

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Dra. Silvia Gabriela Alvarez Rodriguez 1
Dr. Juan Pablo Moreira 2
1 Residente de Medicina Interna HR.
2 Jefe de Unidad de Endocrinología HR

RESUMEN

Es ampliamente conocido que la principal causa de morbi – mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 es la enfermedad cardiovascular en sus diferentes formas. Desde hace mucho tiempo se han diseñado herramientas de cálculo de dicho riesgo, basadas en información estadística obtenida de estudios poblacionales que correlacionan los factores de riesgo cardiovascular con la probabilidad de que los pacientes con diabetes Mellitus presenten complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, todas y cada una de dichas herramientas presentan pros y contras para su aplicación en diferentes poblaciones y diferentes contextos clínicos. En el presente trabajo se discute la importancia de la evaluación del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 así como las diferentes opciones disponibles para el cálculo de dicho riesgo.

ABSTRACT

It is widely known that the main cause of morbidity and mortality in patients with type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a cardiovascular disease in various forms. Since some time ago, tools have been designed for calculating this risk, based on statistical data obtained from population studies that correlate cardiovascular risk factors with the likelihood that patients with diabetes mellitus present cardiovascular complications. However, each and every one of these tools have pros and cons for application in different populations and different clinical settings. In this paper the importance of cardiovascular risk assessment in patients with type 2 diabetes mellitus and the various options available to calculate this risk are discussed.

INTRODUCCIÓN

Los factores de riesgo cardiovascular, especialmente la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el tabaquismo, son predictores útiles de morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal; su control reduce los eventos clínicos por esas enfermedades. El tratamiento de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial reduce las complicaciones clínicas, así como la morbilidad y mortalidad cardiovasculares directamente relacionadas con la elevación moderada o grave de la glucemia y la presión arterial. (1)

Las enfermedades cardiovasculares junto con las enfermedades crónico-degenerativas son la causa principal de muerte en los países industrializados y en vías de desarrollo y su control reduce los eventos clínicos por estas enfermedades. (2)

En el mundo hay más de 346 millones de per-

sonas con diabetes. Se calcula que en 2004 fallecieron 3.4 millones de personas como consecuencia de la diabetes. Más de 80% de las muertes por diabetes se registran en países con ingresos bajos y medios. Casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años y el 55% son mujeres. La Organización Mundial de la Salud estima que las muertes por diabetes se dupliquen entre 2005 y 2030. (3)

El riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos es mayor que en los pacientes no diabéticos, por lo que se requiere el control de la hipertensión arterial por debajo de 130/80 mmHg. (4)

El riesgo coronario o cardiovascular es la probabilidad de padecer una enfermedad coronaria o cardiovascular en un periodo determinado, generalmente de 5 a 10 años; existen instrumentos para su evaluación, como la escala de Framingham entre otras. (5)

CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con diabetes y es la mayor contribuidora de los gastos directos e indirectos de la diabetes. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de controlar los factores de riesgo cardiovascular para prevenir o enlentecer la enfermedad cardiovascular en las personas con diabetes. Además, se han descrito grandes beneficios cuando se realiza un control multifactorial intensivo de estos factores de riesgo.

El objetivo de medir el riesgo cardiovascular es estratificar y clasificar el nivel de riesgo en las personas con diabetes para adecuar una respuesta terapéutica preventiva de forma personalizada.

La guía europea del 2012 de prevención de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica que incluye a la Sociedad Europea de Cardiología y otras sociedades para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica y la guía de diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular del 2013 de las sociedades europeas de cardiología y diabetes recomiendan que las personas con DM y al menos otro factor de Riesgo cardiovascular y/o lesión subclínica o lesión de órgano blanco (bajo índice tobillo/brazo, aumento del grosor de la íntima media carotídea, aumento de la rigidez arterial o de la cantidad de calcio arterial coronario, neuropatía autonómica, isquemia miocárdica silenciosa y albuminuria), deben considerarse pacientes de muy alto riesgo y el resto de los pacientes con DM de alto riesgo.

El Riesgo cardiovascular elevado en la DM, se debe en parte, a la frecuente asociación de otros factores de riesgo mayores como la hipertensión, la dislipidemia y el tabaquismo hacen que la enfermedad cardiovascular sea la primera causa de muerte en estas personas, atribuyéndole un riesgo de mortalidad cardiovascular que triplica el riesgo de la población en general. Sin embargo, carecemos de modelos de predicción de riesgo debidamente validados para cada grupo de población, que nos permita identificar a los individuos de mayor riesgo.

El desarrollo de escalas de riesgo cardiovas-

cular es difícil por la existencia de factores de confusión asociados con la etnicidad, diferencias culturales, marcadores metabólicos e inflamatorios y, de forma importante, el cálculo de riesgo específico para la enfermedad cardiovascular.

Existen modelos de escalas de riesgo basados en la población en general como las ecuaciones derivadas del estudio Framingham, que tienden a subestimar el riesgo de las personas con diabetes ya que estos estudios incluían relativamente pocas personas con diabetes. Por lo anterior la guía de diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular del 2013 de las sociedades europeas de cardiología y diabetes concluyen que no es recomendable medir el riesgo cardiovascular de persona con diabetes con tablas de riesgo desarrolladas para la población general. (6)

También existen cálculos para modelos de riesgo cardiovascular específicos para la diabetes mellitus tipo 2, dentro de los cuales se encuentra la ecuación de riesgo construida a partir del estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS risk engine) que fue el primer modelo predictivo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2. Este estudio se basa en datos de aproximadamente 5000 personas con DM tipo 2 de reciente diagnóstico. A diferencia de otras ecuaciones de riesgo publicadas hasta la fecha, el modelo incorpora por primera vez además los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la edad, sexo, grupo étnico, tensión arterial sistólica, niveles de lípidos y tabaquismo, la HbA1c como medida de control glucémico y la duración de la diabetes. Esta ecuación tiene varias limitaciones ya que no estima el riesgo cardiovascular total, puede ser utilizado solo en personas con DM 2 de reciente diagnóstico y no se incluye a la albuminuria. En sentido estricto se trata de un estudio de intervención terapéutica por lo que los pacientes no son representativos de la población general. Además, el modelo fue desarrollado antes del arribo de las estrategias modernas para la prevención cardiovascular, por lo tanto no es un modelo contemporáneo. (7,8)

Recientemente se ha desarrollado una nueva versión del modelo que soluciona parcialmente las desventajas referidas con anterioridad.

El modelo 2 de resultados del UKPDS Outcomes Model 2 (UKPDS-OM2) simula los resultados de salud a 25 años en personas con DM tipo 2 usando datos de 30 años del estudio. El UKPDS-OM2 se construyó con los datos de 5102 pacientes que participaron en el estudio durante 20 años y 4301 supervivientes que participaron en el periodo de los 10 años posteriores. Con estos datos se calcularon las tasas de riesgo paramétricas proporcionales con las que se predice el riesgo absoluto de complicaciones de la diabetes y su mortalidad. (9)

Además, se pudieron reestimar, durante un periodo más largo de tiempo, las 7 ecuaciones de riesgo originales para las complicaciones, estimar las nuevas ecuaciones para las úlceras diabéticas, desarrollar nuevas ecuaciones para la mortalidad total y explorar el uso de nuevos factores de riesgo como la microalbuminuria. Adicionalmente la inclusión de todos estos datos permite la introducción de nuevos factores de riesgo predictivos como el filtrado glomerular estimado. UKPDS OM2 tiene la ventaja frente al preexistente de que captura más eventos, está basado en datos con un mayor seguimiento y describe de una forma más fácil la progresión de la enfermedad.

Hasta la fecha el modelo UKPDS OM2 no ha sido validado externamente y su uso está restringido a ensayos clínicos o proyectos de investigación. Antes de hacerla reproducible a otras poblaciones se requiere la solicitud de licencia para testar la ecuación en una población diferente a la que ha participado en el modelo. (10) En el 2013 en Japón se ha desarrollado un modelo de predicción que calcula el riesgo de complicaciones a 5 años, tanto las microvasculares como las macrovasculares y la mortalidad no cardiovascular en la DM tipo 2, aún no se ha validado externamente. (11)

Contemporáneo a este modelo, en Italia se ha construido una ecuación de riesgo para predecir la mortalidad total a 6 años en DM tipo 2 de 8 años de evolución, con una validación externa aceptable, aunque no representativo de la población de DM tipo 2, y que podría ser apropiado para población mediterránea. (12)

El modelo de riesgo del registro de diabetes nacional sueco ha sido desarrollado en una po-

blación sueca y homogénea y ha reportado una buena calibración en su medio. (13)

El modelo The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) es un modelo contemporáneo de predicción de riesgo cardiovascular (RCV) desarrollado en la cohorte internacional del estudio ADVANCE. Las variables basales predictoras de eventos cardiovasculares mayores en pacientes sin ECV previa fueron la edad al diagnóstico, duración conocida de la diabetes, sexo, presión de pulso (diferencia entre tensión arterial sistólica y diastólica), el tratamiento para la hipertensión, la fibrilación auricular, la retinopatía, el nivel de HbA1c, el cociente albúmina/creatinina en orina y colesterol no HDL. Se definió a la ECV, como la presencia de IAM fatal o no fatal, enfermedad cerebrovascular fatal o no fatal, o muerte cardiovascular. Esta ecuación está basada en población de personas con DM tipo 2 de al menos 55 años y con 8 años de evolución de la enfermedad. La validación interna del modelo mostró una aceptable discriminación y una buena calibración. Sin embargo, la validación externa mostró una discriminación cercana a lo aceptable pero pobre calibración con subestimación del riesgo estimado/observado. Aunque éstas cohortes de poblaciones de personas con DM tipo 2 con las que se desarrolla y valida externamente la ecuación no son representativas de la población general con DM tipo 2. Las personas que intervienen en un ensayo de intervención terapéutica y tienen una duración de la enfermedad de unos 8-10 años, ofrecen un modelo de predicción orientativa de eventos mayores de ECV a 4 años del que recientemente se ha desarrollado una aplicación gratuita (ADVANCE risk engine) disponible para dispositivos móviles tanto para Apple como para el sistema Android. (14)

En un metaanálisis realizado en 2012 se han revisado 45 modelos de RCV 12 de los cuales se habían desarrollado específicamente en pacientes con DM tipo 2. Solo una minoría de estas ecuaciones de riesgo han sido validadas y muy pocas tienen una discriminación y calibración aceptables para la predicción de RCV y son excepcionales las que se han validado externamente. (15)

CONCLUSIONES

Los modelos de escalas de riesgo de la enfermedad cardiovascular son herramientas clínicas esenciales para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades, pero tienen todavía puntos débiles. Se necesitan mayores esfuerzos para mejorar los modelos de cálculo de riesgo y de estrategias individualizadas de prevención basadas en el cálculo de riesgo que contribuyan a una mejoría en la medición personalizada del riesgo. La alternativa es adoptar medidas a nivel poblacional en las cuales todos los individuos por encima de cierta edad son tratados para prevenir la enfermedad cardiovascular porque casi todos ellos están con un riesgo a lo largo de su expectativa de vida.

Para mejorar el riesgo tanto microvascular como cardiovascular en la diabetes mellitus de tipo 2 se requiere construir modelos actuales, externamente validados y específicos de la enfermedad. La investigación en predicción cardiovascular debe de explorar aspectos como la construcción de ecuaciones de riesgo específicas para grupos de edad, más que los modelos actuales que utilizan poblaciones con amplios rangos de edad en los que la edad, la variable de riesgo más potente, es siempre incluida como una variable significativa en la ecuación. Sin la edad en el modelo de riesgo, otros marcadores de riesgo podrían demostrar ser predictores más potentes de riesgo.

Otro aspecto a incluir es el consenso general de que los modelos de riesgo deben dirigirse a predecir el riesgo cardiovascular global, no solo la Enfermedad Cardiovascular. Este enfoque permitiría identificar a más personas en riesgo en un periodo corto de tiempo.

A pesar de los grandes avances terapéuticos, las millonarias inversiones en investigación en diabetes, urge dar a luz la importancia de la prevención primaria, secundaria y terciaria de la diabetes, sobre la base de los cambios de hábitos de vida y la intervención terapéutica multifactorial intensiva precoz centrada en las personas, que modifique el curso de esta enfermedad. La importancia de identificar a los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, es necesaria para frenar la epidemia de Enfermedad Cardiovascular que padecen las personas con diabetes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010 para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.
2. Guía española de hipertensión arterial. Estratificación y valoración de riesgo cardiovascular. Guía española de hipertensión arterial 2005. Hipertensión 2005;22:9-15
3. Ascaso JF, Aguillo E, Calvo F y col. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones de grupo de trabajo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. Av Diabetol 2009;25:449-454.
4. Ferreyra MMC, Maldonado VJA, Carranza MJ. Detección de factores de riesgo cardiovascular en una población rural del estado de Michoacán. Med Int Méx 2007;23:200-204.
5. Aguilar-Salinas CA, Tamez-Dávila R, Mehta R, Gómez-Pérez FJ. Las dislipidemias primarias son frecuentes en pacientes con diabetes tipo 2 que sobreviven a un evento coronario agudo. Rev Endocrinol Nutr 2004;12:42-45.
6. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34:3035-87
7. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lon). 2001;101:617-9.
8. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. UKPDS 60: Risk of stroke in type 2 diabetes estimates by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. Stroke. 2002;33:1776-81.
9. Hayes AH, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: A new version of a model to simulate lifetime health outcome of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. Diabetologia. 2013;56:1925-33.

10. Collins GS, de Groot JA, Dutton S, Omar O, Shanyinde M, Tajar A, et al. External validation of multivariable prediction models: A systematic review of methodological conduct and reporting. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:40

11. Tanaka S, Tanaka S, Imuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al, Japan Diabetes Complications Study Group; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro-and microvascular complications in type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013;36:1193-9.

12. De Cosmo S, Copeti M, Lamacchia O, Fontana A, Massa M, Morini E, et al. Development and validation of a predicting model of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36:2830-5.

13. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliassson B, Zethelius B, Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*. 2008;31:2038-43.

14. The ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.

15. Van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GE, Woodward M, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Heart*. 2012;98:360-9.