



Artículo de revisión

Enfermedad coronaria asintomática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Asymptomatic coronary disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Doença coronária assintomática em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Recibido: 11 | 02 | 2019

Aprobado: 01 | 04 | 2019

DOI: <https://doi.org/10.18270/rsb.v9i1.2642>

Resumen

Introducción: la enfermedad coronaria es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial; se sabe que la *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) es un factor de riesgo importante para esta patología y que puede producir una forma asintomática o con manifestaciones atípicas.

Objetivos: exponer los principales datos epidemiológicos, pronósticos y determinantes de la enfermedad coronaria asintomática en DM2 y discutir las formas de tamización y su utilidad en diabéticos asintomáticos.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda en PubMed, LILACS y SciELO usando las palabras clave “Diabetes Mellitus, type 2”, “Coronary disease”, “Coronary Artery Disease”, “Coronary Vessels”, “Atherosclerosis”, “Arteriosclerosis”, “Asymptomatic Diseases”, “Asymptomatic”, “Silent” y “Myocardial infarction”, ajustando la búsqueda según las necesidades de cada base de datos. Se incluyeron artículos que cumplieran los criterios de inclusión y no los de exclusión, a consideración de los autores, así como algunas referencias adicionales.

Resultados: se revisó el título y resumen de 504 artículos encontrados en las bases de datos, tras lo cual se escogieron 81 para su lectura total. De ellos, 56 fueron incluidos, así como 48 publicaciones adicionales conocidas por los autores o referenciadas en los artículos leídos, lo que dio un total de 104 artículos incluidos en la revisión final.

Conclusiones: los pacientes con DM2 presentan altas prevalencias de enfermedad coronaria asintomática que aumentan en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular o de mayor duración o progresión de la DM2. Si bien existen varios métodos anatómicos o funcionales para su detección, la tamización de esta población no ha mostrado beneficio alguno, por lo que no puede recomendarse de rutina en asintomáticos.

Palabras clave: Diabetes mellitus; Enfermedad coronaria; Enfermedades asintomáticas; Aterosclerosis.

José Augusto Urrego Díaz orcid.org/0000-0002-5234-2112Maestría Epidemiología, Universidad El Bosque,
Bogotá D.C., Colombia**Claudia Yadira Obando León** orcid.org/0000-0002-1349-5183Especialización en Medicina Interna, Universidad
Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia**María Claudia Vivero Mogollón** orcid.org/0000-0003-0200-4024Especialización en Medicina Interna,
Universidad Nacional de Colombia,
Bogotá D.C., ColombiaCorrespondencia: joaurregodi@unal.edu.co

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. It is well known that type 2 diabetes mellitus (DM2) is an important risk factor for CAD, and that it can produce an asymptomatic form of the disease or one with atypical manifestations. The association between DM2 and coronary atherogenesis is such that CAD has been reported in up to 91% of asymptomatic diabetic patients, a higher prevalence than that of non-diabetic controls. In this narrative review we summarize the main epidemiologic, prognostic and determinant factors of asymptomatic CAD in DM2. We also discuss the screening methods available and the usefulness of routine screening for asymptomatic diabetics.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2; Coronary artery disease; Asymptomatic Diseases; Atherosclerosis.

Resumo

A doença coronária é uma das principais causas mundiais de morbi-mortalidade e a diabetes mellitus tipo 2 é um fator de risco importante, pode desenvolver-se de forma assintomática ou apresentando manifestações pouco comuns. Até 91% dos pacientes diabéticos apresentam doença coronária, um dado bem maior do que no caso dos pacientes não diabéticos. No presente artigo apresentam-se OS principados dados epidemiológicos, diagnósticos, pronósticos e determinantes da doença coronária em pacientes com diabetes tipo 2. Do mesmo jeito discute-se métodos diagnósticas.

Palavras Chave: diabetes mellitus, doença coronária, doenças assintomáticas, aterosclerose

Introducción

La enfermedad coronaria y otras manifestaciones de aterosclerosis han aumentado en la población general desde el siglo anterior, siendo hoy en día la principal causa de muerte y discapacidad a nivel mundial (1,2), en particular en países en vías de desarrollo (2,3). Se reconoce que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es factor de riesgo para enfermedad arterial aterosclerótica, como la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad coronaria (4,5). Al respecto, se ha demostrado que los pacientes con DM2 cursan con aterogénesis coronaria acelerada asintomática en mayor medida que los pacientes no diabéticos o que cursan con síntomas más leves o atípicos, lo que dificulta su diagnóstico (6-9) y genera mayor riesgo de eventos coronarios y mortalidad (9-11). En efecto, la enfermedad cardiovascular es la causa de muerte de al menos el 65% de los pacientes con DM2, siendo este porcentaje aún mayor en ancianos (12,13).

La DM2 afecta al menos 422 millones de personas a nivel mundial (8.5% de la población) (14); esta es una prevalencia que ha venido en aumento y que se proyecta seguirá creciendo (14,15). Por consiguiente, esta revisión narrativa aporta herramientas al clínico para optimizar el enfoque de la prevalencia de enfermedad coronaria, desenlaces asociados, factores predictores y formas de tamización, de modo que puedan realizar una mejor atención al paciente con DM2 en la práctica clínica diaria.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, LILACS y SciELO usando las palabras clave "Diabetes Mellitus, type 2", "Coronary disease", "Coronary Artery Disease", "Coronary Vessels", "Atherosclerosis", "Arteriosclerosis", "Asymptomatic Diseases", "Asymptomatic", "Silent", "Myocardial infarction", en inglés y español. No se tuvo en cuenta límite de años y se ajustó la estrategia de búsqueda de acuerdo a las posibilidades y características de cada base de datos.

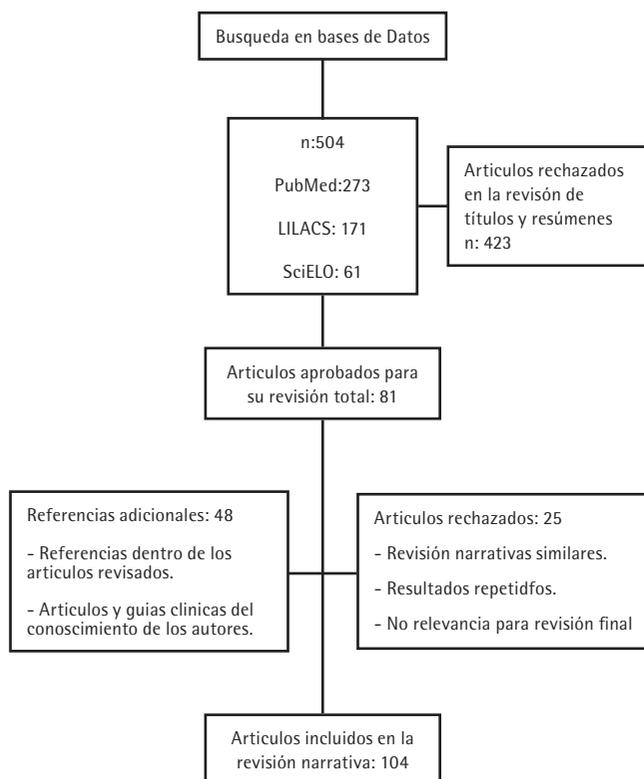
A partir de los títulos y resúmenes de los resultados obtenidos, se seleccionaron los artículos que se revisarían en su totalidad. Durante esta revisión inicial se incluyeron todos los artículos que por la lectura del título y el resumen se consideraran que tendrían información relevante en las siguientes categorías temáticas: prevalencia de enfermedad coronaria asintomática en DM2, asociación de enfermedad coronaria asintomática en DM2 a desenlaces cardiovasculares adversos, predictores de enfermedad coronaria asintomática en DM2, determinantes de progresión a enfermedad sintomática en pacientes con DM2 con enfermedad coronaria asintomática, formas de tamización para enfermedad coronaria asintomática en DM2 y utilidad de tamización para enfermedad coronaria asintomática en DM2; estas categorías correspondieron a los subtemas desarrollados durante la revisión final.

De los artículos seleccionados tras dicho proceso inicial, fueron excluidos los resultados repetidos encontrados en diferentes bases de datos. Luego de la lectura completa de los restantes, se incluyeron aquellos que aportaban información relevante de acuerdo a las categorías temáticas expuestas y se excluyeron los que correspondían a revisiones narrativas que no aportaban información adicional. Además, se tuvieron en cuenta guías y artículos del conocimiento de los autores, así como algunas referencias dentro de los artículos encontrados cuando se consideró pertinente.

Resultados

Tras la búsqueda inicial de literatura, se encontraron 504 artículos que fueron sometidos a revisión de sus títulos y resúmenes, tras lo cual se rechazaron 423, dejando 81 para su revisión total. De estos, 25 no se consideraron necesarios para hacer parte de la revisión final y 48 más fueron añadidos, para un total de 104 referencias incluidas en la revisión final (figura 1).

Figura 1. Flujograma de búsqueda



Fuente. Elaboración propia.

Discusión

Prevalencia de enfermedad coronaria asintomática

La prevalencia de enfermedad coronaria asintomática (ECA) en pacientes con DM2 varía considerablemente entre estudios, pero en general es alta: en Corea, Jeong et al. (16) encontraron algún grado de enfermedad aterosclerótica coronaria en 49% de este tipo de diabéticos por medio de angiografía coronaria por tomografía axial computarizada (ACTAC); en Dinamarca, Funck et al. (17) la evidenciaron en el 76% de los evaluados por el mismo método; por su parte, Halon et al. (18) en Israel y Lee et al. (19) en Corea la evidenciaron en el 79% de los evaluados.

A su vez, dos estudios de casos y controles identificaron placas en el 91% de los pacientes con DM2, en comparación al 67% de los pacientes sin diabetes (20,21); una de estas investigaciones fue realizada en personas con diagnóstico de DM2 reciente (<1 año), lo que destaca la alta prevalencia, incluso desde ese momento (21). Si bien la mayoría de estas placas no presentan obstrucción significativa, un porcentaje importante sí lo hace; esto se presenta de forma variable según la población evaluada (tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de placas coronarias obstructivas en diabéticos asintomáticos

Porcentaje de obstrucción *	Prevalencia	Referencia
≥50%	7%	Funck <i>et al.</i> (17)
	33%	Iwasaki <i>et al.</i> (20)
	40%	Lee <i>et al.</i> (19)
	44%	Irie <i>et al.</i> (22)
	54%	Halon <i>et al.</i> (18)
≥70%	60%	Akazawa <i>et al.</i> (23)
	9%	Mrgan <i>et al.</i> (21)
≥75%	11%	Lee <i>et al.</i> (19)
	18%	Jeong <i>et al.</i> (16)
	31%	Akazawa <i>et al.</i> (23)

* Porcentaje de obstrucción de la luz coronaria evidenciado por angiografía coronaria por tomografía axial computarizada.

Fuente. Elaboración propia.

Asimismo, varios estudios han evaluado en diabéticos asintomáticos la prevalencia de isquemia miocárdica silente (IMS) por diferentes pruebas funcionales. En este caso la prevalencia también oscila de forma marcada entre 12% y 35%, según la población y el método usado (5,24-30) (tabla 2). En Turquía, por ejemplo, Sargin et al. (26) evidenciaron IMS en el 12.4% de los evaluados por electrocardiograma bajo estrés por ejercicio (ECGe), de los cuales el 85% mostró enfermedad coronaria significativa en la angiografía coronaria subsecuente.

Tabla 2. Prevalencia de isquemia miocárdica silente en diabéticos asintomáticos

Referencia	País	Método usado	Porcentaje positivo
Sargin et al. (26)	Turquía	ECGe	12%
DeLuca et al. (27)	Estados Unidos	PM	18%
Wackers et al. (28)	Estados Unidos y Canadá	PM	22%
Mitevaska et al. (30)	Macedonia	PM	25%
Cosson et al. (5)	Francia	ECGe o PM	33%
DeLuca et al. (29)	Estados Unidos	ECGe o PM	34%
Valensi et al. (24)	Francia	ECGe o PM	35%
Al-Humaidi et al. (25)	Kuwait	PM	37%

ECGe: electrocardiograma bajo estrés por ejercicio; PM: perfusión miocárdica con radiomarcadores.

Fuente. Elaboración propia.

Asociación a desenlaces cardiovasculares adversos

Además de ser más frecuentes (31-34), las placas coronarias evidenciadas en pacientes diabéticos asintomáticos también tienen con mayor frecuencia calcificaciones punteadas, baja densidad sin calcificaciones y remodelación de la pared arterial (17,21). En varios escenarios clínicos estas características se han asociado a placas más vulnerables y, por tanto, más proclives a la progresión y al desarrollo de desenlaces cardiacos adversos (35-37).

Por medio de pruebas funcionales se ha demostrado que la IMS aumenta el riesgo de desenlaces cardiacos

adversos (HR=2.7) en pacientes asintomáticos con DM2, en particular desenlaces cardiacos mayores y mortalidad (HR=3) (24,30). Asimismo, en el estudio DIAD los pacientes diabéticos asintomáticos con perfusión miocárdica (PM) positiva presentan mayor mortalidad cardiaca e infarto de miocardio no fatal (HR=6.3) (38).

Un metanálisis más reciente (39) confirmó la anterior asociación; en este se evaluaron los desenlaces cardiovascular en diabéticos asintomáticos según el puntaje de calcio coronario (PCC) por ACTAC, que infiere la presencia de aterosclerosis por la concentración coronaria de calcio (40,41) y predice el riesgo de eventos cardiovasculares adversos (41-45). También en el estudio de Kramer et al. (39) se encontró que un PCC ≥ 10 , comparado con uno menor, tenía un RR de 5.47 (IC95%: 2.59-11.53) para mortalidad por cualquier causa y de 9.22 (IC95% 2.73-31.97) para eventos cardiovasculares.

El estudio de Cosson et al. (5), que describió IMS y ECA en diabéticos, encontró que el consumo de cigarrillo y la presencia de enfermedad arterial periférica predecía el desarrollo de accidente cerebrovascular, necrosis de miembros inferiores y necesidad de revascularización de carótidas o miembros inferiores.

Predictores de enfermedad coronaria asintomática

Algunos de los factores de riesgo que se han asociado a mayor prevalencia y severidad de ECA en pacientes con DM2 son edad avanzada (5,16,24,26,46), sexo masculino (5,16,28,30,46), raza sur asiática (47), tabaquismo (16), antecedente familiar de enfermedad coronaria (25), nivel elevado de proteína C reactiva (PCR) (16), mayor duración de la enfermedad (25,26,28,30,46) y mayor riesgo cardiovascular de acuerdo al puntaje de Framingham (16). Comorbilidades como hipertensión arterial (HTA) (16,46), dislipidemia (24,30) e hígado graso no alcohólico (48) también han sido asociadas.

Un peor control de la DM2, evidenciado por mayores niveles de HbA1c (16,29) o por la presencia de complicaciones como enfermedad arterial periférica (5), nefropatía (25,49) o neuropatía (25,28), ha mostrado asociación a ECA. El estudio de Al-Humaidi et al. (25) asoció el uso de insulina a mayor prevalencia de enfermedad coronaria asintomática, lo que se atribuyó a DM2 peor controlada dado que la insulina no suele ser la primera línea de tratamiento (25); esta asociación no había sido reportada con anterioridad (10,50).

Por otro lado, algunos métodos imagenológicos han demostrado predecir la presencia de enfermedad coronaria en pacientes asintomáticos con DM2. Nguyen et al. (49) encuentran que la vasoconstricción paradójica mediada por flujo en la arteria braquial, que refleja disfunción endotelial y de músculo liso como manifestación temprana de aterogénesis diabética (51,52), se asociaba a IMS por pruebas funcionales (OR: 2.7) y a enfermedad coronaria asintomática por ACTAC (OR: 3.1) (49). Del mismo modo, varios estudios han evaluado en diabéticos asintomáticos la presencia de placas carotídeas y el grosor de su íntima-media por ecografía, los cuales son marcadores demostrados de riesgo cardiovascular en diferentes poblaciones (53-55). Estos estudios encontraron que ambos marcadores se asociaban a la presencia de aterosclerosis coronaria por ACTAC en pacientes con DM2 asintomáticos (22,23,46,56); sin embargo, ninguna de estas dos medidas mostró OR superior a los de otros factores de riesgo tradicionales como la edad o el sexo (46).

EL estudio de Funck et al. (17) encontró que la rigidez arterial central medida por velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral —predictor en estudios previos de desenlaces cardiovasculares adversos (57,58)— también presentaba asociación a la presencia de ECA por ACTAC y a características poco favorables de esta en diabéticos (17). Sin embargo, una vez más el OR no fue considerablemente importante y su utilidad en la práctica clínica, al igual que con los otros dos métodos descritos, quedó por determinar.

Determinantes de mayor riesgo de progresión sintomática

Varias características y comorbilidades de los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria han demostrado aumentar el riesgo de progresión a eventos cardiovasculares mayores: edad (19,24), síndrome metabólico (9), HTA (16), dislipidemia (24), nivel elevado de PCR (16), anemia (19) y mayor puntaje de Framingham (16). Asimismo, una HbA1c elevada, una mayor duración de la enfermedad, el uso de insulina y la presencia de complicaciones como nefropatía son factores que reflejan un peor control o mayor progresión de la DM2 y se asocian a peores desenlaces cardíacos clínicos (19).

Por otro lado, características propias de las placas han demostrado predecir la progresión a enfermedad coronaria sintomática en pacientes diabéticos (9,16,18,19), como también ha sucedido en población no diabética (35-37,59). Entonces, se ha descrito que un mayor

volumen de las placas (18), una menor densidad (18), un menor grado de calcificación (18) y porcentajes mayores de obstrucción luminal (16,18,19) aumentan el riesgo de que las placas coronarias detectadas en diabéticos asintomáticos produzcan a futuro eventos cardíacos mayores, incluyendo mortalidad. Del mismo modo, un mayor PCC (16,19,33,60-62) y una mayor velocidad de progresión de la placa (9) son predictores de estos eventos.

Lee et al. (19) evaluaron tres puntajes derivados de algunas de las características anteriores: el ABOS (atheroma burden obstructive score), el SIS (segment involvement score) y el SSS (segment stenosis score), encontrándolos también predictores de desenlaces cardíacos, aunque su poder predictivo no era significativamente superior al de algunas de las características individuales.

Un análisis post hoc del estudio DIAD es relevante por el gran tamaño de la muestra, si bien no se analizaron exclusivamente los pacientes con evidencia de IMS, sino la población total de diabéticos asintomáticos participantes (n=1119) (63). Allí se encontró que nueve factores eran predictores de eventos relacionados a enfermedad coronaria definidos por muerte cardíaca, síndrome coronario agudo, falla cardíaca y revascularización (tabla 3). Llama la atención que en dicho estudio el uso de insulina se asoció a menos eventos de este tipo, en oposición a la asociación de su uso con más eventos descrita por Lee et al. (19) y al mayor riesgo de ECA con su uso reportado por Al-Humaidi et al. (25).

Tabla 3. Predictores de eventos relacionados a enfermedad coronaria en pacientes diabéticos asintomáticos del estudio DIAD.

Factor	HR (IC95%)	p
Raza blanca	2.63 (1.22-5.67)	0.01
Duración de la DM2 ¹	1.07 (1.04-1.10)	<0.0001
HbA1c ²	1.27 (1.11-1.45)	0.0004
Uso de insulina	0.52 (0.30-0.89)	0.02
Parestesias periféricas	1.97 (1.30-2.99)	0.0003
Índice de cintura: cadera ³	1.04 (1.01-1.07)	0.0094
Presión de pulso - cuartil mayor	2.18 (1.42-3.35)	0.0004
Historia familiar de enfermedad coronaria prematura	1.74 (1.09-2.77)	0.02
Inactividad física	1.53 (1.00-2.36)	0.05

IC: Intervalos de confianza; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: Hemoglobina A1c.

1 Cada año de aumento. | 2 Cada 1 de aumento. | 3 Cada 0,1 de aumento.

Fuente. Elaboración con base en McCarthy *et al.*, (63).

Formas de tamización

Si bien la angiografía coronaria convencional sigue siendo el estándar de oro para diagnóstico de enfermedad coronaria, su invasividad y complicaciones la limitan como método de tamización (16). Entonces, son los métodos no invasivos los que han sido usados para este fin (16,64,65).

Varios estudios han usado pruebas funcionales no invasivas como tamización de IMS, que incluyen ECGe o electrocardiograma bajo estrés farmacológico (5,24,49), ecocardiograma bajo estrés farmacológico (49) o pruebas de PM por tomografía por emisión de positrones o tomografía computarizada por emisión de fotón único (5,24,25,49). Con sus limitaciones y dependiendo de algunos factores, el ecocardiograma bajo estrés farmacológico y la PM, en general, tienen un buen rendimiento diagnóstico, con sensibilidades y especificidades que suelen ser >80-90% (66-70). El rendimiento del ECGe varía considerablemente entre fuentes y métodos usados, aunque en general se considera menor, con una sensibilidad que oscila entre 45% y 81% y una especificidad entre 66% y 85% (68,71-73). Además, todos estos métodos funcionales han demostrado un buen valor pronóstico para desenlaces adversos cardiacos y mortalidad cardiaca (74-80).

De la misma manera, se ha usado la ACTAC como método anatómico no invasivo para evaluar la circulación coronaria en estos pacientes (16,18,20,21). Con este método se busca la cuantificación de los depósitos de calcio en las arterias coronarias, la presencia de placas coronarias y la evaluación de la estenosis luminal (19,21,40,81,82). La ACTAC ha mostrado un muy buen rendimiento diagnóstico al compararse con angiografía coronaria convencional (81,83) y evidenciar un excelente valor predictivo negativo (83), así como utilidad en predicción de desenlaces cardiacos futuros (82,84,85). De hecho, el metaanálisis de Abdulla et al. (86) mostró que la presencia de enfermedad coronaria obstructiva por ACTAC se asocia a desenlaces adversos cardiovasculares mayores con un OR de 41 (IC95%: 22.56-75.18).

Utilidad de la tamización para enfermedad coronaria en pacientes con DM2 asintomáticos

Derivada de los datos anteriores, surge la duda de si existe utilidad en tamizar estos pacientes para mejorar

sus desenlaces. A continuación se resume la información más relevante al respecto:

Jeong et al. (16) evaluaron un algoritmo de tamización combinando ACTAC y ergometría y sugirieron una posible utilidad para prevención de desenlaces cardiacos. Lee et al. (19) demostraron que el tamizaje por ACTAC sumado a los factores de riesgo tradicionales tenía mayor área bajo la curva ROC que cada uno solo, sugiriendo una mayor utilidad con esta forma de tamización. Asimismo, Vigili de Kreutzenberg et al. (87) aplicaron un algoritmo diagnóstico que iniciaba con un electrocardiograma y la determinación del riesgo cardiovascular, encontrando una fuerte asociación entre un resultado anormal e IMS por pruebas funcionales (OR: 8.9; IC95%: 1.27-62.5) y concluyendo que estas pruebas deberían realizarse a los diabéticos asintomáticos con anormalidades en el electrocardiograma. Sin embargo, estos estudios tienen varias limitantes, dentro de las que destaca la ausencia de un grupo control para evaluar la utilidad de los abordajes. Entonces, si bien estos y otros estudios muestran asociaciones y predictores de desenlaces importantes, ninguno responde la pregunta de si existe utilidad de cualquier forma de tamización para prevenir desenlaces clínicos.

El estudio de cohorte retrospectiva de Bates et al. (88) permitió aproximarse a la respuesta de dicha pregunta. En este se evaluaron los desenlaces de 2.538 diabéticos asintomáticos sin antecedentes de falla cardiaca o enfermedad coronaria, de los cuales 292 (11.5%) habían recibido alguna prueba funcional a modo de tamización, según criterio del médico tratante. En el grupo tamizado se encontró menor mortalidad total e infarto agudo de miocardio que en los que no se realizó, con un HR de 0.61 ($p=0.004$), lo que sugiere beneficio con la tamización (88).

Sin embargo, otros estudios no han mostrado tal beneficio; dentro de ellos resaltan cuatro ensayos clínicos aleatorizados de adecuada calidad publicados hasta el momento: DIAD (38), DYNAMIT (8), FACTOR-64 (89) y DADDY-D (90) (tabla 4). En estos se aleatorizaron pacientes diabéticos sin síntomas de enfermedad coronaria ni antecedente de esta a tamización con PM, ECGe o PM, ACTAC y ECGe, respectivamente, sin encontrar un beneficio en los desenlaces principales cardiacos evaluados en ninguno de ellos.

Tabla 4. Resumen de los principales ensayos clínicos aleatorizados de tamizaje de enfermedad coronaria en diabéticos asintomáticos

Estudio	DIAD (38)	DYNAMIT (8)	FACTOR-64 (89)	DADDY-D (90)
Año	2009	2011	2014	2015
Criterios inclusión	<ul style="list-style-type: none"> DM tipo 2 30 años o más de diagnóstico 50-75 años de edad 	<ul style="list-style-type: none"> DM tipo 2 Dos o más factores de riesgo cardiovascular adicionales 55-75 años de edad 	<ul style="list-style-type: none"> DM tipo 1 o tipo 2 Tres años o más de diagnóstico para hombres de 50 o más años de edad o mujeres de 55 o más años de edad Cinco años o más de diagnóstico para hombres de 40 o más años de edad o mujeres de 45 o más años de edad 	<ul style="list-style-type: none"> DM tipo 2 Riesgo cardiovascular $\geq 10\%$ 50-70 años de edad
Locación	Estados Unidos y Canadá	Francia	Estados Unidos	Italia
Método de tamización	PM	ECGe o PM	ACTAC	ECGe
Desenlace principal	Muerte cardíaca o IM no fatal	Muerte, IM no fatal, ACV no fatal u hospitalización por FC	Muerte, IM no fatal o angina inestable	Muerte cardíaca o IM no fatal
n	1123	631	900	520
Seguimiento promedio	4.8 años	3.5 años	4 años	3.6 años
HR (IC95%)	0.88 (0.44-1.88)	1.00 (0.59-1.71)	0.80 (0.49-1.32)	0.84 (0.39-1.82)
Otros hallazgos	Ninguno	Ninguno	Menos hospitalizaciones por FC	<ul style="list-style-type: none"> Menos episodios FC en subgrupo con riesgo cardiovascular intermedio Menos muerte cardíaca en subgrupo ≥ 60 años de edad

DM: diabetes mellitus; PM: perfusión miocárdica; IM: infarto de miocardio; HR: hazard ratio; ECGe: electrocardiograma bajo estrés por ejercicio; ACV: accidente cerebrovascular; FC: falla cardíaca; ACTAC: angiografía coronaria por tomografía axial computarizada.

Fuente. Elaboración propia.

Rados et al. (91) realizaron el metaanálisis más reciente que ha abordado la utilidad clínica de la tamización en pacientes con DM2 asintomáticos cardiovasculares.

Tras la revisión sistemática, cinco estudios fueron seleccionados: el DADDY-D (90), el FACTOR-64 (89), el DYNAMIT (8), el DIAD (38) y un estudio piloto más antiguo (92). Se incluyeron 3.315 pacientes en los que no se encontraron diferencias en los eventos cardíacos agudos ni en mortalidad cardíaca o total entre aquellos tamizados y aquellos no tamizados. Los autores concluyeron que no hay evidencia que respalde la tamización de enfermedad coronaria en pacientes con DM2 asintomáticos para reducir mortalidad, aunque indican que no existen estudios suficientes para evaluar su utilidad en otros desenlaces cardíacos.

Por último, la revisión sistemática de Trägårdh et al. (93) evaluó, entre otras, la costo-efectividad de la tamización a pacientes diabéticos asintomáticos por medio de PM y concluyó que si bien no se han realizado análisis reales al respecto, es muy probable que esta estrategia no sea costo-efectiva dado que la tamización no ha mostrado cambios en los desenlaces.

Algunos elementos podrían explicar la no utilidad de la tamización evidenciada en los ensayos clínicos. En principio debe tenerse presente que la mayoría de pacientes diabéticos requerirán tratamiento con estatina a pesar de estar asintomáticos. Las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) recomiendan estatinas para todos los diabéticos asintomáticos entre 40 y 75 años, con dosis

moderada si el riesgo cardiovascular a 10 años según su calculadora es $<7.5\%$ o dosis alta si es mayor (94). En este sentido, Stone et al. (94) reconocen que fuera de esos rangos de edad la evidencia es más escasa, así que debe tomarse una decisión individualizada (94). Las guías de la American Diabetes Association (ADA) también sugieren la administración de estatina a todo diabético asintomático entre 40 y 75 años, con dosis altas si presenta otros factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica (95). Para otras edades sugieren estatina solo si hay más factores de riesgo cardiovascular (95).

Por su parte, las guías más recientes de Diabetes Canada recomiendan estatina a todo diabético asintomático mayor de 40 años, reservándolas para menores de 40 si hay complicaciones microvasculares o si tienen más de 15 años de la enfermedad y más de 30 años de edad (96). La utilidad de esta terapia ha sido tan clara que el estudio CARDS concluyó con la siguiente frase “el debate sobre si todos los pacientes con DM2 ameritan tratamiento con estatina debería ahora concentrarse en si algunos pacientes pueden ser identificados de forma segura como pacientes con riesgo lo suficientemente bajo como para no administrarles este tratamiento tan seguro y eficaz” (97, p695).

En la actualidad se acepta que en enfermedad coronaria estable el tratamiento médico es preferible a la revascularización, de acuerdo principalmente a lo demostrado en los estudios COURAGE y BARI2D (98,99). El primero de ellos no encontró beneficio alguno en estos pacientes al realizar intervención coronaria percutánea (ICP) comparado con solo tratamiento médico; el segundo, realizado solo en diabéticos, tampoco lo encontró al someterlos a revascularización quirúrgica o ICP comparado con solo tratamiento médico. De otro lado, en un consenso de las principales sociedades científicas estadounidenses pertinentes, realizado por metodología Delphi (100), se concluyó que los escenarios de utilidad de la revascularización coronaria son escasos en pacientes asintomáticos (101).

De lo anterior se desprende que la presencia de enfermedad coronaria en diabéticos asintomáticos es, en la mayoría de los casos, manejada medicamente, a pesar de su no documentación; esto también se ha reflejado en estudios como el DIAD, con administración similar de estatinas en tamizados y no tamizados (38). Así, la tamización no brindaría un beneficio adicional en el tratamiento de estos pacientes (90).

Debe mencionarse que en el estudio BARI2D hubo beneficio en el subgrupo de los sometidos a

revascularización quirúrgica en cuanto a desenlaces cardiacos adversos mayores, pero no en mortalidad (98). Este subgrupo presentó una forma más severa de enfermedad coronaria, por lo que podría considerarse útil la revascularización en tal severidad (98). Sin embargo, este no es el escenario esperable en pacientes diabéticos asintomáticos, pues la mayoría presentan una forma más leve de IMS, en caso de tenerla (38). De este modo, los pacientes con ECA estarían siendo tratados de forma adecuada a pesar de no estar documentada, como se mencionó con anterioridad.

Existe evidencia de que la IMS puede atenuarse o desaparecer con el tiempo (41). En el estudio DIAD, 79% de los diabéticos asintomáticos con IMS por PM mostraron resolución total de esta con una imagen control a tres años (102). En este escenario, la enfermedad coronaria se puede resolver sin necesidad de terapias adicionales al tratamiento médico estándar.

En cuanto al ecocardiograma estándar como método de tamización, a la fecha no existen estudios que demuestren beneficio alguno; así, la guía ADA de 2018 y la guía colombiana de 2015 sugieren no realizarlo de rutina en asintomáticos (95,103). La Guía ALAD de 2013 recomienda realizar esta prueba cada año a todos los pacientes con DM2 con base en recomendación de expertos (104). La guía de Diabetes Canada de 2018 sugiere, también por recomendación de expertos, que se realice cada 3 a 5 años si existe alguna de las siguientes condiciones: edad >40 años, duración de la DM2 >15 años y edad >30 años, daño a órgano blanco, uno o más factores de riesgo cardiovascular, obesidad, disfunción eréctil o edad >40 años si planea iniciar actividad física vigorosa (96).

Conclusiones

Los pacientes con DM2 sin síntomas ni antecedentes cardiovasculares presentan, con gran frecuencia, evidencia anatómica o funcional de enfermedad coronaria, cuya presencia se ve favorecida por varios factores de riesgo cardiovasculares habituales y por determinantes de mayor duración o progresión de la DM2. Este compromiso asintomático puede evidenciarse mediante ACTAC como método anatómico o mediante diferentes métodos funcionales de evaluación de IMS. Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado utilidad como forma de tamización en esta población y, a la luz de la evidencia actual, no puede ser recomendado de rutina, sino en el contexto sintomático apropiado.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- Levy D. Combating the epidemic of heart disease. *JAMA*. 2012;308(24):2624-5. DOI: 10.1001/jama.2012.164971.
- Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-57. DOI: 10.1056/NEJMra1201534.
- Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-66. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis*. 1998;137(Suppl 1):S65-73. DOI: 10.1016/S0021-9150(97)00314-6.
- Cosson E, Guimfack M, Paries J, Paycha F, Attali JR, Valensi P. Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events? *Diabetes Metab*. 2003;29(5):470-6.
- May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Prevalence and prediction of silent ischaemia in diabetes mellitus: a population-based study. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):241-7. DOI: 10.1016/s0008-6363(97)00046-1.
- Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):736-44. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90033-J.
- Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011;12:23. DOI: 10.1186/1745-6215-12-23
- Wong ND, Nelson JC, Granston T, Bertoni AG, Blumenthal RS, Carr JJ, et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):358-66. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.12.015
- 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(1):43-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.078.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Grundey SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
- World Health Organization (WHO). Diabetes [internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado 2019 Mar 30]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1021-9. DOI: 10.1001/jama.2015.10029.
- Jeong HC, Kim I, Park KH, Sim DS, Hong YJ, Kim JH, et al. New strategy for detection of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes based on cardiac multi-detector computed tomography and treadmill test. *Circ J*. 2014;78(3):671-8. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1038.
- Funck KL, Laugesen E, Øvrehus K, Jensen JM, Nørgaard BL, Dey D, et al. Increased high-risk coronary plaque burden is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes without clinical signs of coronary artery disease: a computed tomography angiography study. *J Hypertens*. 2017;35(6):1235-43. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001308.
- Halon DA, Lavi I, Barnett-Griness O, Rubinshtein R, Zafrir B, Azencot M, et al. Plaque Morphology as Predictor of Late Plaque Events in Patients With Asymptomatic Type 2 Diabetes: A Long-Term Observational Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.02.025.
- Lee KY, Hwang BH, Kim TH, Kim CJ, Kim JJ, Choo EH, et al. Computed Tomography Angiography Images of Coronary Artery Stenosis Provide a Better Prediction of Risk Than Traditional Risk Factors in Asymptomatic Individuals With Type 2 Diabetes: A Long-term Study of Clinical Outcomes. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1241-8. DOI: 10.2337/dc16-1844.
- Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Prevalence of subclinical atherosclerosis in asymptomatic diabetic patients by 64-slice computed tomogra-

- phy. *Coron Artery Dis.* 2008;19(3):195-201. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3282f3fbef.
21. Mrgan M, Funck KL, Gaur S, Øvrehus KA, Dey D, Kusk MW, et al. High burden of coronary atherosclerosis in patients with a new diagnosis of type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(6):468-76. DOI: 10.1177/1479164117728014.
 22. Irie Y, Katakami N, Kaneto H, Kasami R, Sumitsuji S, Yamasaki K, et al. Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):438-44. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.022.
 23. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Investig.* 2016;7(3):396-403. DOI: 10.1111/jdi.12403.
 24. Valensi P, Pariès J, Brulport-Cerisier V, Torremocha F, Sachs RN, Vanzetto G, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care.* 2005;28(11):2722-7. DOI: 10.2337/diacare.28.11.2722.
 25. Al-Humaidi G, Sarikaya I, Elgazzar AH, Owunwanne A. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Saudi Heart Assoc.* 2018;30(1):3-8. DOI: 10.1016/j.jsha.2017.04.006.
 26. Sargin H, Ozisik M, Ozisik NC, Seven O, Orbay E, Gozu H, et al. The prevalence of silent ischemia in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med.* 2005;205(4):351-5.
 27. DeLuca AJ, Kaplan S, Aronow WS, Sandhu R, Butt A, Ako-abyan A, et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise sestamibi stress test in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006;98(8):1045-6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.05.026.
 28. 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(8):1954-61. DOI: 10.2337/diacare.27.8.1954.
 29. DeLuca AJ, Saullé LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MB. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2005;95(12):1472-4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.02.016.
 30. Mitevska IP, Baneva N, Srbínovska E, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Bosevski M. Prognostic implications of myocardial perfusion imaging and coronary calcium score in a Macedonian cohort of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(4):285-94. DOI: 10.1177/1479164116680776.
 31. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, Lipton RB, Daviglius M, Gar-side DB, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):1008-12. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02975-3.
 32. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(2):335-8. DOI: 10.2337/diacare.24.2.335.
 33. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1663-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.068.
 34. Palmieri V, Gravino E, Russo C, Salvati A, Lombardi C, Sauro R, et al. Coronary atherosclerosis burden by coronary computed tomography in type II diabetes with preclinical non-obstructive carotid atherosclerosis and without inducible myocardial ischemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123:112-9. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.11.024.
 35. Lehman SJ, Schlett CL, Bamberg F, Lee H, Donnelly P, Shturman L, et al. Assessment of coronary plaque progression in coronary computed tomography angiography using a semiquantitative score. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(11):1262-70. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.07.007.
 36. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):49-57. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.068.
 37. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(4):337-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.069.
 38. 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(15):1547-55. DOI: 10.1001/jama.2009.476.
 39. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f1654. DOI: 10.1136/bmj.f1654.
 40. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-T.
 41. Bertolucci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:25. DOI: 10.1186/s13098-017-0225-1.
 42. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause

- mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(1):17-23. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.004.
43. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210-5. DOI: 10.1001/jama.291.2.210.
 44. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45. DOI: 10.1056/NEJMoa072100.
 45. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-6. DOI: 10.1001/jama.2010.461.
 46. Jeevarethinam A, Venuraju S, Dumo A, Ruano S, Mehta VS, Rosenthal M, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: A prospective multicenter study. *Clin Cardiol*. 2017;40(9):752-8. DOI: 10.1002/clc.22727.
 47. Gobardhan SN, Dimitriu-Leen AC, van Rosendaal AR, van Zwet EW, Roos CJ, Oemrawsingh PV, et al. Prevalence by Computed Tomographic Angiography of Coronary Plaques in South Asian and White Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at Low and High Risk Using Four Cardiovascular Risk Scores (UKPDS, FRS, ASCVD, and JBS3). *Am J Cardiol*. 2017;119(5):705-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.11.029.
 48. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2359-64. DOI: 10.2337/dc12-0515.
 49. Nguyen MT, Pham I, Valensi P, Rousseau H, Vicaut E, Laguillier-Morizot C, et al. Flow-mediated-paradoxical vasoconstriction is independently associated with asymptomatic myocardial ischemia and coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:20. DOI: 10.1186/1475-2840-13-20.
 50. Araz M, Celen Z, Akdemir I, Okan V. Frequency of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients and the relation with poor glycemic control. *Acta Diabetol*. 2004;41(2):38-43. DOI: 10.1007/s00592-004-0142-2.
 51. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992;35(8):771-6.
 52. Lambert J, Aarsen M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent and -independent vasodilation of large arteries in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(5):705-11. DOI: 10.1161/01.ATV.16.5.705.
 53. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22. DOI: 10.1056/NEJM199901073400103.
 54. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-94. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009302.
 55. Perez HA, Garcia NH, Spence JD, Armando LJ. Adding carotid total plaque area to the Framingham risk score improves cardiovascular risk classification. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):513-20. DOI: 10.5114/aoms.2016.59924.
 56. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Ishizu T, Kodama S, Heianza Y, et al. Comparison of the Framingham risk score, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine, Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) and maximum carotid intima-media thickness for predicting coronary artery stenosis in patients with asymptomatic type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(8):799-815. DOI: 10.5551/jat.20487.
 57. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
 58. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3772-8. DOI: 10.2337/dc13-0506.
 59. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95. DOI: 10.1001/jama.2012.9624.
 60. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1285-92. DOI: 10.1001/archinte.164.12.1285.
 61. Khaleeli E, Peters SR, Bobrowsky K, Oudiz RJ, Ko JY, Budoff MJ. Diabetes and the associated incidence of subclinical atherosclerosis and coronary artery disease: Implications for management. *Am Heart J*. 2001;141(4):637-44. DOI: 10.1067/mhj.2001.113224.
 62. Valenti V, Hartaigh BO, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Heo R, et al. Absence of Coronary Artery Calcium Identifies Asymptomatic Diabetic Individuals at Low Near-Term But Not Long-Term Risk of Mortality: A 15-Year Follow-Up Study of 9715 Patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):e003528. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003528.

63. McCarthy MM, Wackers FJT, Davey J, Chyun DA. Physical inactivity and cardiac events: An analysis of the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017;9:8-14. DOI: 10.1016/j.jcte.2017.05.005.
64. Falcone C, Nespoli L, Geroldi D, Gazzaruso C, Buzzi MP, Auguadro C, et al. Silent myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2003;90(2-3):219-27. DOI: 10.1016/S0167-5273(02)00558-2.
65. Motoyama S, Sarai M, Inoue K, Kawai H, Ito H, Harigaya H, et al. Morphologic and functional assessment of coronary artery disease--potential application of computed tomography angiography and myocardial perfusion imaging. *Circ J.* 2013;77(2):411-7. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0688.
66. Mathias W, Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SM, et al. Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1583-9. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00242-0.
67. Smart SC, Knickelbine T, Malik F, Sagar KB. Dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in patients with left ventricular hypertrophy. Importance of chamber size and systolic wall stress. *Circulation.* 2000;101(3):258-63. DOI: 10.1161/01.cir.101.3.258.
68. Ejlertsen JA, Poulsen SH, Mortensen J, May O. A comparison of the diagnostic value of 2D strain stress echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy, and Duke treadmill score in patients suspected of coronary artery disease. *Echocardiography.* 2016;33(10):1523-31. DOI: 10.1111/echo.13297.
69. Marwick T, Willemart B, D'Hondt AM, Baudhuin T, Wijns W, Detry JM, et al. Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography. *Circulation.* 1993;87(2):345-54. DOI: 10.1161/01.cir.87.2.345.
70. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):e44-e164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
71. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multi-variable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med.* 1998;128(12 Pt 1):965-74. DOI: 10.7326/0003-4819-128-12_part_1-199806150-00001.
72. Ribisl PM, Liu J, Mousa I, Herbert WG, Miranda CP, Froning JN, et al. Comparison of computer ST criteria for diagnosis of severe coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993;71(7):546-51. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90509-b.
73. Detrano R, Gianrossi R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST segment depression in the diagnosis of multivessel coronary disease: a meta analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(6):1501-8. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90388-4.
74. Mattoso AA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Cruz VY, Sbrano JC, Ribeiro HB, et al. Prognostic value of dobutamine stress myocardial perfusion echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease and normal left ventricular function. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172280. DOI: 10.1371/journal.pone.0172280.
75. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation.* 2005;112(10):1444-50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537134.
76. Dawson D, Kaul S, Peters D, Rinkevich D, Schnell G, Belcik JT, et al. Prognostic value of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(8):954-60. DOI: 10.1016/j.echo.2009.04.034.
77. Xiu J, Cui K, Wang Y, Zheng H, Chen G, Feng Q, et al. Prognostic Value of Myocardial Perfusion Analysis in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(3):270-81. DOI: 10.1016/j.echo.2016.11.015.
78. Siontis KC, Chareonthaitawee P. Prognostic value of positron emission tomography myocardial perfusion imaging beyond traditional cardiovascular risk factors: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2015;6:54-9. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.01.005.
79. Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, Thomas D, Vangala D, Kwong RY, et al. Incremental prognostic value of gated Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging over clinical variables and rest LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(7):846-54. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.04.009.
80. Chow BJ, Dorbala S, Di Carli MF, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, et al. Prognostic value of PET myocardial perfusion imaging in obese patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(3):278-87. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.12.008.
81. Sun Z, Choo GH, Ng KH. Coronary CT angiography: current status and continuing challenges. *Br J Radiol.* 2012;85(1013):495-510. DOI: 10.1259/bjr/15296170.

82. Dey D, Schuhbaeck A, Min JK, Berman DS, Achenbach S. Non-invasive measurement of coronary plaque from coronary CT angiography and its clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(8):1067-77. DOI: 10.1586/14779072.2013.823707.
83. de Graaf FR, Schuijf JD, van Velzen JE, Kroft LJ, de Roos A, Reiber JH, et al. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the non-invasive evaluation of significant coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1908-15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp571.
84. Carrigan TP, Nair D, Schoenhagen P, Curtin RJ, Popovic ZB, Halliburton S, et al. Prognostic utility of 64-slice computed tomography in patients with suspected but no documented coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30(3):362-71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn605.
85. Min JK, Feignoux J, Treutenaere J, Laperche T, Sablayrolles J. The prognostic value of multidetector coronary CT angiography for the prediction of major adverse cardiovascular events: a multicenter observational cohort study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26(6):721-8. DOI: 10.1007/s10554-010-9613-4.
86. Abdulla J, Asferg C, Kofoed KF. Prognostic value of absence or presence of coronary artery disease determined by 64-slice computed tomography coronary angiography a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(3):413-20. DOI: 10.1007/s10554-010-9652-x
87. Vigili de Kreutzenberg S, Solini A, Vitolo E, Boi A, Bacci S, Coccozza S, et al. Silent coronary heart disease in patients with type 2 diabetes: application of a screening approach in a follow-up study. *J Diabetes Complications.* 2017;31(6):952-7. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.03.014.
88. Bates RE, Omer M, Abdelmoneim SS, Arruda-Olson AM, Scott CG, Bailey KR, et al. Impact of Stress Testing for Coronary Artery Disease Screening in Asymptomatic Patients With Diabetes Mellitus: A Community-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1535-44. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.07.013.
89. Muhlestein JB, Lappé 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(21):2234-43. DOI: 10.1001/jama.2014.15825.
90. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P, et al. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial. Screening diabetic patients for unknown coronary disease. *Eur J Intern Med.* 2015;26(6):407-13. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.05.006.
91. Rados DV, Pinto LC, Leitão CB, Gross JL. Screening for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Open.* 2017;7(5):e015089. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015089.
92. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J.* 2005;149(2):e1-6. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.07.027.
93. Trägårdh E, Tan SS, Bucarius J, Gimelli A, Gaemperli O, Lindner O, et al. Systematic review of cost-effectiveness of myocardial perfusion scintigraphy in patients with ischaemic heart disease: A report from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine. Endorsed by the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):825-32. DOI: 10.1093/ehjci/jex095.
94. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
95. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S86-S104. DOI: 10.2337/dc18-S009.
96. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
97. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
98. 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. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503-15. DOI: 10.1056/NEJMoa0805796.
99. 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. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
100. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázar P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Arlington: RAND; 2001.
101. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA, American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society of Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Sur-

- geons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):530-53. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.005.
102. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2892-8. DOI: 10.2337/dc07-1250.
103. Colombia. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Guía No. GPC-2015-51. Bogotá D.C: MinSalud; 2016.
104. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con medicina basada en evidencia. Revista de la ALAD, Edición 2013.