	5.4	3.4	1.9 (0.5-7.4)!
Jacquemet, 2010 ¹²	1	204	65±6	15±9.0	SPECT o DSE	25 (12)	3.0 ± 1.1	n/a	n/a	3 (1.5)	n/a	n/a	2 (1.0)	n/a	n/a	8.0	n/a
Giovacchini, 2013 ¹³	1	77	63±9	8.9±6.3	SPECT	25 (32)	4.1 (0.8-6.1)	n/a	n/a	5 (6.5)	n/a	n/a	2 (2.6)	n/a	n/a	2.2	2.8 (0.6-12.5)
De Lorenzo, 2002 ¹⁴	1,2	180	61±10	n/a	SPECT	46 (26)	3.0 ± 1.5	n/a	n/a	7 (3.9)	n/a	n/a	6 (3.3)	1.2	5.8	2.4	4.7 (1.6 - 13.5)!
Yamasaki, 2010 ¹⁵	3	485	67±8	n/a	SPECT	47 (9.7)	3	n/a	n/a	5 (1.0)	n/a	n/a	9 (1.9)	n/a	n/a	1.0	1.9 tiempo

* Indicación estudio: 1 = tamizaje, 2 = pre-operativo, 3 = no claro/no probado

** Duración y seguimiento como media ± DS o mediana (rango intercuartil)

Definición de estudio anormal varía de estudio a estudio. Valores: n(%)

§ Definición de evento cardiovascular varía significativamente de estudio a estudio, e incluye mortalidad cardíaca, no-fatal MI, angina inestable, admisión por falla cardíaca, revascularización coronaria, Ataque

! Calculado por nuestro grupo por que no es provisto por los autores SPECT = single photon emission computed tomography, CCTA = coronary computed tomography angiography, MCE = Dipyridamole stress SSPECT

SPECT = tomografía computarizada por emisión de fotón único, la ACTC = angiografía coronaria por tomografía computarizada, MCE = dipiridamol estrés eco contraste miocárdico, DSE = eco cardiografía de estrés con dobutamina, MI = infarto de miocardio, n / a = no disponible

sujetos tenían evidencia de ondas Q en el electrocardiograma que sugerían infarto de miocardio antiguo. La frecuencia de SPECT cardiaco anormal fue alto (58%) en la población de estudio, y el 18% de los pacientes tuvieron parámetros de alto riesgo derivados de SPECT. Por último, Scognamiglio *et al.*, estudiaron 1,899 pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos (duración 9.3 \pm 5.6 años) con eco cardiografía usando dipiridamol y medio de contraste miocárdico (MCE, por sus siglas en inglés) seguidos por angiografía coronaria invasiva para las personas con MCE positivo¹⁷. Del 60% de las personas con MCE anormal, el 65% (736/1,133) tenían \geq 50% estrechamiento del diámetro luminal de una o más arterias coronarias epicárdicas o ramas principales. Es importante destacar que la prevalencia de enfermedad coronaria de tres vasos fue de 7.6% entre los pacientes con MCE anormal y \leq 1 factor de riesgo asociado, pero subió al 33.3% en aquellos con MCE anormal y \geq 2 factores de riesgo¹⁷.

La literatura anteriormente mencionada resalta la alta frecuencia de pruebas de esfuerzo anormal y de enfermedad coronaria arterial en individuos aparentemente asintomáticos con DM. Sin embargo, la detección de rutina en personas asintomáticas no forma parte de las recomendaciones actuales y el rol de estas pruebas a manera de tamizaje no es claro.

Rol de las pruebas para la detección de enfermedad coronaria en individuos diabéticos asintomáticos

La discordancia entre la aparentemente elevada prevalencia de enfermedad coronaria y la falta de síntomas de advertencia, tales como dolor de pecho, se ha atribuido a la neuropatía autonómica diabética que involucra las fibras simpáticas aferentes cardiacas, que son un componente clave de la percepción del dolor cardíaco. Las primeras manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria pueden no ser percibidas o pueden ser atípicas o no específicas. Como resultado, las presentaciones más graves de isquemia --IM agudo, muerte súbita o insuficiencia cardiaca-- pueden ser la primera presentación clínica de la enfermedad coronaria en personas con DM.

Varios estudios observacionales han tratado de investigar el papel potencial de la detección de la enfermedad coronaria en individuos diabéticos aparente asintomáticos mediante diferentes pruebas cardiovasculares incluyendo la angiografía coronaria

por tomografía computarizada (ACTC) o pruebas de esfuerzo con electrocardiografía (ECG), SPECT, o eco cardiografía (Tabla 1)⁷⁻¹⁵. La mayoría de estos estudios indican que los pacientes con pruebas cardiacas anormales o de alto riesgo tienen tasas anuales significativamente más altas de eventos cardiovasculares mayores (ej., mortalidad cardíaca e IM no mortal) y menores (ej. revascularización coronaria) en comparación con los individuos con pruebas cardiacas normales o de bajo riesgo (Tabla 1). Por ejemplo, DeLorenzo, *et al* reportaron que las tasas de IM o de muerte cardíaca eran de 2% anual para pacientes con SPECT cardiaco normal frente a 9% anual para las personas con estudios anormales durante 3.0 \pm 1.5 años de seguimiento. A su vez, Rajagoapalan, *et al.*, reportaron una tasa anual de mortalidad de 5.9% para los de alto riesgo, 5.0% para los de riesgo intermedio, y el 3.6% para SPECT cardiaco de bajo riesgo después de 5.8 \pm 3.5 años de seguimiento. Estos datos sugieren que la isquemia o infarto de miocardio asintomático no son infrecuentes y cuando están presentes, presagian un riesgo graduado de eventos cardiovasculares dependiendo del grado de isquemia.

Recientemente, dos estudios clínicos han abordado esta cuestión mediante la aleatorización de los pacientes con DM asintomáticos a la detección, o no detección, utilizando CCTA²¹ o SPECT^{19,20} cardíaco. El estudio de la Detección de la Isquemia en Diabéticos Asintomáticos (DIAD, por sus siglas en inglés) fue un ensayo prospectivo multicéntrico en los EE.UU. y Canadá de pacientes asintomáticos con DM tipo 2 sin enfermedad coronaria conocida o sospechada¹⁹. Entre julio de 2000 y agosto de 2002, 1,123 sujetos fueron asignados de manera aleatorizada a la prueba de detección con SPECT cardiaco (n= 561) o a continuación con el tratamiento estándar (n= 562) y seguidos durante aproximadamente 5 años. La duración promedio de DM fue de 8.2 \pm 7.1 años en el grupo de detección y 8.9 \pm 6.9 años en el grupo control (Tabla 2). Los resultados preliminares revelaron que el 22% (113/522) de las imágenes SPECT fueron consistentes con una isquemia silenciosa, aunque sólo el 6% (n= 33) tenía defectos moderados o grandes de perfusión¹⁹. El resultado primario de muerte cardíaca o IM no mortal durante los 4.8 años de seguimiento fue relativamente bajo con una tasa de eventos cardíacos acumulada de 2.9% o 0.6% por año²⁰. Lo más importante, es que el número de eventos cardiacos no difirió entre el grupo aleatorizado a SPECT y el control. Sólo 7 IM no mortales y 8 muertes cardiacas (2.7%) se produjeron

Tabla 2. Resultados cardiovasculares después de la aleatorización de los individuos asintomáticos con diabetes mellitus para detección de enfermedad coronaria.

Ensayo	DIAD, 2009 ²⁰		FACTOR-64, 2014 ²¹		Total	
	SPECT		CCTA			
Modalidad	SPECT		CCTA			
Grupo	Tamizado	No tamizado	Tamizado	No tamizado	Tamizado	No tamizado
Tamaño, N	561	562	452	448	1,013	1,010
Edad, años \pm DS	60.7 \pm 6.7	60.8 \pm 6.4	61.5 \pm 7.9	61.6 \pm 8.3	61.1 \pm 7.3	61.2 \pm 7.3
Hombres, N (%)	290 (52)	311 (55)	234 (52)	235 (53)	524 (52)	546 (54)
Duración DM, años \pm DS	8.2 \pm 7.1	8.9 \pm 6.9	12 \pm 9	13.5 \pm 11	9.9 \pm 8.2	10.9 \pm 9.2
Muerte cardíaca, N (%)	8 (1.4)	7 (1.2)	7 (1.5)	8 (1.8)	15 (1.5)	15 (1.5)
No fatal MI, N (%)	7 (1.2)	10 (1.8)	7 (1.5)	8 (1.8)	14 (1.4)	18 (1.8)
Tasa evento Anual (%)	0.6	0.6	0.8	0.9	0.7	0.7
Hazard Ratio para tamizaje	0.89 (0.4-1.9)		0.87 (0.4-1.8)		0.87 (0.5-1.4)	
Seguimiento años \pm DS	4.8 \pm 0.9		4.0 \pm 1.7		4.4 \pm 1.4	

DIAD = Detección de isquemia asintomática en los diabéticos, SPECT = tomografía computarizada por emisión de fotón único, la ACTC = angiografía coronaria por tomografía computarizada; = Diabetes mellitus DM, MI = infarto de miocardio.

en el grupo de detección; y 10 IM no mortales y 7 muertes cardiacas (3.0%) en el control (HR= 0.88; IC95%= 0.44- 1.88; $p= 0.73$). La angiografía coronaria (4.4% vs. 0.5%, $p < 0.001$) y la revascularización coronaria (1.6% vs. 0.36%; $p= 0.03$) se realizaron con mayor frecuencia en el grupo de detección que en el grupo control durante los primeros 120 días después de la aleatorización, probablemente como resultado de los estudios SPECT anormales. Sin embargo, la tasa global de angiografía coronaria (14% vs. 12%, NS) y revascularización coronaria (5.5% vs. 7.8%, $p= 0.14$) fueron comparables en los grupos de detección y de control después de la conclusión de un período de 5 años de seguimiento. Es importante destacar que, durante el curso de la prueba hubo un aumento significativo y equivalente en los tratamientos médicos de prevención primaria, incluyendo el uso de aspirina, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en ambos grupos. Por lo tanto, los datos del estudio DIAD sugieren que tamizaje con SPECT cardiaco en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos no reduce los eventos cardíacos en comparación con el estándar actual de la atención.

En un ensayo más reciente, el estudio FACTOR-64 asignó al azar 900 pacientes asintomáticos de alto riesgo, con DM tipo 1 o tipo 2 a que se realizaran la prueba de detección CCTA seguido de un plan de tratamiento específico basado en los hallazgos de CCTA ($n= 452$) en comparación con el estándar actual de la atención ($n= 447$)²¹. La media de duración de la DM fue de 12.3 ± 9.23 y 13.5 ± 10.7 años en el grupo de detección y el de control, respectivamente. El resultado compuesto primario fue mortalidad por cualquier causa, IM no mortal o angina inestable. Según los resultados de CCTA, la prevalencia de enfermedad coronaria grave (definida como $\geq 70\%$ estenosis en al menos 1 arteria coronaria principal proximal) o moderada (50%-69% de estenosis o puntuación de calcio de la arteria coronaria > 100) fue 6.3% ($n= 21$), y 10.7% ($n= 36$), respectivamente, en la población de detección. Al igual que en el estudio DIAD, el porcentaje total de pacientes sometidos a angiografía coronaria (13.3% vs. 5.1%) o revascularización coronaria percutánea (6.0% vs. 1.8%) o cirugía de bypass coronario (2.9% vs. 1.3%) fueron más frecuentes en la población estudiada con CCTA que el estándar del grupo de atención. Sin embargo, en un tiempo medio de seguimiento de 4.0 ± 1.7 años, las medidas de resultado primaria fueron similares en ambos grupos (6.2 y 7.6%, respectivamente). Un total de 16 muertes por todas las causas, 7 IM no mortales y 9 hospitalizaciones por angina inestable (6.2%) se observaron en el grupo estudiado (detección). 19 muertes por todas las causas, 8 IM no mortales y 9 hospitalizaciones por angina inestable (7.6 %) se produjo en el grupo control (HR, 0.80; 95%CI= 0.49-1.32; $p= 0.38$). La incidencia de medidas de resultado secundario compuesto de eventos cardiovasculares adversos isquémicos también no difirió entre los grupos (4.4%: 20 eventos vs. 3.8%: 17 eventos; HR= 1.15, IC95%= 0.60-2.19; $p= 0.68$).

En resumen, el ensayo FACTOR-64 demostró que la detección de pacientes asintomáticos con DM utilizando CCTA, una modalidad que sirve principalmente como una estimación anatómica en lugar de la estimación funcional de la isquemia, fracasó en reducir los eventos cardiovasculares en comparación con el tratamiento estándar solo.

Explicaciones posibles para la falta de beneficio de la detección de enfermedad coronaria en estos dos ensayos son numerosas. En primer lugar, el tamaño de la muestra de ambos estudios combinados fue 2,023 participantes y en presencia de una tasa menor de eventos anuales de lo esperado ($< 1.0\%$ por año en los dos ensayos), es concebible que estos estudios puedan no haber tenido el poder suficiente. Por ejemplo, observando el grupo control (sin detección) de DIAD ($n= 562$) y FACTOR-64 ($n= 448$), el número combinado de muertes cardiacas ($n= 15$) y de IM no mortal ($n= 18$) fue sólo 33 en el grupo control, lo que representa una tasa de eventos acumulada de 3.3% después de un seguimiento medio de 4.4 años. El cálculo de tamaño de la muestra dependerá en parte de la eficacia de la intervención (por ejemplo, la revascularización coronaria) para reducir las tasas de eventos en el grupo de detección en comparación con el grupo control. Suponiendo 80% de potencia, y un alfa de 0.05 para una prueba de 2 colas, el tamaño de muestra estimado para cada grupo sería 3,547, 3,108 y 831 individuos para una intervención con 20% (3.3%-2.6%), 30% (3.3%-2.3%) y 40% (3.3%-1.98%) de reducción de eventos respectivamente. Esto significa que la combinación de ambos ensayos, teóricamente, habría dado potencia adecuada ($n= 2,023$) para detectar diferencias significativas si la intervención fuera capaz de causar un 40% de reducción de eventos en el grupo de detección. Este efecto clínico, obviamente, no se observó en ninguno de los ensayos. A partir de este ejercicio hipotético, se podría argumentar que un estudio significativamente más grande ($> 6,000$ sujetos) sería necesario para detectar una reducción del riesgo relativo clínicamente importante del 20% al 30% en la mortalidad cardiaca o IM no mortal entre los individuos que se les hizo la detección. Por otra parte, tal vez un seguimiento más prolongado que la duración media de 4.4 años para ambos estudios podría también ayudar a detectar más diferencias clínicas entre los dos grupos de estudio, detección y control.

Posibles contribuyentes adicionales a la tasa baja de eventos observados también pueden ser los tipos de pacientes incluidos en las pruebas. Los estudios poblacionales han informado que la duración de la DM (por lo general de más de 10 años de duración) parece ser un determinante importante en la predicción de eventos cardiovasculares adversos, especialmente entre los hombres con DM entre 60 y 79 años²². En este sentido, FACTOR- 64 inscribió a hombres ≥ 50 años o mujeres ≥ 55 años con DM documentada por lo menos 3 años u hombres ≥ 40 años o mujeres ≥ 45 años con DM documentada durante al menos 5 años. Mientras que DIAD reclutó pacientes entre las edades de 50 y 75 años con DM de inicio en edad ≥ 30 años. La media de duración de la DM fue de 12.7 ± 10 años, y 8.5 ± 7.0 años en el FACTOR-64 y DIAD, respectivamente. Por lo tanto, los pacientes en el estudio DIAD y quizás no tanto en FACTOR-64 no tuvieron una adecuadamente larga duración de la DM para ser considerados de "alto riesgo" y por lo tanto beneficiarse potencialmente de revascularización coronaria. Futuros estudios serán necesarios para investigar más a fondo si la detección de enfermedad coronaria es adecuada en un subconjunto específico de individuos con DM de más alto riesgo y sin síntomas. Otro punto que vale la pena discutir es la baja prevalencia de enfermedad coronaria severa en estos ensayos. Por ejemplo, en DIAD, a pesar de que el 22% de los individuos estudiados (detección) tenían SPECT anormal, sólo el 6% de ellos se consideraban que fueran scans de alto riesgo. Del mismo modo, en FACTOR-64 sólo el 6.3% de los pacientes que se les

hizo detección tenían evidencia CCTA de enfermedad coronaria severa. Este es un hecho importante ya que la mayoría de los estudios observacionales en la literatura (Tabla 1) sugieren mayor prevalencia de scans cardíacos anormales y/o enfermedades coronaria, lo que probablemente se explica por las diferencias en los sistemas de clasificación de las pruebas y/o definiciones de enfermedad coronaria, así como una amplia variación en los criterios de inclusión / exclusión entre los estudios. En este último aspecto, los ensayos clínicos son, sin duda, realizados más selectivamente (por ejemplo DIAD excluyó a pacientes con electrocardiogramas anormales), lo que podría reducir al mínimo las posibilidades de inscribir a las personas más propensas a tener enfermedad coronaria establecida.

Por último, en las pruebas DIAD y FACTOR-64, mejoras significativas en el manejo médico también fueron observadas en el tiempo. En el estudio DIAD, casi 2/3 de los pacientes, independientemente del grupo de aleatorización, estaban tomando aspirina (~73%), estatinas (~67%) o fármacos antihipertensivos (~74%) al final de los 5 años de seguimiento. De manera similar, en FACTOR-64, la LDL (74% de los pacientes estaban tomando estatinas), y la presión arterial sistólica estaban bien controladas, lo que implica regímenes médicos adecuados en ambos grupos, lo que pudo haber contribuido de manera significativa a las bajas tasas de eventos cardíacos observados en ambos ensayos. Estos hallazgos pueden ser apoyados por los resultados de las pruebas COURAGE (34% tenían DM) y BARI 2D (todos los pacientes tenían DM tipo 2) donde los eventos cardiovasculares mayores fueron similares entre la terapia médica óptima sola o con la revascularización coronaria en pacientes sintomáticos con enfermedad coronaria estable^{23,24}. Aunque esto es sólo una hipótesis, los datos acumulados no sugieren que la revascularización coronaria se debe realizar en todos los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria e isquemia.

Ambos estudios DIAD y Factor-64 resaltan claramente la importancia del patrocinio y la realización de ensayos clínicos aleatorios bien diseñados para confirmar o discutir (como en este caso) las hipótesis previamente formuladas a partir de datos de observación que está sujeto a una serie de sesgo inherente y limitaciones. El ensayo clínico ISQUEMIA, un nuevo estudio aleatorizado de revascularización versus terapia médica óptima sola en pacientes sintomáticos con moderada a severa isquemia, puede arrojar más luz sobre el papel de la revascularización en pacientes de alto riesgo.

Conclusión

La detección mediante imagen cardíaca no invasiva, ya sea con SPECT o CCTA para enfermedad coronaria oculta o no diagnosticada en individuos asintomáticos con DM no está respaldada por dos ensayos bien realizados, de tamaño moderado y aleatorizados. Dadas las bajas tasas (más bajas de lo esperado) de eventos cardiovasculares mayores en los ensayos, la terapia médica óptima parece importante. Se necesitan datos adicionales sobre los beneficios en los pacientes diabéticos asintomáticos de mayor riesgo, incluyendo individuos con mayor duración de DM o con scans cardíacos de mayor riesgo.

Conflicto de intereses:

Dr. Psaty es miembro de la DSMB para un ensayo clínico de un dispositivo financiado por el fabricante (Zoll LifeCor) y en el comité de dirección del Proyecto *Yale Open Data Access* financiado por Johnson & Johnson.

Agradecimientos:

Agradecemos a Charles C. Maynard, PhD, Profesor Emérito de Investigación, Departamento de Servicios de Salud, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Washington en Seattle, por su valiosa asistencia en el análisis estadístico.

Referencias

1. Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, Thompson TJ, Barker L, Li Y, *et al*. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, united states, 1980-2012. *JAMA*. 2014; 312: 1218-26.
2. CDC . National diabetes statistics report. Atlanta, GA, U.S: Department of Health and Human Services; 2014.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England J Med*. 1998; 339: 229-34.
4. Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis. *Internat J Cardiol*. 2014; 177: 535-37
5. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, *et al*. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Int Med*. 2001; 161: 1717-23.
6. Cabin HS, Roberts WC. Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed myocardial infarct in 33 necropsy patients with clinically recognized and in 28 with clinically unrecognized ("silent") previous acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1982;50:677-681.
7. Torremocha F, Hadjadj S, Carrie F, Rosenberg T, Herpin D, Marechaud R. Prediction of major coronary events by coronary risk profile and silent myocardial ischaemia: Prospective follow-up study of primary prevention in 72 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2001; 27: 49-57.
8. Le Feuvre CL, Barthelemy O, Dubois-Laforgue D, Maunoury C, Mogenet A, Baubion N, *et al*. Stress myocardial scintigraphy and dobutamine echocardiography in the detection of coronary disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2005; 31: 135-42.
9. Sevil S, Janand-Delenne B, Avierinos JF, Habib G, Labastie N, Raccach D, *et al*. Six-year follow-up of a cohort of 203 patients with diabetes after screening for silent myocardial ischaemia. *Diabetic medicine : J British Diabetic Assoc*. 2006; 23: 1186-91.
10. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagjitsingh AV, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, *et al*. van der Wall EE Prevalence and predictors of an abnormal stress myocardial perfusion study in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nuclear Med Mol Imag*. 2009; 36: 567-75.
11. Choi EK, Chun EJ, Choi SI, Chang SA, Choi SH, Lim S, *et al*. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 890-6.

12. Jacqueminet S, Barthelemy O, Rouzet F, Isnard R, Halbron M, Bouzamondo A, *et al*. A randomized study comparing isotope and echocardiography stress testing in the screening of silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2010;36: 463–9.
13. Giovacchini G, Cappagli M, Carro S, Borrini S, Montepagani A, Leoncini R, *et al*. Microalbuminuria predicts silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes patients. *Eur J Nuclear Med Mol Imag*. 2013;40: 548–57.
14. De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 827–32.
15. Yamasaki Y, Nakajima K, Kusuoka H, Izumi T, Kashiwagi A, Kawamori R, *et al*. Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type 2 diabetes: The j-access 2 investigation. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2320–6.
16. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 43–9.
17. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 65–71.
18. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, *et al*. 2010 accf/aha guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2010; 122: 2748–64.
19. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, *et al*. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The diad study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1954–61.
20. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, *et al*. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: The DIAD study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301: 1547–55.
21. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, *et al*. Effect of screening for coronary artery disease using ct angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: The factor-64 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 2234–43.
22. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: Influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Int Med*. 2011; 171: 404–10.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, *et al*. Optimal medical therapy with or without pci for stable coronary disease. *New England J Med*. 2007; 356: 1503–16.
24. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, *et al*. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *New England J Med*. 2009; 360: 2503–15.