

RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES

Pedro Benito Ysamat

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Servicio de Urgencias de Atención Primaria (SUAP). Córdoba.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
 2. VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR
 3. PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV)
- BIBLIOGRAFÍA

1. Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con diabetes tipo 2 (PDM2)(1). Además el proceso aterosclerótico en los PDM2 se caracteriza por ser más precoz, más generalizado y más grave que en población no diabética, afectándose por igual ambos sexos, perdiendo de esta forma la mujer diabética la protección frente a la ECV durante su etapa fértil (2).

La presencia de diabetes tipo 2 (DM2) aumenta el riesgo de ECV, en concreto según diversos estudios triplica el riesgo de enfermedad arterial periférica y dobla el riesgo de enfermedad coronaria o cerebrovascular(3), constituyendo un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente. Por otro lado, lo habitual en la mayoría de pacientes es encontrarnos varios FRCV, con lo que su riesgo cardiovascular (RCV) es alto o muy alto en la mayoría de los casos.

El control de estos FRCV en su conjunto resulta de vital importancia para disminuir el riesgo de ECV en nuestro pacientes. Se ha demostrado que un abordaje multifactorial de los FRCV reduce la morbilidad cardiovascular incluso a los 21 años de la intervención(4). Por ello debemos abandonar el tradicional enfoque glucocentrista para tratar a nuestros pacientes de forma holística, abordando el conjunto de sus FRCV.

La *American Diabetes Association* (ADA) en sus Standards de 2022 recomienda valorar los FRCV al menos de forma anual. Incluyendo duración de DM2, obesidad/sobrepeso, hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), tabaquismo, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, enfermedad renal crónica o albuminuria.

2. Valoración Del Riesgo Cardiovascular

Para la valoración del RCV en población general se suelen emplear calculadoras o tablas de cálculo que estiman el RCV en muy alto, alto, moderado o bajo, generalmente. La más utilizada en Europa es la SCORE, que recientemente se ha actualizado a SCORE2 en las guías de prevención de ECV de la European Society of Cardiology (ESC) del 2021, adaptándola a las tasas actuales de muerte cardiovascular. Sin embargo siguen sin contemplar la diabetes como una de las variables a valorar, por lo que su uso no se recomienda (5,6).

En España la tabla de referencia es REGICOR, que aunque no es específica para población diabética si contempla la diabetes como una de sus variables y está calibrada y validada externamente, por lo que si se utiliza una tabla para el cálculo de RCV esta debería ser la empleada.

No obstante calcular el RCV mediante estas tablas puede resultar simplista dado que no valoran una serie de variables que influyen en el RCV de nuestros PDM2 (obesidad, tiempo de evolución de la diabetes, enfermedad renal asociada, factores genéticos o socioculturales) (7).

Por otro lado, existen modelos de cálculo que si son específicos para población diabética como ADVANCE risk score o UKPDS risk engine. Pero estas calculadoras no están validadas en nuestra población y están basadas en datos de cohortes antiguas, con lo que no son recomendables (6).

El Proceso Asistencial Integrado (PAI) de diabetes del Servicio Andaluz de Salud en su última versión de 2018 recomienda realizar el cálculo del RCV mediante las tablas REGICOR, salvo si se cumplen una serie de características que catalogarían directamente a los pacientes como alto RCV. Sin embargo, estas recomendaciones podrían ser algo obsoletas al basarse en guías de práctica clínica de 2016 o anteriores.

La ESC junto con la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) propusieron en 2019 una estimación cualitativa del RCV para PDM2, de manera que si el paciente cumple unas características u otras tendrá un determinado RCV. Esta clasificación se ha actualizado en las guías de la ESC de 2021:

- » **Muy alto RCV:** diabetes con ECV establecida y/o lesión severa de órgano diana (LOD):
 - Filtrado glomerular estimado (FGe) < 45 ml/min/1.73m², independientemente de la albuminuria.
 - FGe 45-59 ml/min/1.73m² y microalbuminuria (cociente albumina/creatinina (CAC) 30-300 mg/g).
 - Proteinuria (CAC > 300 mg/g).
 - Enfermedad microvascular en al menos 3 sitios (por ejemplo, microalbuminuria, retinopatía y neuropatía).
- » **Alto RCV:** diabetes sin ECV establecida o LOD severa que no cumple criterios de riesgo moderado.
- » **RCV moderado:** diabetes < 10 años de evolución, bien controlada, sin otro FRCV ni evidencia de LOD.

3. Prevención Del Riesgo Cardiovascular (RCV)

Estilos de vida:

La dieta que más ampliamente está recomendada es la Mediterránea, rica en grasas poli y monoinsaturadas, que ha demostrado disminuir el riesgo de ECV. En el estudio PREDIMED (49% pacientes diabéticos), en indivi-

duos con alto RCV, una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o nueces redujo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (8).

El **tabaquismo** en las PDM2 está relacionado con un mayor RCV, muerte prematura, complicaciones microvasculares y peor control glucémico. Es importante detectar el consumo tabáquico y aconsejar su abandono. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado la eficacia y coste-efectividad de un consejo tabáquico breve, incluso mediante entrevista telefónica. Respecto a los cigarrillos electrónicos el centro para el control de enfermedades y prevención de EEUU recomienda no aconsejar su uso a la luz de recientes fallecimientos, ya sea como método para dejar de fumar o como consumo recreativo. (1)

En cuanto al consumo de **alcohol** un reciente meta-análisis demostró que niveles bajos de consumo de alcohol redujeron el riesgo de infarto de miocardio (IAM), sin encontrarse un límite por debajo del cual un menor consumo de alcohol no se relacionase con un menor riesgo de eventos cardiovasculares. Por este motivo no debe promoverse el consumo moderado de alcohol como medio de protección frente a la ECV. (8)

1. Hipertensión arterial

Es recomendable medir la presión arterial (PA) en cada visita rutinaria. Si se aprecia HTA debería confirmarse con múltiples tomas en días separados. Según la ADA se podría diagnosticar de HTA con una única toma ≥ 180 y/o 110 mmHg en pacientes con ECV, aunque se basa en consensos de expertos para recomendarlo, no en estudios clínicos.

Los pacientes deben monitorizarse la PA en domicilio, ya que se correlaciona mejor con la ECV y favorece la adherencia terapéutica. (1)

Objetivos:

- » Se recomiendan fármacos antihipertensivos en PDM2 cuando la PA sea > 140 y/o 90 mmHg. (8)
- » El objetivo de presión arterial sistólica (PAS) debe ser ≤ 130 mmHg. La guía ESC 2021 incluso recomienda cifras más bajas si son bien toleradas.
- » En pacientes > 70 años se recomienda PAS < 140 mmHg e incluso cifras más bajas si son toleradas. (6)
- » En cuanto al objetivo de presión arterial diastólica (PAD) se recomienda < 80 mmHg en todos los grupos etarios. (8)

Tratamiento:

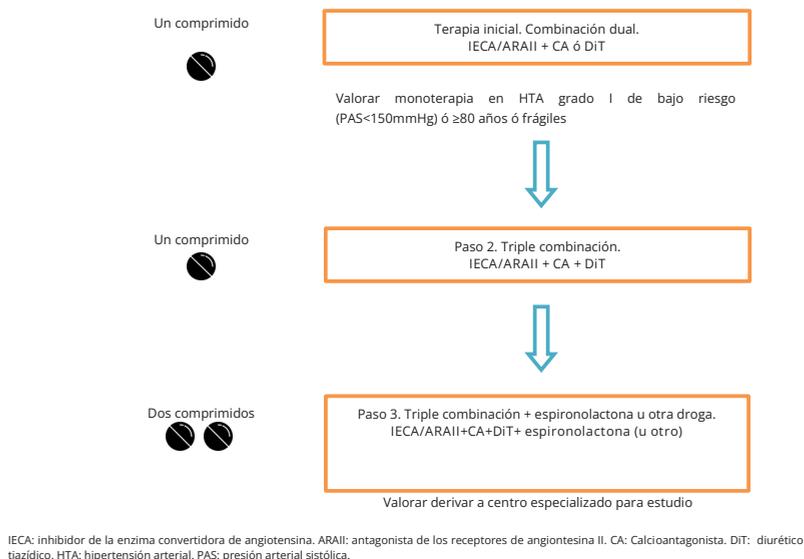
Se recomiendan **cambios de estilos de vida** en pacientes hipertensos. Pérdida de peso, actividad física, así como cambios en el patrón alimentario. A este respecto una dieta que está cogiendo cierta relevancia es el patrón DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), consistente en reducción de consumo de sal, incremento de ingesta de vegetales, frutas, cereales integrales, lácteos bajos en grasas y proteínas magras. (1,12)

En cuanto al **tratamiento farmacológico** debe comenzarse con **2 fármacos** en un único comprimido para favorecer la adherencia (salvo si PAS cercana a objetivos (< 150 mmHg) o ≥ 80 años o frágiles, en los que es más recomendable comenzar con un sólo fármaco). La combinación inicial de dos fármacos incluso a dosis bajas es más eficaz que la monoterapia. (6)

La combinación inicial preferida es, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de receptor de angiotensina II (ARAII) (el PAI prefiere IECA por coste-efectividad) más calcioantagonistas dihidropiridínicos (CA) o diuréticos tiazídicos (DiT). Si se precisan 3 fármacos lo más indicado es combinar los 3 mencionados anteriormente en un sólo comprimido.

En caso de **HTA resistente** (no cumplimiento de objetivos a pesar de tratamiento con 3 fármacos (siendo uno DiT) en dosis óptimas o las mayores toleradas) se recomienda descartar falta de adherencia, HTA de bata blanca o HTA secundaria. Si es preciso añadir un cuarto fármaco la espironolactona suele ser el más recomendado, pero es preciso monitorizar los niveles de potasio y creatinina periódicamente. Si no se tolera puede añadirse amiloride, alfabloqueantes, betabloqueantes o fármacos de acción central como la clonidina (6). No obstante, en prediabetes la combinación de betabloqueantes más DiT no se recomienda ya que puede aumentar el riesgo de DM2 salvo que este indicada por otro motivo (8). La combinación de IECA con ARAII está contraindicada ya que no aporta beneficios terapéuticos e incrementa el riesgo de hiperpotasemia, síncope e insuficiencia renal aguda. (1)

Figura 1. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. Adaptado de referencia bibliográfica 6.



2. Dislipemias

Actualmente la reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) continua siendo el objetivo principal. Sin embargo en los PDM2 cobra importancia el control del colesterol no HDL (col-no-cHDL) como objetivo secundario, ya que define mejor el riesgo residual al integrar las partículas ricas en apoproteínas B (ApoB) (2).

El riesgo residual es el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares (EvCV) o progresión del daño vascular que persiste en un paciente correctamente tratado, es decir, con los principales FRCV controlados (3).

Aun consiguiendo objetivos de LDLc, glucemia y PA persiste un riesgo residual de enfermedad macro y microvascular. Numerosas evidencias sugieren que un elemento que contribuye claramente al riesgo residual es la dislipemia aterogénica, presente en el 41-50% de los PDM2.

La dislipemia aterogénica se caracteriza por hipertrigliceridemia (tanto en ayunas como postprandial), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo y niveles ligeramente elevados o normales de cLDL. Estas moléculas de cLDL presentan la particularidad de ser más pequeñas y densas, teniendo mayor potencial aterogénico. Todo esto supone un aumento de los niveles de ApoB, considerada un mejor predictor aterogénico que el cLDL, ya que refleja la totalidad de partículas aterogénicas (cLDL, colesterol asociado a liproteínas de densidad intermedia (cIDL), colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL)). Estos valores no se determinan de manera rutinaria en las analíticas sanguíneas, por ello es de interés para la práctica clínica la determinación del col-no-cHDL (colesterol total menos cHDL). (2)

Resulta recomendable obtener un perfil lipídico en pacientes que no toman fármacos hipolipemiantes en el momento del diagnóstico de DM y cada 5 años si <40 años, o con más frecuencia si se estima oportuno. También es recomendable obtener un perfil lipídico al comenzar el tratamiento hipolipemiante, a las 4-12 semanas después o al cambiar de dosis y anualmente después. (1)

Objetivos:

	cLDL	Col-no-cHDL	ApoB
Muy alto RCV	< 55mg/dl y descenso \geq 50% del cLDL basal ^a . Si recurren EvCV < 40 mg/dl.	< 85 mg/dl	< 65 mg/dl
Alto RCV	< 70 mg/dl y descenso \geq 50% del cLDL basal ^a .	< 100 mg/dl	< 80 mg/dl
RCV moderado	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl	< 100 mg/dl

cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Col-no-cHDL: colesterol no cHDL. ApoB: apoproteína B. RCV: riesgo cardiovascular. EvCV: eventos cardiovasculares. ^acLDL sin medicación hipolipemiente o su valor basal extrapolado en caso de tomarla.

Extraído de referencia bibliográfica 10.

Tratamiento:

Deben recomendarse cambios de estilo de vida centrados en la pérdida de peso (si indicado), ejercicio y dieta mediterránea o patrón de alimentación DASH, para mejorar el perfil lipídico y disminuir el riesgo de ECV. Deben intensificarse estos cambios de estilo de vida y optimizar el control glucémico en pacientes con hipertriglicéridemia \geq 150 mg/dl y/o cHDL <40mg/dl en varones o <50mg/dl en mujeres. (1)

Las **estatinas** son el tratamiento farmacológico de primera línea en PDM2 con cLDL elevado, también reducen niveles de triglicéridos. Existen datos consistentes de su eficacia en la prevención de EvCV y muerte CV en pacientes diabéticos. Son fármacos seguros y bien tolerados, siendo raros los efectos adversos (salvo síntomas musculares) (8). Pueden producir elevación de enzimas hepáticas que habitualmente es reversible, por lo que no se aconseja la monitorización rutinaria de los niveles de transaminasas. Es importante saber que están contraindicadas si existe riesgo de embarazo o este está planificado. (6)

Por otro lado, la terapia con estatinas se ha asociado a diabetes de nueva aparición. Este riesgo se incrementa con la edad y es específico de aquellos en riesgo de padecer diabetes previamente. Aun así, los beneficios de su tratamiento superan a los riesgos incluso en personas con bajo RCV. (8)

A la hora de escoger que estatina administrar en función de su potencia hipolipemiente la ESC en su guía de 2021 aboga por administrar siempre estatinas de alta intensidad, mientras que la ADA en sus Standards de 2022 aconseja estatinas de intensidad moderada en pacientes de 40-75 años sin ECV, mientras que en pacientes con más RCV, especialmente si presentan múltiples FRCV o 50-70 años considera razonable administrar estatinas de alta intensidad.

Si el objetivo de cLDL no se alcanza con estatinas se recomienda su combinación con **ezetimiba**. El estudio IMPROVE-IT demostró un descenso de EvCV en pacientes diabéticos tras IAM tratados con simvastatina + ezetimiba, con mayor beneficio en pacientes diabéticos (8). También puede recomendarse su uso en monoterapia en caso de que no se toleren estatinas incluso a mínimas dosis (6).

En pacientes en prevención secundaria o con muy alto RCV en los que no se llega a objetivos de cLDL a pesar de máximas dosis toleradas de estatinas y ezetimiba se recomienda administrar **inhibidores de la enzima PCSK9**. Esta recomendación se basa en estudios como el ODYSSEY o el FOURIER, que han demostrado una reducción de cLDL sin precedentes. (8)

En cuanto a la **hipertriglicéridemia** se ha observado que aumenta el RCV cuando está en niveles >150mg/dl, no obstante, sólo se recomienda tratamiento farmacológico en pacientes de alto RCV cuando alcanza niveles >200mg/dl y los cambios en los hábitos de vida no consiguen controlarla (6). En este caso las **estatinas** deben ser los fármacos de primera elección. En pacientes con RCV alto o muy alto que mantienen niveles de triglicéridos >135 mg/dl a pesar de tratamiento con estatinas debe valorarse añadir **ácidos grasos omega 3** (icosapentó de etilo). Por otro lado, si nuestro paciente presenta cLDL en objetivo, pero persisten niveles de triglicéridos >200mg/dl podría valorarse el tratamiento con **fenofibrato** o **bezafibrato** más estatinas, aunque se necesitan más estudios para esclarecer este último punto. El gemfibrocilo debe evitarse por su riesgo de producir miopatía. Por último, en pacientes con hipertriglicéridemia \geq 900mg/dl deben estudiarse posibles causas secundarias y debe valorarse el tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de pancreatitis, independientemente de los niveles de cLDL (10).

TABLA 2. Intensidad del tratamiento hipolipemiante.	
Fármacos	Reducción aproximada de cLDL
Estatinas de intensidad moderada <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatina 20-40mg • Pravastatina 40-80mg • Lovastatina 40 mg • Fluvastatina XL 80mg • Pitavastatina 1-4 mg • Atorvastatina 10-20 mg • Rosuvastatina 5-10 mg 	≈ 30%
Estatinas de alta intensidad <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 40-80 mg • Rosuvastatina 20-40 mg 	≈ 50%
Estatinas de alta intensidad + ezetimiba	≈ 65%
Inhibidores de PCSK9 <ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab • Alirocumab 	≈ 60%
Inhibidores de PCSK9 + estatinas de alta intensidad	≈ 75%
Inhibidores de PCSK9 + estatinas de alta intensidad + ezetimiba	≈ 85%

cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Modificado de referencias bibliográficas 1 y 6.

3. Antiagregación

Los beneficios derivados de la antiagregación en prevención secundaria en PDM2 superan claramente a los riesgos, por lo que su indicación esta fuera de toda duda. Es en prevención primaria donde surgen múltiples cuestiones.

Numerosos estudios han tratado de esclarecer este punto en los últimos años. El estudio ASCEND demostró una disminución de EvCV pero a costa de un aumento del riesgo de episodios de sangrado mayores. Posteriormente varios meta-análisis en pacientes diabéticos no observaron disminución significativa de muerte cardiovascular o por cualquier causa y si un aumento del riesgo de sangrado mayor. (11)

Las principales guías recomiendan (1,6,8,13) antiagregación en prevención primaria en PDM2 si presentan alto o muy alto RCV, siempre que no haya un alto riesgo de sangrado. Existe variedad en la dosificación del ácido acetilsalicílico (AAS) siendo en Europa la más común 75-100 mg/día. El sangrado producido por la antiagregación suele ser gastrointestinal, por lo que las guías recomiendan administrar inhibidores de bomba de protones en pacientes con alto riesgo.

Si existe intolerancia o contraindicación al AAS se recomienda clopidogrel 75 mg/día (en este caso omeprazol y esomeprazol no estarían indicados porque pueden disminuir su eficacia).

Por último, la *American Diabetes Association* (ADA) considera que la doble antiagregación es razonable en el primer año tras un síndrome coronario agudo y que podría tener beneficios más allá de este período. También opina que debe considerarse la doble antiagregación de larga duración en pacientes con intervención coronaria previa, alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado.

Bibliografía

- » ¹**American Diabetes Association.** Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl. 1): S144-S174.
- » ²**Ruiz Quintero MA.** ¿Por qué en los pacientes DM2 las guías recomiendan niveles de LDL cuanto más bajos mejor? En: Carretero Anibarro E, coordinador. Cuadernos de la RedGDPS. El control de la dislipemia en el paciente con diabetes. 2021. Disponible en: <https://www.redgdps.org/cuadernos/>
- » ³**Carretero Gómez J.** Contexto epidemiológico sobre el riesgo residual de la ECV en el paciente DM2. En: Carretero Anibarro E, coordinador. Cuadernos de la RedGDPS. Enfoque cardiometabólico del paciente con DM2. En: Carretero Anibarro E, coordinador. Cuadernos de la RedGDPS. n.º2. El control de la dislipemia en el paciente con diabetes. 2021. Disponible en: <https://www.redgdps.org/cuadernos/>
- » ⁴**Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al.** Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59:2298-307.
- » ⁵**Alonso Fernández M, Guede Fernández C.** Pregunta 19: ¿qué tabla de riesgo se recomienda en personas con diabetes mellitus tipo 2? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Disponible en: <https://www.redgdps.org/recomendaciones-de-practica-clinica-en-diabetes>
- » ⁶**Task force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies.** 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2021; 42:3227-3337.
- » ⁷**Gómez Ruiz C.** Abordaje cardiometabólico global del paciente DM2 en atención primaria. En: Carretero Anibarro E, coordinador. Cuadernos de la RedGDPS. Enfoque cardiometabólico del paciente con DM2. 2021. Disponible en: <https://www.redgdps.org/cuadernos/>
- » ⁸**The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).** 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal.* 2020; 41:255-323.
- » ⁹**Martínez Brocca MA (coordinación).** Diabetes mellitus (Recurso electrónico): proceso asistencial integrado. 3ª ed. (Sevilla): Consejería de Salud, 2018 (consultado el 3 de mayo de 2022). disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/calidad-investigacion-conocimiento/gestion-conocimiento/paginas/pai-diabetes-2018.html>
- » ¹⁰**Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020;41:111-188.
- » ¹¹**Navarro Pérez J, Cieza-Rivera AM.** Pregunta 22: ¿Debe tratarse con ácido acetilsalicílico a las personas con diabetes? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Disponible en: <https://www.redgdps.org/recomendaciones-de-practica-clinica-en-diabetes>
- » ¹²**Escribano Pardo D.** Herramientas para el control de la dislipemia en el paciente con DM2: dieta, ejercicio y fármacos. En: Carretero Anibarro E, coordinador. Cuadernos de la RedGDPS. El control de la dislipemia en el paciente con diabetes. 2021. Disponible en: <https://www.redgdps.org/cuadernos/>
- » ¹³**Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al.** 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1376-1414.