



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Grado de control del riesgo cardiovascular del paciente diabético
hospitalizado en los servicios de Cardiología

Doctorando:

Javier Cuevas Pérez

Oviedo, 5 de noviembre 2024



Universidad de Oviedo

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Grado de control del riesgo cardiovascular del paciente diabético
hospitalizado en los servicios de Cardiología

Doctorando:

Javier Cuevas Pérez

Directores:

Dr. Jesús María de la Hera Galarza

Dr. Elías Delgado Álvarez

Oviedo, 5 de noviembre 2024

RESUMEN (en español)

Introducción y objetivos: Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) han demostrado reducir el riesgo cardiovascular (RCV) de los pacientes diabéticos (PDM). El objetivo fue evaluar el manejo del RCV prehospitalario e intrahospitalario de PDM hospitalizados en servicios de cardiología y modificaciones del tratamiento al alta.

Material y métodos: Estudio multicéntrico y retrospectivo. Se analizan los datos de informes de alta hospitalaria de ingresos no programados de 5 hospitales del Principado de Asturias.

Resultados: Se incluyeron 1073 altas en informes de calidad suficiente. El 29,9% de las altas tenían diagnóstico previo de diabetes (DM) y de ellos, el 75% de muy alto RCV. Durante el ingreso se diagnosticó nueva DM en 19 pacientes (2,5% de los no DM), se solicitó HbA1C al 45,2% de los no DM y al 46,1% de los PDM, así como niveles de LDL-colesterol al 68,2% y proteinuria al 9,3% de los PDM. Al alta, la mejoría del RCV por parte del cardiólogo se produjo por un aumento de la prescripción de estatinas en general (68,6% previo vs 79,6% al alta, $p<0,001$) y de alta potencia (47,5% vs 60,0%, $p<0,001$), así como de iSGLT2 (0,1% vs 11,1%, $p=0,039$) No se modificó el uso de arGLP1 (4,2%).

Conclusiones: el perfil del PDM hospitalizado en cardiología es de muy alto RCV y con un control subóptimo del mismo. El cardiólogo optimiza los aspectos centrados en el control del LDL-colesterol, pero necesita mejorar el despistaje de DM oculta y el uso de iSGLT2 y arGLP1.



Universidad de Oviedo

RESUMEN (en Inglés)

Introduction and objectives: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) have been shown to reduce cardiovascular risk (CVR) in patients with diabetes mellitus (PDM). The aim of the study is to evaluate the management of pre-hospital and in-hospital CVR in PDM hospitalized in cardiology services and treatment modifications upon discharge.

Methods: Multicenter and retrospective study. Data from hospital discharge reports of unscheduled admissions from 5 hospitals in the Principality of Asturias are analyzed.

Results: 1073 discharges with reports of sufficient quality were analyzed. 29.9% of the discharges had a previous diagnosis of diabetes (DM) and of these, 75% had a very high CVR. During admission, new DM was diagnosed in 19 patients (2.5% of non-DM), HbA1C was requested from 45.2% of non-DM and 46.1% of PDM, as well as LDL-cholesterol levels to 68.2% and proteinuria to 9.3% of the PDM. At discharge, the improvement in CVR by the cardiologist was produced by an increase in the prescription of statins in general (68.6% before vs. 79.6% at discharge, $p<0.001$) and high potency (47.5% vs 60.8%, $p<0.001$), as well as SGLT2i (8.1% vs 11.1%, $p=0.039$). The use of GLP-1RA (4.2%) was not modified (4.2%).

Conclusions: the profile of hospitalized PDM in cardiology is one of very high CVR and suboptimal control. The cardiologist optimizes the aspects focused on the control of LDL-cholesterol but needs to improve the screening of occult DM and the use of SGLT2i and GLP-1RA.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN CIENCIAS DE LA SALUD

Agradecimientos:

En estas líneas deseo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que, con su apoyo, tanto humano como científico, han contribuido a la realización de la presente memoria.

En primer lugar, a los doctores Jesús María De la Hera y Elías Delgado quisiera agradecerles su constante dedicación e interés sin cuya ayuda no hubiese sido posible la realización de este proyecto y memoria.

A los doctores Yván Rafael Persia Paulino y Luis Gutiérrez de la Varga, por su buena disposición y ayuda desinteresada prestada en la revisión de esta memoria.

A la Sociedad Asturiana de Cardiología por el apoyo y facilidad prestada para la realización del estudio.

A mis padres Javier Cuevas Maestro y María José Pérez, ambos doctores en Física, por haberme transmitido la pasión por la ciencia y el impulso necesario para la realización de la presente memoria.

Y en especial a mi esposa y futura doctora en Medicina, Lorena Carballo Folgoso, por la paciencia, ayuda y apoyo incondicional para que este proyecto se haya llevado a cabo.

ÍNDICE

1. Introducción.....	6
1.1. Diabetes mellitus.....	9
1.1.1. Clasificación.....	10
1.1.2. Epidemiología.....	11
1.1.3. Diagnóstico.....	14
1.1.4. Tratamiento. Desde los fármacos hipoglucemiantes al tratamiento cardiovascular.....	17
1.1.4.1. Metformina.....	18
1.1.4.2. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.....	19
1.1.4.3 Inhibidores del cotransportador 2 del sodio-glucosa.....	20
1.1.4.4. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1.....	22
1.1.5. Diabetes en el paciente hospitalizado.....	24
1.2. Diabetes y enfermedad cardiovascular	25
1.2.1. Tratamiento de la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético.....	27
1.2.2. Implicaciones de los estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular.....	35
1.2.3. Diabetes e insuficiencia cardiaca.....	36
1.3. Control de otros factores de riesgo cardiovascular.....	39
1.3.1. Dislipemia.....	39
1.3.2. Hipertensión arterial.....	45
1.3.3. Obesidad.....	48
1.4. Estimación del riesgo cardiovascular global y sistemas de cálculo. Concepto de riesgo cardiovascular.....	41
1.4.1. Riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos.....	51

1.4.2. Riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos.....	55
2. Hipótesis y objetivos.....	59
2.1. Hipótesis de trabajo.....	61
2.2. Objetivo primario.....	61
2.3. Objetivos secundarios.....	61
3. Material y métodos.....	63
3.1. Diseño del estudio.....	65
3.2. Población de estudio.....	65
3.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	65
3.4. Tamaño de la muestra.....	65
3.5. Estratificación del riesgo cardiovascular.....	66
3.6. Variables del estudio.....	68
3.7. Recogida de datos.....	72
3.8. Análisis estadístico de los datos.....	73
3.9. Ética.....	74
4. Resultados.....	76
4.1. Descripción de la población de los pacientes hospitalizados en servicios de Cardiología del Principado de Asturias.....	78
4.2. Actitud del cardiólogo en relación con la diabetes durante el ingreso hospitalario.....	80
4.3. Actitud del cardiólogo en relación con la diabetes al alta hospitalaria.....	81
4.3.1. Subanálisis en base al tipo de hospital.....	83
4.4. Comparativa del riesgo cardiovascular y motivo de ingreso del paciente diabético y no diabético hospitalizado en los servicios de Cardiología.....	85
4.5. Comparativa de los pacientes diabéticos y no diabéticos de muy alto riesgo cardiovascular.....	94

4.6. Análisis en la probabilidad de intensificación de tratamiento hipolipemiante del paciente de muy alto riesgo cardiovascular durante el ingreso hospitalario.....	94
4.7. Control del riesgo cardiovascular extrahospitalario a 12 meses.....	97
5. Discusión.....	104
5.1. Características de la población a estudio.....	106
5.2. Control prehospitario y actitud del cardiólogo en relación con la diabetes.....	109
5.3. La implicación diagnóstica del cardiólogo en relación con la DM no conocida durante el ingreso hospitalario.....	111
5.4. Análisis del motivo de ingreso del paciente diabético y oportunidad de mejora en cuanto a su atención.....	112
5.5. Tratamiento al alta del paciente de muy alto riesgo cardiovascular y comparación entre paciente diabético y no diabético, oportunidad de mejora.....	113
5.6. Intensificación de tratamiento hipolipemiante del paciente muy alto riesgo cardiovascular durante el ingreso hospitalario.....	115
5.7. Control del riesgo cardiovascular extrahospitalario a 12 meses.....	116
5.8. Seguimiento al año de los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.....	117
5.9. Limitaciones.....	118
6. Conclusiones.....	121
7. Bibliografía.....	126
8. Apéndice.....	146
8.1. Abreviaturas.....	146
8.2. Índice de tablas.....	149
8.3. Índice de figuras.....	151
8.4. Publicaciones.....	153

1.INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se ha producido un gran avance en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular (ECV) y sus factores de riesgo, con una continua actualización de las guías terapéuticas. Si bien los avances en el diagnóstico y tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA) (1), la hipercolesterolemia (2) y la diabetes mellitus (DM) (3), han permitido alcanzar un mayor control, aún nos encontramos lejos de alcanzar niveles óptimos. Esto se debe, entre otras causas, a la baja adherencia al tratamiento de ciertos grupos de pacientes o a la gran resistencia al cambio terapéutico por parte de una minoría de profesionales médicos (4).

Si bien la reducción de la prevalencia del tabaquismo en la población, resultado en gran parte de restricciones legislativas en el consumo, ha supuesto un gran avance en el control de uno de los factores de riesgo cardiovascular más relevantes, no todas las áreas de prevención cardiovascular muestran perspectivas tan positivas. El aumento en la prevalencia del síndrome metabólico (SM), la obesidad y la DM, especialmente en edades más tempranas, señala la existencia de un extenso camino por recorrer. Esto representa una oportunidad de mejora para prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o, al menos, retrasar su aparición (5).

La diabetes afecta a más de 463 millones de personas en todo el mundo, y se espera que la prevalencia aumente a 700 millones en 2045, convirtiendo a la diabetes en uno de los desafíos de salud pública más importantes en la próxima década. Es importante destacar que la diabetes contribuyó a casi 1,5 millones de muertes en todo el mundo en 2019 (6).

Los pacientes con DM2 tienen un riesgo 2-4 veces mayor de sufrir enfermedad coronaria frente a los no diabéticos. Esta enfermedad supone un 70-80% de la mortalidad en pacientes con DM y determina el pronóstico a largo plazo. La modificación precoz de los factores de riesgo cardiovascular puede prevenir el desarrollo y la progresión de la ECV y aproximarse al riesgo al de la población no diabética (7).

Reducir las complicaciones y la mortalidad en el paciente con DM2 de alto y muy alto riesgo cardiovascular va más allá del control glucémico. Se ha demostrado que dos grupos de fármacos hipoglucemiantes disminuyen los eventos y la mortalidad cardiovascular: los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1), con beneficios en términos pronósticos, renales, hemodinámicos y ateroscleróticos. Dentro del primer grupo, empagliflozina (8), canagliflozina (9) y dapagliflozina (10) parecen actuar reduciendo la insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal. Los arGLP-1, liraglutida (11), semaglutida (12), albiglutida (13) y dulaglutida (14), parecen ejercer este efecto previniendo la aterosclerosis (15).

El abordaje glucocéntrico de los pacientes con DM2 ha quedado totalmente relegado frente a una estrategia conservadora multifactorial basada en el beneficio cardiovascular que aportan estos fármacos. Es necesario, por tanto, concienciar a los diferentes especialistas implicados en el tratamiento del paciente con DM2 sobre la necesidad de incorporar estos fármacos cardioprotectores en la terapéutica de la prevención secundaria en lugar de considerarlos meros hipoglucemiantes (16)(17).

1.1. Diabetes mellitus

Definimos la DM como un conjunto de trastornos metabólicos comunes caracterizados por el fenotipo de hiperglucemia. Los distintos tipos de DM son el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales. Dependiendo de la causa subyacente de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia son la deficiencia en la secreción de insulina, la reducción en la utilización de glucosa o el aumento en su producción. El trastorno en la regulación metabólica asociado a la DM tiene como consecuencia alteraciones fisiopatológicas en varios sistemas del organismo, afectando a la esfera médica, económica y social tanto de los pacientes enfermos como para el

sistémica de salud. En los Estados Unidos, la DM se posiciona como la principal causa de nefropatía en etapa terminal, amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y ceguera en adultos. Además, incrementa la predisposición a enfermedades cardiovasculares. Dada su creciente incidencia a nivel mundial, se proyecta que seguirá siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el futuro cercano (18)(19).

1.1.1. Clasificación

La actual clasificación de la DM se fundamenta en el proceso patogénico de la hiperglucemia, en contraposición a criterios anteriores como la edad de inicio o el tipo de tratamiento (20). Las dos categorías principales de la DM son conocidas como tipo 1 y tipo 2. En los últimos años, se han reconocido otras formas de diabetes debido a los avances en materia de genética. Se ha propuesto un modelo alternativo centrado en las células β , reconociendo la disfunción de estas células como el defecto primario en la DM. Este enfoque reconoce la influencia de factores genéticos, resistencia a la insulina, factores ambientales y la inflamación/sistema inmunológico sobre la función y la masa de las células β . Esta clasificación orientada a las células β identifica las vías que causan la hiperglucemia en cada paciente, permitiendo así dirigir el tratamiento a esas disfunciones específicas (21)(22).

Las categorías generales de la diabetes son las siguientes:

- Diabetes tipo 1: usualmente causada por la destrucción autoinmune de las células β , lo que resulta en una deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2: ocasionada por una disminución progresiva en la secreción de insulina por parte de las células β , frecuentemente asociada con resistencia a la insulina.

- Diabetes mellitus gestacional: diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, no presente antes de la gestación.
- Otros tipos específicos de diabetes debidos a diferentes causas: por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística, pancreatitis crónica o cáncer de páncreas) y diabetes inducida por fármacos o productos químicos (por ejemplo, glucocorticoides, tratamientos del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos).

Tanto la diabetes tipo 1 como la diabetes tipo 2 son enfermedades heterogéneas con presentaciones clínicas y progresiones variables. La clasificación es crucial para determinar el tratamiento, aunque en algunos casos puede ser difícil de establecer en el momento del diagnóstico (23)(24).

Aunque la DM tipo 1 suele manifestarse antes de los 30 años, el proceso autoinmune destructivo de las células β puede ocurrir a cualquier edad. De hecho, se estima que entre el 5% y el 10% de las personas diagnosticadas con DM después de los 30 años tienen DM tipo 1. Del mismo modo, aunque el desarrollo de la DM tipo 2 es más característico de la edad avanzada, también se presenta en niños y adultos jóvenes, especialmente en adolescentes con sobrepeso (25).

1.1.2. Epidemiología

La prevalencia global de la diabetes mellitus ha experimentado un aumento notable en las últimas dos décadas; en 1985, se estimaba en 30 millones de casos, mientras que en 2017 se elevó a 415 millones. Si continúa la tendencia actual, la Federación Internacional de Diabetes estima que para 2040 habrá 642 millones de personas con diabetes (26). La prevalencia según el tipo es diferente, siendo el tipo 2 el que experimenta un crecimiento más rápido. Este aumento se debe entre otras causas, al incremento en la obesidad y la reducción de la actividad física a medida que avanza la industrialización a nivel global,

así como al envejecimiento de la población. La incidencia de la diabetes tipo 1 ha aumentado a un ritmo del 3 al 5% anual en todo el mundo. No se conoce la causa de este aumento, si bien sigue la línea del aumento de incidencia de otras enfermedades autoinmunes. En 2015, la prevalencia de la diabetes en personas de 20 a 79 años osciló entre el 7.2% y el 11.4%. Los países con el mayor número de personas con diabetes en 2015 fueron China (109,6 millones), India (73 millones), Estados Unidos (30,3 millones), Brasil (14 millones) y Rusia (9 millones). Según estimaciones más recientes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en Estados Unidos en 2017, el 9,4% de la población tenía diabetes, y hasta el 34% de los adultos estadounidenses tenían prediabetes. El impacto de la enfermedad será tan grande, que incluso se sabe que alrededor del 25% de las personas con diabetes en Estados Unidos no han sido diagnosticados y a nivel mundial, esta cifra puede llegar hasta el 50% (27).

La prevalencia de la diabetes aumenta con la edad. En 2015, se calculó que la prevalencia de la diabetes en Estados Unidos era del 0,25% en individuos menores de 20 años, del 4,1% en personas de 20 a 44 años, del 16,2% en personas de 45 a 64 años y del 25,9% en personas mayores de 65 años (27). Se han observado tendencias similares relacionadas con la edad en todo el mundo. Aunque la prevalencia de la diabetes es similar en hombres y mujeres, la tasa de mortalidad relacionada con la diabetes es más alta en hombres que en mujeres (28). Además, hay una variación geográfica considerable en la incidencia de la diabetes tipo 1 y tipo 2, siendo Escandinavia la región con la incidencia más alta de diabetes tipo 1, mientras que los países de la costa del Pacífico tienen la incidencia más baja, hasta 20 o 30 veces menor. El norte de Europa y Estados Unidos presentan tasas intermedias. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de su precursora, la intolerancia a la glucosa (IGT), alcanza su punto máximo en ciertas islas del Pacífico y en el Medio Oriente, siendo intermedia en países como India y Estados Unidos (27). Esta variabilidad probablemente se atribuye a una combinación de factores

genéticos y ambientales. La prevalencia de la DM también varía entre diferentes grupos étnicos dentro de un mismo país, con las poblaciones indígenas generalmente mostrando una mayor incidencia de diabetes en comparación con la población general del país. Un ejemplo se observa en Estados Unidos, donde el CDC estimó que la prevalencia ajustada por edad de la DM en personas mayores de 20 años en 2010 fue del 8% en caucásicos no hispanos, 9% en asiáticos americanos, 13% en hispanos, 13% en individuos de raza negra no hispanos y 16% en poblaciones de nativos norteamericanos y de Alaska. El inicio de la DM tipo 2 tiende a ocurrir a una edad más temprana en grupos étnicos distintos de los caucásicos no hispanos (27).

En Asia, la prevalencia de la diabetes ha aumentado de forma considerable en las últimas décadas, con un fenotipo que parece diferir del observado en Estados Unidos y Europa. Se caracteriza por un inicio a una edad más temprana, un índice de masa corporal más bajo, mayor adiposidad visceral y una capacidad secretora disminuida de insulina (29).

La diabetes es causa de mortalidad a nivel mundial. En Estados Unidos, se considera la séptima causa de muerte en población general. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la diabetes explicaría casi 5 millones de defunciones en todo el mundo, representando el 14.5% de la mortalidad global en adultos de 20 a 79 años por todas las causas. Además de mortalidad, es causa de una elevada morbilidad y costes sanitarios. Se estima que en 2015 se gastaron 673 mil millones de dólares estadounidenses, lo que equivale al 12% de los gastos en salud destinados a la atención de la diabetes, con un rango entre el 5% y el 20%. Hasta el 75% de las personas con diabetes viven en países con un nivel socioeconómico bajo o medio (18)(30).

En resumen, estamos asistiendo a un aumento, tanto de la incidencia como de la prevalencia de la DM y por tanto de una probable repercusión en el incremento de desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

1.1.3. Diagnóstico

El término prediabetes, también conocido como "hiperglucemia intermedia", se refiere a un grupo de personas cuyos niveles de glucosa no cumplen los criterios para el diagnóstico de la diabetes, pero son demasiado altos para considerarse normales. El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 sigue un continuo a través de todos los niveles de glucemia anormal, y cuando se clasifican de manera categórica, los individuos de mayor riesgo incluyen aquellos con una glucemia basal alterada (GBA), intolerancia a la glucosa (ITG) o una hemoglobina glucosilada entre 5,7-6,4% (21). Estas situaciones, ya sea de forma aislada o en conjunto, no deben considerarse como entidades clínicas per se, sino más bien como factores de riesgo elevado para desarrollar diabetes tipo 2 (DM2) y complicaciones cardiovasculares (31)(32).

La presencia de GBA o ITG aisladas sugiere la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos que causan alteraciones en la homeostasis de la glucosa. Los individuos con GBA aislada muestran una mayor resistencia hepática a la acción de la insulina, mientras que aquellos con ITG aislada presentan un aumento de la resistencia periférica (principalmente en el tejido muscular) y una sensibilidad hepática a la acción de la insulina normal o ligeramente disminuida. Aquellos sujetos con anomalías en ambas pruebas muestran un aumento de la resistencia a la acción de la insulina tanto en el hígado como en el tejido muscular, lo que aumenta el riesgo de progresar a DM2 en comparación con tener solo una anomalía (31).

Actualmente, no hay un consenso sobre la denominación de la prediabetes en función de la hemoglobina glucosilada (HbA1C) (25). La definición de las diferentes categorías de riesgo se presenta en la Tabla 1 (33)(34).

Tabla 1. Categorías de riesgo de la diabetes.

	ADA	OMS	Consenso español de prediabetes
GBA	Glucemia en ayunas 100-125 mg/dL	Glucemia en ayunas 110-125 mg/dL	Glucemia en ayunas 110-125 mg/dL
ITG	Glucemia a las 2 horas tras la SOG 140-199 mg/dL con glucemia en ayunas < 100 mg/dL	Glucemia a las 2 horas tras la SOG 140-199 mg/dL con glucemia en ayunas < 100 mg/dL	Glucemia a las 2 horas tras la SOG 140-199 mg/dL con glucemia en ayunas < 100 mg/dL
Riesgo elevado de diabetes	HbA1C 5,7-6,4%	No aceptada	HbA1C 6-6,4%

ADA: American Diabetes Association. OMS: Organización Mundial de la Salud. Mg: miligramos. dL: decilitro. HbA1C: hemoglobina glicosilada. g: gramo. SOG: Sobrecarga Oral de Glucosa. GBA: Glucemia basal alterada. ITG: Intolerancia a la glucosa.

Las mediciones que cumplen con los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus incluyen glucemia plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/100 mL, glucosa ≥ 200 mg/100 mL 2 horas después de una carga oral de glucosa o HbA1C $\geq 6,5\%$. Se puede diagnosticar diabetes con una medición aleatoria de concentraciones plasmáticas de glucosa ≥ 200 mg/100 mL junto con los síntomas clásicos de diabetes, como poliuria, polidipsia y pérdida de peso (35).

Los criterios actuales para el diagnóstico de diabetes enfatizan la HbA1C o la glucemia en basal en ayunas, como las pruebas más fiables y convenientes para identificar la diabetes en personas asintomáticas, aunque algunos individuos pueden cumplir con los criterios de una prueba, pero no de la otra. Aunque la prueba de sobrecarga oral de glucosa sigue siendo válida para el diagnóstico de diabetes, no se utiliza habitualmente en la atención clínica rutinaria, excepto para la detección de diabetes gestacional. Es relevante tener en cuenta que el grupo étnico puede influir en la precisión de las concentraciones

de HbA1C; por ejemplo, los estadounidenses de raza negra tienden a mostrar niveles más altos de HbA1C en comparación con los caucásicos no hispanos, incluso con concentraciones similares de glucosa. Aunque la prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) es un método válido para el diagnóstico de diabetes, rara vez se utiliza en la atención clínica sistemática, excepto en casos como el cuidado prenatal y la detección de diabetes gestacional (36).

El diagnóstico de diabetes mellitus conlleva implicaciones significativas para el paciente tanto desde el punto de vista médico como económico. Por lo tanto, se recomienda que los valores analíticos diagnósticos de diabetes se repitan antes de establecer un diagnóstico definitivo de la enfermedad, a menos que se presenten trastornos metabólicos agudos o haya una concentración plasmática de glucosa notablemente elevada. Los criterios revisados también permiten la exclusión del diagnóstico de diabetes en situaciones en las cuales la intolerancia a la glucosa se normaliza (3)(37).

Los criterios diagnósticos propuestos por asociación americana de DM se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes (21).

Criterios diagnósticos de diabetes
1. Glucemia plasmática en ayunas ^a \geq 126 mg/dL ^b
2. HbA1C \geq 6,5% ^{bc}
3. Glucemia plasmática a las 2 horas del test de sobrecarga oral a la glucosa ^d \geq 200 mg/dL
4. Glucemia plasmática \geq 200 mg/dL en pacientes con síntomas clásicos de la hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.
^a El ayuno se define como la no ingestión de calorías durante un mínimo de 8 horas.
^b Una cifra diagnóstica de diabetes con cualquiera de estos test (salvo si hay síntomas de hiperglucemia o hiperglucemia severa) ha de confirmarse mediante una segunda determinación preferentemente con el mismo test.
^c La determinación debe realizarse con un método certificado por el <i>National Glycohemoglobin Standardization program</i> .
^d Sobrecarga oral de glucosa de 75 g.

Mg: miligramos. dL: decilitro. HbA1C: hemoglobina glicosilada. g: gramo.

1.1.4. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus

Los avances en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se deben al desarrollo de nuevos hipoglucemiantes orales que actúan en diversos procesos fisiopatológicos asociados con este tipo de diabetes. Estos fármacos se dividen en diferentes categorías según sus mecanismos de acción, que incluyen aquellos que aumentan la secreción de insulina, reducen la producción de glucosa, aumentan la sensibilidad a la insulina, intensifican la acción de GLP-1 e inducen la excreción urinaria de glucosa.

Es importante señalar que los hipoglucemiantes, a excepción de la insulina (y un análogo amilínico), no son eficaces en la diabetes mellitus tipo 1 y generalmente no se recomienda su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en estados muy avanzados de la enfermedad. En algunas situaciones, la insulina puede ser el tratamiento inicial en la diabetes mellitus tipo 2. Los objetivos del tratamiento para controlar la glucemia en la diabetes mellitus tipo 2 son similares a los de la diabetes mellitus tipo 1. Aunque el control glucémico es central en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 también debe abordar los trastornos asociados, como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia y las enfermedades cardiovasculares. La reducción del riesgo cardiovascular es de vital importancia ya que es la principal causa de mortalidad en estos pacientes (19)(38). El tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2 debe incluir modificaciones en el estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, para mejorar la sensibilidad a la insulina y favorecer la pérdida de peso y el uso de fármacos hipoglucemiantes orales. A medida que la enfermedad progresa, es posible que se requieran múltiples terapias, incluida la insulina, para lograr un control glucémico adecuado (3).

1.1.4.1 Metformina

En el año 1998 se publican los resultados del mayor estudio de intervención realizado en pacientes con DM2 hasta la fecha, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que demostró que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia a largo plazo puede reducir la aparición de complicaciones microvasculares. No obstante, sólo en el subgrupo de paciente con sobrepeso tratados con metformina disminuye la morbimortalidad (39).

La publicación de estos resultados relanzó el uso de este fármaco, que aún hoy en día continúa siendo un pilar fundamental en el tratamiento de la DM2. El mecanismo de acción principal de metformina es la reducción de la producción hepática de glucosa mediante la disminución de la gluconeogénesis hepática, aunque, en menor grado, también aumenta la captación de glucosa en la célula muscular. Su efectividad es similar a la de las sulfonilureas (reducciones de HbA1c entre el 1,5 y el 2%), pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias (40). Se debe empezar con un comprimido al día (850 mg) con la comida principal para mitigar los efectos adversos gastrointestinales. Las dosis deberían incrementarse cada una o 2 semanas hasta un máximo de 2 o 3 comprimidos según la respuesta clínica, ya que la respuesta es dependiente de la dosis. Un 85% de los pacientes consiguen la máxima reducción de HbA1c (2%) con dosis de 2000 mg, sin obtener reducciones adicionales cuando se llega a los 2500 mg. Sin embargo, 2550 mg fue la dosis media diaria utilizada en el estudio UKPDS (39).

El efecto adverso más frecuente es la intolerancia gastrointestinal: dolor abdominal, flatulencia y, muy especialmente, diarrea (30%), que es dependiente de la dosis, autolimitada y transitoria, y que suele remitir al reducir la dosis del fármaco. Un 5% de los pacientes no toleran ni siquiera la dosis mínima. Otros efectos, como el sabor metálico, son mucho menos frecuentes. El déficit de absorción de vitamina B12, observado en un

30% de los pacientes, raramente causa anemia perniciosa. El efecto adverso más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica (41)(42).

1.1.4.2. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) tienen la capacidad de bloquear la enzima que normalmente degrada el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1), permitiendo que este se acumule y permanezca en el organismo durante más tiempo. Este proceso estimula la secreción de insulina después de las comidas, conocido como el efecto incretínico. Además, al reducir la hormona contrarreguladora glucagón, se disminuye la producción de glucosa por parte del hígado. En el mercado nacional, los iDPP4 disponibles incluyen la sitagliptina, la vildagliptina (disponible solo en Europa desde 2007), la saxagliptina, la alogliptina y la linagliptina (43) Según las principales guías de práctica clínica, como la *American Diabetes Association (ADA)*, se recomienda utilizar preferentemente los iDPP4 en el segundo o tercer escalón terapéutico, en combinación con la metformina. Esta combinación mejora la eficacia de la metformina, equiparándola en potencia a la combinación de metformina con sulfonilureas (24).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 pertenecen al grupo de los derivados incretínicos, lo que les confiere un mecanismo de acción específico. Su efecto incretina proporciona ventajas particulares al evitar los efectos secundarios asociados con fármacos clásicos como las sulfonilureas. Estos inhibidores son beneficiosos para su uso en combinación con otros antidiabéticos orales, e incluso con insulina, debido a su bajo riesgo de provocar hipoglucemia y ganancia de peso. Es importante tener en cuenta que, aunque la combinación con insulina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia, su riesgo general sigue siendo limitado. Los estudios de no inferioridad cardiovascular han demostrado que estos inhibidores no presentan un comportamiento inferior al placebo en general (44). Sin embargo, es necesario destacar que, en casos específicos, como con la

saxagliptina, con el estudio SAVOR-TIMI 53 se ha observado un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Este ensayo clínico supuso un cambio de paradigma, dado que desde su publicación se exigió a los fármacos antidiabéticos incluir resultados de seguridad cardiovascular para su aprobación (45). Pese a este evento adverso tan relevante, se sabe que estos medicamentos ofrecen ventajas sobre el riesgo y la enfermedad cardiovascular, incluyendo su eficacia en la arteriopatía periférica, su buen rendimiento en la retinopatía diabética y el bajo riesgo de hipoglucemia en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes ancianos. Por ello, dado su perfil neutro desde el punto de vista cardiovascular y su demostrada seguridad, este grupo farmacológico se emplea especialmente en pacientes con determinado perfil, sobre todo pacientes frágiles y ancianos (46)(44).

1.1.4.3. Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2) reducen la glucemia por inhibición selectiva de este cotransportador, que se expresa casi de manera exclusiva en el túbulo contorneado proximal de los riñones. Esto inhibe la reabsorción de glucosa, disminuye el umbral renal para glucosa y aumenta la excreción urinaria de glucosa. Por tanto, el efecto hipoglucémico es independiente de la insulina y no se acompaña de cambios en la sensibilidad o secreción de la insulina (47). La pérdida de glucosa en orina puede favorecer una reducción leve de peso. Como estos fármacos también afectan la reabsorción proximal de sodio, su uso se asocia con un efecto diurético y reducción de 3 a 6 mm de mercurio en la presión arterial sistólica. Por su efecto glucosúrico, son más comunes las infecciones urinarias y genitales micóticas tanto en varones como en mujeres. El efecto diurético puede ocasionar disminución del volumen intravascular y afectar de forma aguda a la función renal. La inhibición de SGLT2 a nivel celular ocasiona un incremento en el glucagón y, en consecuencia, producción hepática de

glucosa y cetonas. En situaciones de tensión fisiológica con requerimientos de insulina más altos, puede ocurrir cetoacidosis diabética euglucémica. Estos fármacos no deben prescribirse en pacientes con DM tipo 1 o con formas pancreatogénicas de DM asociada con deficiencia de insulina (19)(38).

Los iSGLT2 han demostrado ser una clase de medicamentos altamente eficaces en el tratamiento de la DM2, no solo por su capacidad para reducir los niveles de glucosa en sangre, sino también por sus efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular y renal. Estos efectos van más allá de su acción hipoglucemiante y han revolucionado la atención médica de los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (48).

En el sistema cardiovascular, los iSGLT2 ejercen varios efectos positivos que contribuyen a mejorar la función cardíaca y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Por un lado, inducen diuresis y natriuresis, lo que reduce la sobrecarga de volumen y la presión arterial, disminuyendo así la carga de trabajo del corazón y mejorando la función sistólica y diastólica. Además, se ha observado que estos medicamentos alteran el metabolismo cardíaco, aumentando la oxidación de ácidos grasos y la producción de ATP, lo que mejora la eficiencia del corazón y reduce el estrés oxidativo. También se ha sugerido que los SGLT2i pueden modular negativamente la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que contribuye a sus efectos cardiovasculares beneficiosos (47).

En cuanto a los riñones, los SGLT2i han demostrado tener efectos protectores sobre la función renal, reduciendo la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) y mejorando los resultados renales en pacientes con DM2. Se ha observado que estos medicamentos disminuyen la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona al aumentar el transporte de sodio al segmento distal del túbulo proximal y la mácula densa, lo que reduce la liberación de renina. Además, se ha sugerido que pueden reducir la

liberación de aldosterona al disminuir la masa y el contenido de grasa epicárdica, lo que ayuda a mejorar la función renal y reducir la fibrosis renal (47).

En resumen, los iSGLT2 no solo son eficaces en el control glucémico en pacientes con DM2, sino que también tienen efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular y los riñones al mejorar la función cardíaca y renal, reducir la presión arterial y la sobrecarga de volumen, y modificar el metabolismo cardíaco y la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la figura 1 se representan los mecanismos de acción principales de estos fármacos (47).

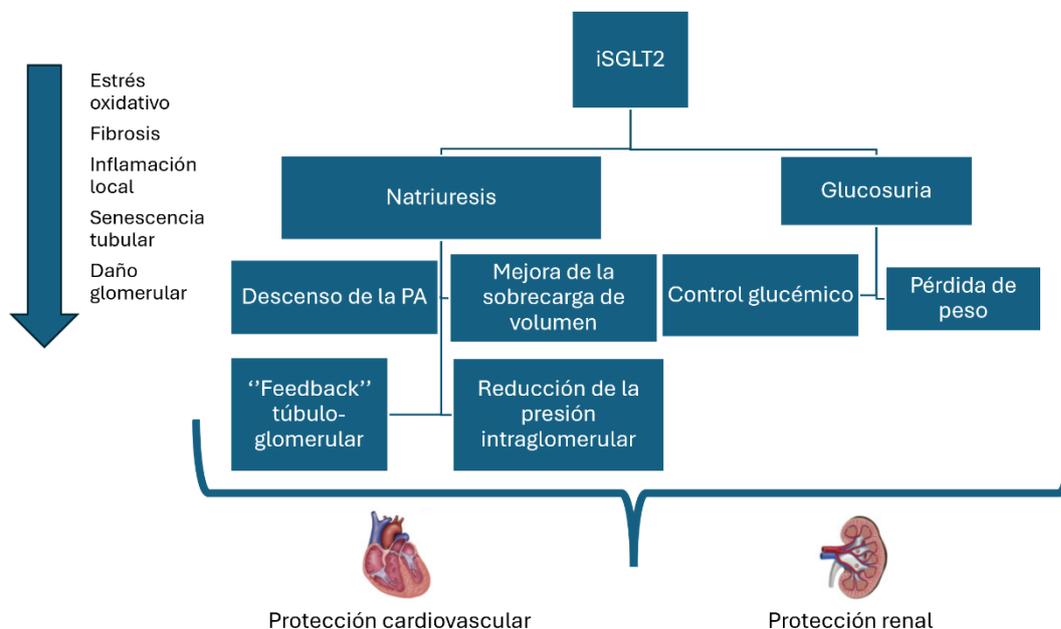


Figura 1. Mecanismo de acción de los iSGLT2. Protección cardiovascular y renal iSGLT2. Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2. PA: Presión arterial.

1.1.4.4. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1

Las incretinas son enterohormonas que estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes. Estas hormonas amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Los fármacos que actúan como agonistas del receptor de péptido similar

al glucagón tipo 1 (arGLP1) están aprobados para el tratamiento de la DM tipo 2. Los arGLP1 intensifican la secreción de insulina estimulada por glucosa, suprimen el glucagón y lentifican el vaciamiento gástrico. Debido a su mecanismo de acción dependiente de la glucosa, no producen hipoglucemias (a menos que se estén usando concomitante con fármacos hipoglucemiantes por ejemplo las sulfonilureas). Producen pérdida de peso moderado e inhibición del apetito. Estos fármacos incluyen exenatida, lixisenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida (49).

Los agonistas de acción corta proporcionan mayor cobertura posprandial, mientras que los de acción prolongada reducen la glucemia en ayuno y la postprandial. Un análogo de GLP-1 es la exenatida, versión sintética de un péptido detectado originalmente en la saliva del monstruo de Gila (exendina 4). A diferencia de GLP-1 nativo que tiene una semivida aproximada de 2 min, las diferencias en la secuencia de aminoácidos de la exenatida la tornan resistente a la enzima que degrada GLP-1 (dipeptidil peptidasa IV o DPP-IV). De este modo, la exenatida tiene una acción prolongada similar a GLP-1, al unirse a los receptores de GLP-1 que están en los islotes pancreáticos, vías gastrointestinales y el encéfalo. La liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, es casi idéntica a la GLP-1 nativa, excepto por una sustitución de aminoácido y la adición de un grupo acilo graso (acoplado con un espaciador del ácido gamma glutámico) que promueve la unión a albúmina y proteínas plasmáticas y prolonga su semivida. Dosis más elevadas de liraglutida que las utilizadas por sus efectos hipoglucemiantes han sido aprobadas para el tratamiento de pérdida de peso para la obesidad. El tratamiento con liraglutida se ha asociado con disminución en los eventos de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en la enfermedad cardiovascular establecida, con tasas más bajas de nefropatía diabética (11). En una población similar de pacientes, el tratamiento con semaglutida se asoció con menos eventos de enfermedad cardiovascular y disminución de la nefropatía diabética, pero con incremento en la tasa de complicaciones

relacionadas con la retinopatía (12). No está claro si el efecto sobre la enfermedad cardiovascular es un efecto de la clase farmacológica, pues otros agonistas de los receptores de GLP-1 no han reducido los eventos de enfermedad cardiovascular (49).

El tratamiento con estos fármacos debe de iniciar con una dosis baja para evitar los efectos adversos iniciales; siendo los síntomas gastrointestinales el principal factor limitante. Los arGLP1 pueden usarse en regímenes combinados con metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas. Algunos pacientes que toman secretagogos de la insulina requieren una dosis menor de esos fármacos para prevenir la hipoglucemia. Algunas preparaciones se acompañan de una alerta de la FDA por el aumento en el riesgo de tumores de las células C tiroideas en roedores y están contraindicadas en individuos con carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple o enfermedad pancreática. Existe evidencia contradictoria con respecto al posible incremento en el riesgo de pancreatitis aguda con agonistas de los receptores de GLP-1 e inhibidores de DPP-IV, aunque parecen carecer de fundamento las preocupaciones iniciales sobre la aparición de posibles lesiones premalignas. Por ahora, es razonable evitar estos fármacos en pacientes con enfermedad pancreática o con otros factores de riesgo relevantes de pancreatitis aguda (abuso en el consumo de alcohol, elevación grave de las concentraciones de triglicéridos, hipercalcemia) (19)(38).

1.1.5. Diabetes en el paciente hospitalizado

Debido a una incidencia de diabetes mellitus (DM) en aumento cada vez es mayor el número de pacientes diabéticos atendidos en los servicios de Cardiología (6). El tiempo de ingreso puede suponer una oportunidad para detectar nuevos casos de DM (50)(51). El manejo por parte del cardiólogo en la optimización del tratamiento del PDM en base a las últimas recomendaciones se ha visto que es al menos mejorable, tanto en lo que se

refiere al control metabólico, como sobre todo el riesgo cardiovascular global del PDM (52)(53).

En el año 2014 se publican los primeros datos del estudio español RECALCAR. Se trata de un estudio que pretende elaborar un diagnóstico de situación sobre la asistencia cardiológica en España y desarrollar propuestas de políticas de mejora de la calidad y eficiencia en la atención al paciente con cardiopatía en el Sistema Nacional de Salud. Uno de los objetivos de estudio, gracias a la cesión de la base de datos de altas hospitalarias por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se está investigando la relación entre estructura y recursos con los resultados en la atención del paciente cardiológico (54).

El ingreso hospitalario es un momento en el que se produce una oportunidad para evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes, especialmente de los pacientes diabéticos (2).

El ingreso hospitalario supone una oportunidad de mejora del riesgo cardiovascular de los pacientes (3). Se recomienda realizar un abordaje integral del riesgo cardiovascular en estos pacientes, incluyendo una evaluación del estado metabólico mediante el análisis de la HbA1C, repercusión sobre los distintos órganos, evaluando sobre todo la función renal (creatinina, filtrado glomerular, proteinuria entre otros parámetros), así como del perfil lipídico y optimización del tratamiento al respecto (24)(55).

1.2. Diabetes y enfermedad cardiovascular

La asociación entre la DM y la enfermedad cardiovascular es de sobra conocida. Ya en el clásico estudio Framingham Heart Study se reveló un marcado incremento en enfermedad coronaria, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (el riesgo subió de una a cinco veces) en personas con DM(56). La DM representa una carga significativa para la salud pública, no solo debido a su alta prevalencia, sino también a las complicaciones crónicas asociadas, principalmente enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis (57)(58). Los

pacientes diabéticos tienen un riesgo de mortalidad similar al de los no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio, pero este riesgo se triplica en los diabéticos que experimentan un infarto. Como resultado, la expectativa de vida de los pacientes con diabetes tipo 2 se reduce considerablemente, y la mortalidad es significativamente mayor entre los diabéticos que desarrollan enfermedades cardiovasculares en comparación con los no diabéticos. Estas preocupantes estadísticas han llevado a varias instituciones científicas, como la American Heart Association, a identificar la diabetes como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (59)(60).

Por otro lado, los pacientes diabéticos tienen una mayor predisposición a desarrollar síndrome coronario agudo o incluso experimentar muerte súbita de forma silenciosa. Por lo tanto, es crucial detectar tempranamente la aparición de enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes. Una de las principales razones detrás del mal pronóstico de los pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular es la alta prevalencia de disfunción ventricular y de insuficiencia cardíaca, conocida como miocardiopatía diabética. Además, la diabetes también aumenta el riesgo de aterosclerosis carotídea; aproximadamente el 13% de los pacientes diabéticos mayores de 65 años han experimentado un evento cardiovascular. La mortalidad por accidente cerebrovascular es casi tres veces mayor entre los pacientes diabéticos (61)(62).

Hace años se creía, en base a estudios epidemiológicos prospectivos que las complicaciones de la DM, entre las que se encuentran las complicaciones cardiovasculares se asociaban directamente con el grado de hiperglucemia y por tanto relacionaban a los niveles elevados de HbA1C con eventos cardiovasculares (63)(64). Sin embargo, en el año 2008 se publica el ensayo clínico ACCORD, en el cual se investigó si la terapia intensiva para alcanzar niveles normales de HbA1C podría reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular adicionales. Se incluyeron un total de 10251 pacientes,

se aleatorizaron a recibir una terapia intensiva (con el objetivo de alcanzar un nivel de hemoglobina glucosilada por debajo de 6,0%) o terapia estándar (con el objetivo de alcanzar un nivel de 7,0 a 7,9%). El hallazgo de una mayor mortalidad en el grupo de terapia intensiva llevó a la interrupción de la terapia intensiva después de una media de 3,5 años de seguimiento. Se concluyó por tanto en este estudio que, en comparación con la terapia estándar, el uso de terapia intensiva para alcanzar niveles normales de hemoglobina glucosilada durante 3,5 años aumentó la mortalidad y no redujo significativamente los eventos cardiovasculares principales (65)(66).

Ese mismo año, se publica el estudio Steno-2 el que se propuso investigar si, por el contrario, una intervención multifactorial intensificada pudiera tener un efecto en la tasa de mortalidad por cualquier causa y por causas Cardiovasculares. En este estudio se aleatorizaron 160 pacientes con DM2 y microalbuminuria persistente a recibir terapia intensiva con estricto control glucémico, inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, ácido acetil salicílico e hipolipemiantes frente a terapia estándar. Se realizó un seguimiento a 13 años, objetivándose una reducción de las complicaciones vasculares y la tasa de mortalidad por cualquier causa y muerte cardiovascular a favor del grupo de terapia intensiva (67).

1.2.1. Tratamiento de la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético

Clásicamente el tratamiento de la DM2 estaba centrado estrictamente en el control glucémico. Sin embargo, como ya se mencionó previamente, un control glucémico estricto no solo no era beneficioso si no que podría aumentar la mortalidad. Es por eso por lo que los esfuerzos en el tratamiento de esta enfermedad se comenzaron a centrar en un tratamiento cardiovascular integral, en lugar de un control glucémico puro (67)(68).

Es bien sabido que los pacientes con diabetes presentan un mayor RCV en comparación con la población general no diabética, lo que plantea la posibilidad de

considerar el ácido acetilsalicílico (AAS) como una opción terapéutica (60). De hecho, clásicamente su uso como prevención primaria estaba muy extendido. No obstante, evidencia más reciente ha hecho que su uso sea cada vez menor (62).

Un metaanálisis de 6 ensayos en prevención primaria y 16 en prevención secundaria de ECV reveló que la aspirina reduce el riesgo de eventos CV en un 12% (0,51% con aspirina vs 0,57% en el grupo control por año, $p = 0,0001$) (RR: 0,88; IC 95%: 0,82-0,94), principalmente debido a una menor incidencia de infarto de miocardio (IM) no fatal (0,18% vs 0,23% por año, $p < 0,0001$). Sin embargo, se observaron diferencias entre sexos, ya que la reducción de ECV fue significativamente mayor en hombres que en mujeres. Aunque el efecto neto sobre los ictus no fue significativo, la aspirina mostró una reducción significativa del ictus en mujeres, pero no en hombres. Estas diferencias de género no se observaron en los 16 ensayos de prevención secundaria (69).

Los posibles beneficios del AAS se ven contrarrestados por un aumento significativo en el riesgo de hemorragias gastrointestinales y extracraneales (0,10% vs 0,07% por año, $p < 0,0001$) (RR: 1,54; IC 95%: 1,30-1,82). En un análisis reciente de 10 ensayos que evaluaron la eficacia de la aspirina en la prevención primaria de ECV en pacientes diabéticos, se encontró una reducción pequeña pero significativa de ECV mayores (RR: 0,90; IC 95%: 0,81-0,99). Sin embargo, la aspirina no redujo los ECV cuando se consideraron separadamente, como infarto de miocardio, ictus o mortalidad por todas las causas. Los análisis de subgrupos sugirieron que el efecto del AAS en ECV mayores difiere según el riesgo cardiovascular previo, la adherencia al tratamiento y el sexo(70). Por tanto, las últimas recomendaciones de la ADA dejan el uso de AAS para la prevención primaria de eventos coronarios en personas con DM y un riesgo cardiovascular aumentado (mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo como hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares o albuminuria). No se recomienda el uso de AAS para la prevención primaria en personas con un riesgo cardiovascular bajo

(menores de 50 años sin factores de riesgo). La dosis de AAS es la misma que para individuos no diabéticos (3)(71).

En cuanto a otros tratamientos, en aquellos pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada y diabetes tipo 2, se debe considerar la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un ARA2, una estatina y ácido acetilsalicílico (AAS). Los betabloqueantes pueden ser apropiados para individuos con DM después de un infarto de miocardio (3).

Dado el mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares asociado con la diabetes, se esperaba que reducir los niveles de HbA1c hasta los valores recomendados resultara en una disminución de los eventos cardiovasculares. Sin embargo, en ciertos pacientes, especialmente aquellos más frágiles y con una enfermedad más avanzada, el tratamiento intensivo de la hiperglucemia podría ser perjudicial (67). Además, ciertos fármacos antidiabéticos podrían tener efectos adversos desde el punto de vista de la seguridad cardiovascular. Por ejemplo, en el metaanálisis de Nissen en 2007, el uso de rosiglitazona se asoció con un aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio y una tendencia al aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares (72). Esto llevó a la FDA en 2008 y posteriormente a la Agencia Europea de Medicamentos a establecer que, para la aprobación de nuevos tratamientos antidiabéticos, era necesario demostrar claramente su seguridad cardiovascular en ensayos clínicos (73), nacen de esta manera los conocidos como los ensayos clínicos denominados *CardiovascularOutcomeTrials*. Algunos de estos ensayos no solo demostraron seguridad cardiovascular, sino que también evidenciaron un beneficio cardiovascular. Sobre todo, con los grupos farmacológicos conocidos como iSGLT2 y arGLP1. Estos ensayos clínicos suponen el verdadero cambio profundo en el tratamiento de la DM (11)(12).

- **Inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2:** Se han publicado cuatro estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular con iSGLT2: EMPA-

REG OUTCOME, programa CANVAS, DECLARE-TIMI 58 y CREDENCE (10)(74)(75).

En el estudio EMPA-REG OUTCOME, se realizaron asignaciones aleatorias a 7020 pacientes con DM de larga duración (el 57% con más de 10 años de enfermedad) y enfermedad cardiovascular a recibir empagliflozina en dosis de 10 o 25 mg una vez al día, o placebo, con un seguimiento promedio de 3,1 años. La población de pacientes recibió una atención integral, con un adecuado manejo de los factores de riesgo (media de presión arterial de 135/77 mmHg y de colesterol LDL de 2,2 mmol/l). Se observó una reducción significativa del 14% en el riesgo de la variable principal compuesta (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) en comparación con el placebo. Esta disminución se atribuyó principalmente a una reducción significativa del 38% en la muerte cardiovascular ($p < 0,0001$), evidente desde los primeros 2 meses del ensayo. Se registró una reducción no significativa del 13% en los infartos de miocardio no mortales ($p = 0,30$) y un aumento no significativo del 24% en el riesgo de accidente cerebrovascular no mortal. En un análisis adicional, la empagliflozina se asoció con una reducción del 35% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca ($p < 0,002$), con diferencias entre los grupos de empagliflozina y placebo, evidentes casi de inmediatos después del inicio del tratamiento, indicando un efecto muy precoz en el riesgo cardiovascular. Además, la empagliflozina redujo la mortalidad total en un 32% ($p < 0,0001$), un efecto altamente significativo que se tradujo en un número necesario para tratar de 39 para prevenir una muerte en 3 años. Estos beneficios se mantuvieron consistentes en todos los subgrupos analizados (8).

El programa CANVAS integró datos de los ensayos CANVAS y CANVAS-R, en los cuales se asignaron al azar a 10142 pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular a recibir canagliflozina en dosis de 100-300 mg una vez al día frente a placebo. Tras

3,1 años, la canagliflozina redujo significativamente el compuesto de los tres puntos principales (eventos cardiovasculares adversos mayores) en un 14% ($p = 0,02$), sin alterar significativamente la muerte cardiovascular o la mortalidad general. Al igual que en el estudio EMPA-REG OUTCOME, la canagliflozina también redujo significativamente la hospitalización por insuficiencia cardíaca (9).

El ensayo DECLARE-TIMI 58 evaluó el efecto de una dosis de 10 mg de dapagliflozina una vez al día frente a placebo en 17160 pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular. Se estableció un objetivo primario de seguridad que consistió en un compuesto de MACE, por sus siglas en inglés *major cardiovascular events*, definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico. El otro objetivo primario de eficacia fue MACE así como un compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Tras un seguimiento medio de 4,2 años, la dapagliflozina cumplió con los criterios preespecificados de no inferioridad para el compuesto de los tres puntos principales del MACE, en cuanto al segundo *endpoint* de eficacia se objetivó la superioridad de dapagliflozina en el compuesto de MACE, muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Los beneficios de la dapagliflozina fueron consistentes en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y en aquellos con solo múltiples factores de riesgo cardiovascular (10).

En un metaanálisis de los tres ensayos, se observaron beneficios consistentes en la reducción del compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, así como en la progresión de la enfermedad renal, independientemente de la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o antecedentes de insuficiencia cardíaca. Mientras tanto, la reducción de eventos cardiovasculares adversos mayores solo fue evidente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (48).

El ensayo CREDENCE, que fue un estudio aleatorizado, doble ciego, se asignaron a pacientes con DM tipo 2 y enfermedad renal crónica albuminúrica a recibir canagliflozina, o un placebo. El objetivo primario fue un compuesto de enfermedad renal terminal (diálisis, trasplante, o una TFGe de <15 ml por minuto por 1,73 m²), duplicación del nivel de creatinina sérica, o muerte por causas renales o cardiovasculares. El ensayo se prematuramente. En ese momento, 4401 pacientes habían sido aleatorizados, con una mediana de seguimiento de 2,62 años. Se objetivó una reducción del riesgo relativo del *endpoint* primario de un 30% en el grupo de canagliflozina respecto al grupo de placebo, con tasas de eventos de 43,2 y 61,2 por 1000 pacientes-año, respectivamente. Por otro lado, se objetivó una reducción del riesgo relativo del *endpoint* renal compuesto de enfermedad renal terminal, duplicación del nivel de creatinina, o muerte por causas renales de un 34% menor en el grupo de Canagliflozina y el riesgo relativo de enfermedad renal terminal fue un 32% menor en el grupo de canagliflozina. El grupo de canagliflozina también tuvo un menor riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Se concluyó, por tanto, que en pacientes con DM tipo 2 y enfermedad renal, el riesgo de insuficiencia renal y eventos cardiovasculares fue menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo en un seguimiento mediano de 2,62 años (74). Los beneficios cardiovasculares de los iSGLT2 generalmente no se correlacionan con la magnitud de la reducción de la glucosa y se manifiestan de manera temprana, lo que sugiere que estos efectos beneficiosos podrían estar relacionados con la reducción de eventos asociados con la insuficiencia cardíaca. Estos efectos podrían estar relacionados con cambios en parámetros hemodinámicos, como la reducción del volumen plasmático, así como efectos directos en el metabolismo y la función cardíaca (47).

- **Análogos del receptor del péptido similar al glucagón:** Con respecto a los arGLP1, se han realizado numerosos estudios clínicos sobre seguridad cardiovascular que han examinado los efectos de los agonistas del receptor GLP-1 en eventos cardiovasculares con pacientes diabéticos con alto RCV. En el ensayo ELIXA, con lixisenatida 10 o 20 mg 1 vez al día se demostró ausencia de inferioridad frente al placebo, pero no afectó de manera significativa a los eventos cardiovasculares mayores estudiados en la DM tras un SCA (76).

En el estudio EXSCEL se analizó población diabética con o sin enfermedad cardiovascular establecida, el objetivo primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal. Se aleatorizaron más de 14000 pacientes a recibir 2 mg de exenatida 1 vez a la semana vs placebo. No se demostró una mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores entre ambos grupos, se observó incluso una reducción, aunque no significativa de los eventos en el brazo intervencionista (77).

En el estudio LEADER, se asignaron al azar 9340 pacientes con DM y alto riesgo cardiovascular (81% con antecedentes de enfermedad cardiovascular) para recibir liraglutida 0,6-1,8 mg una vez al día o placebo, como complemento a otros medicamentos hipoglucemiantes. Todos los pacientes mantenían bien controlada la DM y otros factores de riesgo cardiovascular. Después de un seguimiento de 3,1 años, se observó que la liraglutida redujo significativamente en un 13% el evento principal combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Además, se observó una reducción del 15% de la mortalidad total, con una reducción numérica, aunque no significativa, en infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. Los análisis secundarios, predefinidos, indicaron tasas más bajas de inicio y progresión de enfermedad renal crónica con la liraglutida en comparación con el placebo (11).

El estudio SUSTAIN-6, una fase III, incluyó a 3297 pacientes con DM y alto riesgo cardiovascular (73% con enfermedad cardiovascular previa), asignados al azar para recibir semaglutida 0,5-1 mg una vez a la semana o un placebo. Después de 2,1 años, la semaglutida redujo significativamente los eventos cardiovasculares mayores adversos en un 26%, principalmente debido a la significativa disminución del 39% en accidentes cerebrovasculares no mortales. Además, la semaglutida mostró una reducción numérica, aunque no significativa, en infartos de miocardio no mortales. También se observó una reducción en los objetivos secundarios relacionados con la nefropatía de nueva aparición y complicada (12).

En el ensayo Harmony Outcomes, una vez establecida una dosis semanal de albiglutida, un agonista del receptor del GLP-1 que ya no está en el mercado, se logró una reducción significativa del 22% en los eventos cardiovasculares mayores en comparación con el placebo en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular manifiesta. Además, la albiglutida redujo de manera significativa los infartos de miocardio en un 25%. Un metaanálisis reciente de 5 de estos ensayos indica que los agonistas del receptor de GLP-1 reducen los eventos cardiovasculares mayores en un 12% (HR = 0,88; IC95% 0,84-0,94; $p < 0,001$) (13).

El ensayo REWIND evaluó el efecto de una dosis semanal subcutánea de dulaglutida (1,5 mg) en comparación con placebo sobre los eventos cardiovasculares mayores en 9901 pacientes con DM2 que ya habían experimentado un evento cardiovascular previo o tenían factores de riesgo cardiovascular. Durante un seguimiento medio de 5,4 años, la variable principal compuesta ocurrió en un 12% del grupo de dulaglutida y un 13,4% del grupo de placebo (HR = 0,88; IC95% 0,79-0,99; $p = 0,026$). Aunque aún no se han identificado los mecanismos exactos por los cuales algunos de estos arGLP1 reducen los eventos cardiovasculares, se sugiere que su larga vida media puede contribuir a los beneficios cardiovasculares. Además, estos

agonistas del receptor de GLP-1 mejoran varios parámetros cardiovasculares, incluyendo pequeñas reducciones en la presión arterial sistólica y pérdida de peso, que tienen efectos vasculares y cardíacos directos que podrían contribuir a estos resultados. La divergencia gradual de las curvas de eventos en los ensayos sugiere que el beneficio cardiovascular está mediado por una reducción de los eventos ateroscleróticos (14).

1.2.2. Implicaciones de los estudios de resultados clínicos sobre seguridad cardiovascular

Por primera vez en la historia de la DM contamos con datos de varios ensayos clínicos controlados aleatorios que informan sobre los beneficios cardiovasculares del uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ECV o con riesgo cardiovascular alto/muy alto. Los resultados obtenidos de estos ensayos, como EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 y CREDENCE para los iSGLT2 y LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes y REWIND para los arGLP1, indican de manera sólida que estos fármacos podrían recomendarse a pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo cardiovascular alto/muy alto. Esto es aplicable también a aquellos con daño en órganos diana o múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV), independientemente de si han recibido tratamientos previos o si ya están siendo tratados con metformina. Además, basándonos en los beneficios observados en la mortalidad en los ensayos LEADER y EMPA-REG OUTCOME, la liraglutida se recomienda para pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y riesgo cardiovascular alto/muy alto, mientras que la empagliflozina se recomienda para pacientes con enfermedad cardiovascular establecida para reducir el riesgo de muerte. La recomendación de empagliflozina está respaldada por un reciente metaanálisis que informa de la alta heterogeneidad entre los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en la reducción de la mortalidad. Los beneficios observados con los agonistas del receptor de

GLP-1 probablemente se derivan de la reducción de eventos relacionados con la aterosclerosis, mientras que los inhibidores del SGLT2 parecen reducir los objetivos relacionados con la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, los inhibidores del SGLT2 muestran un beneficio potencial para pacientes con un alto riesgo de insuficiencia cardíaca (8) (11).

En definitiva, estos dos grupos farmacológicos han ido demostrando en los ensayos clínicos que disminuyen el riesgo del compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus (MACE), el riesgo de insuficiencia cardíaca y de enfermedad renal crónica. Estos beneficios son independientes del control glucémico, por lo que se puede decir que estos fármacos no son únicamente fármacos antidiabéticos, sino más bien, fármacos cardiovasculares. Los iSGLT2 han demostrado tener un beneficio cardiorenal, mientras que los arGLP1 un beneficio en cuanto a la ECV aterosclerótico y ERC.

1.2.3. Diabetes e insuficiencia cardíaca

El riesgo de mortalidad cada vez mayor asociado con la diabetes se atribuye en parte al alto riesgo subsecuente de enfermedades cardiovasculares, entre las cuales la insuficiencia cardíaca es una de las manifestaciones iniciales más comunes. La diabetes tipo 2, caracterizada por resistencia a la insulina, representa más del 90% de todos los casos de diabetes. Las personas con diabetes tipo 2 tienen el doble de probabilidades de desarrollar insuficiencia cardíaca que aquellas que no tienen diabetes tipo 2. A diferencia del infarto de miocardio, el riesgo de insuficiencia cardíaca en la diabetes tipo 2 persiste incluso entre aquellos con un control óptimo de factores de riesgo tradicionales como la hipertensión, el tabaquismo, la hiperlipidemia y los niveles glucémicos (78).

Por lo tanto, existe la necesidad de enfoques novedosos para la prevención de la insuficiencia cardíaca en presencia de diabetes tipo 2. Aunque la relación comórbida entre la diabetes tipo 2 y la insuficiencia cardíaca se ha establecido desde hace mucho tiempo,

hasta la última década ha habido escasez de esfuerzos para identificar a las personas con diabetes tipo 2 que tienen más probabilidades de desarrollar insuficiencia cardíaca y determinar cómo seleccionar terapias para la insuficiencia cardíaca de acuerdo con sus perfiles de riesgo. La medición de biomarcadores cardiovasculares junto con la evaluación de factores de riesgo convencionales puede ofrecer información valiosa sobre el desarrollo y la progresión del riesgo de insuficiencia cardíaca de un individuo. Se han desarrollado varias herramientas integrales de evaluación de riesgos para predecir el riesgo de insuficiencia cardíaca entre las personas con diabetes tipo 2 (79)(80).

En el año 2023 se publica en la revista científica *Lancet* una revisión en la que se pretende aclarar la relación existente entre la insuficiencia cardíaca y la DM y proponer estrategias para disminuir su incidencia. Se propone una categorización de personas con miocardiopatía diabética e insuficiencia cardíaca en estadio B en cuatro subcategorías basadas en la presencia o ausencia de estructura cardíaca anormal (como hipertrofia ventricular izquierda o remodelación concéntrica), función (como disfunción diastólica o deformación ventricular izquierda anormal) y concentraciones de biomarcadores. Las cuatro subcategorías propuestas incluyen estadio B1: biomarcador elevado, pero estructura y función cardíacas saludables; estadio B2: biomarcador elevado y estructura cardíaca atípica, pero función cardíaca saludable; estadio B3: biomarcador elevado y estructura y función cardíacas atípicas; y estadio B4: biomarcador elevado, fracción de eyección baja y enfermedad valvular moderada a grave. Los criterios ecocardiográficos clave para la evaluación de la estructura y función cardíacas incluyen la masa ventricular izquierda, otros patrones de función diastólica en relación con el flujo transmitral, la fracción de eyección ventricular izquierda, la deformación ventricular izquierda y la evaluación de anomalías valvulares. El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta progresivamente desde el estadio B1 hasta el B4. Se propone una estrategia de detección que combine pruebas de biomarcadores con puntuaciones de riesgo clínico para la

estratificación del riesgo de insuficiencia cardíaca entre las personas con diabetes tipo 2. Esta estrategia se puede implementar en dos pasos: primero, utilizando puntuaciones de riesgo clínico para estratificar a las personas con diabetes tipo 2 con alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca; segundo, evaluando las mediciones de biomarcadores para evaluar aún más a las personas que se consideran de bajo o mediano riesgo en función del primer paso de evaluación. La prevención de la insuficiencia cardíaca en la diabetes tipo 2 incluye modificaciones en el estilo de vida y el control de la presión arterial. Además, se analizan los efectos de diferentes clases de medicamentos antidiabéticos, como inhibidores de la DPP-4, agonistas del receptor de GLP-1 y SGLT2, en la prevención de la insuficiencia cardíaca en personas con diabetes tipo 2. Los inhibidores de SGLT2 han mostrado beneficios significativos en la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares mayores en personas con diabetes tipo 2. Se menciona la cirugía metabólica como una estrategia efectiva para la pérdida de peso y la remisión de la diabetes tipo 2, con posibles beneficios en la prevención de la insuficiencia cardíaca. Además, se resalta la necesidad de futuras investigaciones para mejorar las estrategias de detección, implementación y desarrollo de terapias para prevenir la insuficiencia cardíaca en personas con diabetes tipo 2 (81).

Recientemente, desde nuestro grupo se ha publicado un estudio prospectivo, no aleatorizado, sobre un grupo intervención compuesto de 22 médicos de atención primaria de dos centros de salud, se les proporcionó una formación presencial y se les adjuntó un protocolo diagnóstico consensuado con un punto de corte de péptido natriurético cerebral N-terminal tipo B. El grupo control se compuso del resto de los médicos de atención primaria del área sanitaria. Se objetivó que, ambas poblaciones eran similares, con riesgo de IC. Presentaban sintomatología el 100% de intervención frente a un 41% de asintomáticos en el grupo de control ($p < 0,001$). Se realizó un electrocardiograma en 100% frente a un 33,3%, $p < 0,001$. Se objetivó una indicación óptima en 76,7% vs.

29,5%, $p < 0,001$. En el grupo de intervención se remitieron más pacientes con péptidos en rango patológico a consultas de cardiología (76,6% vs. 27,2%, $p < 0,001$). Concluyéndose en este trabajo que, la indicación óptima de péptidos natriuréticos y su interpretación como herramienta diagnóstica de IC en el ámbito de la atención primaria parece no ser adecuada, pero se puede mejorar con un proyecto de intervención coordinado y multidisciplinar. Este modelo, realizado en un ámbito extrahospitalario y en población general podría también ser adecuado de cara a una detección precoz de IC y despistaje de esta en población diabética (82).

1.3. Control de otros factores de riesgo cardiovascular

1.3.1. Dislipemia

Fisiopatología y definición: el colesterol y los triglicéridos son insolubles en agua y, por lo tanto, estos lípidos deben ser transportados en asociación con proteínas. Las lipoproteínas son partículas complejas con un núcleo central que contiene ésteres de colesterol y triglicéridos, rodeados de colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas, que facilitan la formación y función de las lipoproteínas. Las lipoproteínas plasmáticas se pueden dividir según el tamaño, la composición lipídica y las apolipoproteínas que las componen: quilomicrones, remanentes de quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteína A. Los remanentes de quilomicrones, VLDL, IDL, LDL y lipoproteína A son todos proaterogénicos, mientras que HDL es antiaterogénico. Las apolipoproteínas tienen cuatro funciones principales, que incluyen: 1) cumplir una función estructural, 2) actuar como ligandos para los receptores de lipoproteínas, 3) guiar la formación de lipoproteínas y 4) actuar como activadores o inhibidores de enzimas involucradas en el metabolismo de

lipoproteínas. La vía lipoproteica exógena comienza con la incorporación de lípidos dietéticos en quilomicrones en el intestino. En la circulación, los triglicéridos transportados en quilomicrones son metabolizados en músculo y tejido adiposo por lipoproteína lipasa, liberando ácidos grasos libres, que son posteriormente metabolizados por músculo y tejido adiposo, y se forman remanentes de quilomicrones. Los remanentes de quilomicrones son luego capturados por el hígado. La vía lipoproteica endógena comienza en el hígado con la formación de VLDL. Los triglicéridos transportados en VLDL son metabolizados en músculo y tejido adiposo por lipoproteína lipasa, liberando ácidos grasos libres y se forman IDL. El IDL se metaboliza aún más en LDL, que es capturado por su receptor en numerosos tejidos, incluido el hígado, el sitio predominante de captura. El transporte inverso de colesterol comienza con la formación de HDL por el hígado e intestino. Estas pequeñas partículas de HDL pueden adquirir colesterol y fosfolípidos que son expulsados de las células, un proceso mediado por ABCA1 que resulta en la formación de HDL maduro. El HDL maduro puede adquirir colesterol adicional de las células a través del transportador ABCG1 y el receptor SR-B1 o difusión pasiva. Luego, el HDL transporta el colesterol al hígado, ya sea directamente al interactuar con SR-B1 hepático o indirectamente transfiriendo el colesterol a VLDL o LDL, un proceso facilitado por la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). La expulsión de colesterol de los macrófagos a HDL desempeña un papel importante en la protección contra el desarrollo de aterosclerosis (83).

Se define la dislipemia como el desequilibrio de lípidos como el colesterol total, el LDL, los triglicéridos y HDL. Esta condición puede deberse a la dieta, la exposición al tabaco o factores genéticos, y puede llevar a enfermedades cardiovasculares con complicaciones graves (84). Varios comportamientos relacionados con la salud pueden tener efectos y aumentar los niveles de lípidos. Ejemplos incluyen el consumo de tabaco, la inactividad física, la nutrición y la obesidad. Específicamente, los factores de riesgo

nutricionales incluyen el consumo insuficiente de frutas, frutos secos, verduras o el consumo elevado de grasas saturadas. La dislipemia también puede deberse a trastornos familiares. Las mutaciones autosómicas dominantes causan la mayoría de los casos de hipercolesterolemia familiar en los receptores de LDL, lo que provoca un aumento en los niveles de LDL. Se han identificado otras mutaciones en la vía del colesterol, pero son menos comunes. Los niveles circulantes de colesterol aterogénico, que incluyen un aumento del colesterol LDL y del colesterol remanente transportado por lipoproteínas ricas en triglicéridos, constituyen el principal tipo de dislipidemia a nivel mundial y son un importante factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se ha demostrado que la aterosclerosis está causalmente asociada con la retención de lipoproteínas LDL en la íntima, que es el principal transportador de colesterol a las áreas focales de la pared arterial. El colesterol en la lipoproteína LDL induce la activación de las células endoteliales vasculares, que reclutan posteriormente monocitos al espacio subendotelial y promueven la activación de macrófagos y la respuesta inflamatoria en la íntima arterial. Además, estos macrófagos ingieren la LDL en la íntima y se convierten en células espumosas, dando lugar a lesiones ateroscleróticas y eventualmente desencadenando enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular isquémico y otras enfermedades cardiovasculares. Además, se reconoce que el colesterol remanente transportado por lipoproteínas ricas en triglicéridos también desempeña un papel causal en el desarrollo de la aterosclerosis, de manera similar al LDL colesterol. El colesterol no HDL que incluye el LDL colesterol y colesterol remanente, se ha considerado como colesterol transportado por lipoproteínas aterogénicas. Por lo tanto, el LDL y el no HDL se han utilizado ampliamente como objetivos para reducir los lípidos (85).

Epidemiología: La prevalencia de la dislipemia aumenta con la edad. En 2005-2008, se estimó que el 33,5% de los adultos en Estados Unidos mayores de 20 años tenían niveles elevados de LDL. De estos, solo el 48,1% recibió tratamiento y el 33,2% tenía su LDL

controlado. La prevalencia del control de LDL parecía ser más baja en individuos sin seguro médico, de origen mexicanoamericano o con ingresos por debajo del nivel de pobreza (84).

Tratamiento: En el año 2019 se publicaron las últimas guías de práctica clínica de la sociedad española de Cardiología para el tratamiento de la dislipemia (2). La evidencia actual pone de manifiesto que la clave para reducir la aterogénesis es la disminución del LDL y en menor medida a otras apolipoproteínas (apo) B (86). Varios ensayos clínicos han demostrado que añadir ezetimiba o los nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) al tratamiento estándar con estatinas produce reducciones adicionales del riesgo cardiovascular aterosclerótico que se relaciona además con una disminución del LDL (87). Estos ensayos, así mismo indicaron la seguridad de una reducción significativa sin efecto de “curva en J” (88)(89). En la figura 2 se detalla el algoritmo propuesto y los niveles de porcentaje de reducción del LDL en función del tratamiento hipolipemiente empleado de acuerdo con las guías de práctica clínica de dislipemia de la sociedad europea de Cardiología. Se ha podido demostrar que la concentración de LDL y apoB ricas en colesterol juegan un papel muy importante y directo en la formación de la placa de aterosclerosis y los consiguientes eventos cardiovasculares.

En la guía anteriormente mencionada, se propusieron nuevos objetivos de LDL y una estratificación del riesgo cardiovascular con especial interés en los pacientes de riesgo alto y muy alto (2).

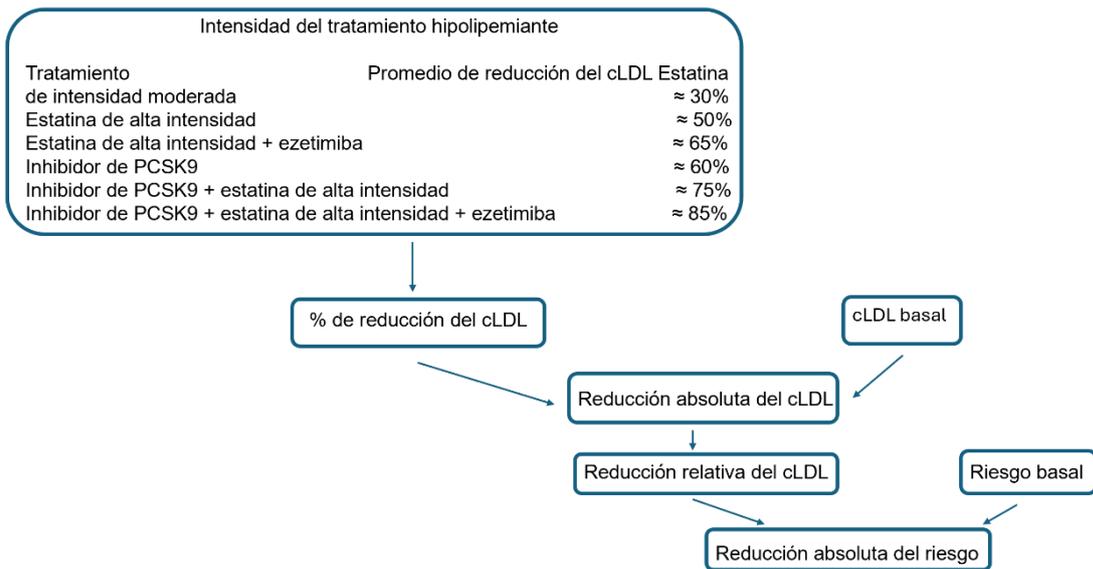


Figura 2: Algoritmo propuesto y niveles de porcentaje de reducción en función del tratamiento hipolipemiante de acuerdo con las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de tratamiento de dislipemia(2). cLDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.

Dislipemia y diabetes: Las personas con DM pueden presentar diversas formas de dislipemia. Dada la carga adicional de riesgo cardiovascular asociada con la hiperglucemia y la hiperlipidemia, resulta crucial abordar de manera estricta las anomalías en el metabolismo de los lípidos como parte integral del manejo global de la diabetes. El patrón más frecuente de dislipemia comprende la hipertrigliceridemia y las concentraciones bajas de colesterol HDL. Es importante destacar que la DM en sí no eleva las concentraciones de LDL. Sin embargo, las partículas pequeñas y densas de LDL presentes en individuos con DM2 son más propensas a la glucosilación y susceptibles a la oxidación, lo que las hace más aterogénicas. La mayoría de los estudios sobre el tratamiento de la dislipemia se han realizado en personas con DM2, dado que este grupo de pacientes presenta una mayor prevalencia de dislipemia. Los ensayos que incorporaron intervenciones han demostrado que la reducción del LDL colesterol mediante estatinas produce efectos beneficiosos similares en poblaciones diabéticas y no diabéticas.

Estudios prospectivos a gran escala sobre intervenciones primarias y secundarias para enfermedad coronaria han incluido a individuos con DM2, y los análisis de subgrupos han revelado de manera consistente que la disminución del LDL reduce los eventos cardiovasculares y la morbilidad en personas con DM. No existen ensayos prospectivos que se hayan centrado en responder a preguntas similares en personas con DM tipo 1. Dado que la frecuencia de enfermedad cardiovascular es baja en niños y adultos jóvenes con diabetes, la evaluación del riesgo cardiovascular debe incorporarse a las pautas que se detallan más adelante (2)(19).

Siguiendo las pautas proporcionadas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), se debe aconsejar a todos los pacientes con diabetes modificaciones en el estilo de vida, que incluyan cambios en la dieta, pérdida de peso y aumento de la actividad física. En aquellos pacientes con diabetes que presenten concentraciones elevadas de triglicéridos >150 mg/100 mL) o niveles reducidos de HDL <40 mg/100 mL en varones y <50 mg/100mL en mujeres, se debe hacer hincapié en las modificaciones en el estilo de vida y en mejorar el control glucémico. Cuando los triglicéridos persisten en >500 mg/100 mL, el tratamiento con aceite de pescado y fibratos puede disminuir el riesgo de pancreatitis. En cuanto a la adición de tratamiento farmacológico, la ADA recomienda:

- 1) que todos los pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica reciban tratamiento con estatinas de alta intensidad;
- 2) en pacientes de 40 a 75 años, se debe considerar el uso de estatinas de intensidad moderada (sin factores de riesgo adicionales) o de alta intensidad (con factores de riesgo adicionales);
- 3) en pacientes menores de 40 años con factores de riesgo adicionales, se debe considerar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada.

Las recomendaciones de la ADA para personas con diabetes mayores de 75 años son similares a las de aquellos de 40-75 años. No se recomienda el tratamiento combinado con una estatina y un fibrato o niacina, excepto en el caso de una estatina y ezetimiba, así como una estatina en pacientes con síndrome

coronario agudo reciente. La elección de una estatina y su dosis debe individualizarse en función de la respuesta y los efectos secundarios. Si el colesterol LDL persiste en > 70 mg/100 mL en un individuo con diabetes y enfermedad cardiovascular en tratamiento con una estatina, se debe considerar la adición de ezetimiba o de un inhibidor de PCSK9. El uso de estatinas está asociado con un aumento leve del riesgo de desarrollar DM2. El mayor riesgo se observa en individuos con otros factores de riesgo para DM2. Sin embargo, los beneficios cardiovasculares de las estatinas superan este riesgo ligeramente mayor de desarrollar diabetes (2)(90).

1.3.2. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA), definida clásicamente como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg y recientemente definida como una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 80 mmHg, es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares y la principal causa de años de vida ajustados por discapacidad en el mundo. La hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca están íntimamente relacionadas. La insuficiencia cardíaca es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. A nivel global, se estimaron 64,3 millones de casos prevalentes de insuficiencia cardíaca en 2017. En Estados Unidos, aproximadamente 1 millón de personas son hospitalizadas cada año debido a la insuficiencia cardíaca. La mortalidad en la insuficiencia cardíaca sigue siendo alta, entre el 20% y el 40% (91).

El diagnóstico y tratamiento de la HTA son fundamentales para reducir la morbimortalidad relacionada. El cribado de la HTA en la población adulta está justificado debido a su alta prevalencia y su papel en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (1).

La HTA esencial, de base poligénica, representa aproximadamente el 90-95% de los casos, mientras que la HTA secundaria, con una causa corregible, se detecta en un 5-10% de los pacientes hipertensos. Factores genéticos, ambientales y adquiridos, como el

sobrepeso, la obesidad, el sedentarismo, la dieta rica en sal y la ingesta de alcohol, contribuyen al desarrollo de HTA esencial. Las causas secundarias incluyen enfermedad renal, enfermedad renovascular, hiperaldosteronismo, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, entre otros. La medición de la presión arterial debe realizarse de forma sistemática en personas que entran en contacto con el sistema sanitario. La mayoría de los pacientes con HTA requieren tratamiento farmacológico junto con modificaciones en el estilo de vida. Las guías europeas ESC/ESH 2018 mantienen como primera línea de tratamiento cinco tipos de fármacos: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2), betabloqueantes, calcioantagonistas y diuréticos, siendo preferidos los tiazídicos y similares. La eficacia de estos grupos de fármacos para reducir la presión arterial (PA) y la morbimortalidad asociada a la HTA está respaldada por múltiples ensayos clínicos y metaanálisis. La elección del fármaco inicial se individualizará según las indicaciones, precauciones y contraindicaciones específicas, aunque la combinación de fármacos se considera esencial en la mayoría de los casos para lograr un control adecuado de la PA. El tratamiento combinado, incluso desde el inicio, se muestra más eficaz y seguro para alcanzar los objetivos de control, especialmente con el objetivo actual de PA < 130/80 mmHg para una proporción significativa de pacientes (92)(93).

Diagnosticar y tratar adecuadamente la HTA es fundamental para la salud, ya que un control efectivo disminuye la morbimortalidad asociada. La hipertensión puede acelerar el desarrollo de otras complicaciones asociadas a DM, especialmente enfermedad cardiovascular, nefropatía y retinopatía. Se recomienda la medición de la PA en cada visita clínica. Para mantener la PA por debajo de 140/80 mm Hg, el enfoque inicial del tratamiento comienza por modificaciones en el estilo de vida, promoviendo la pérdida de peso, la actividad física, la gestión del estrés y la restricción de la ingesta de sodio. Es importante destacar que la presión arterial ideal puede variar según el individuo, y en

ciertos casos, como en personas jóvenes o con un riesgo cardiovascular elevado, el objetivo puede ser mantener la presión por debajo de 130/80 mm Hg (1).

Dado que a menudo se requiere más de un medicamento para alcanzar los objetivos deseados, la ADA recomienda que todos los pacientes con diabetes e hipertensión inicien el tratamiento con un IECA o un ARA2. Posteriormente, se pueden agregar otros medicamentos al régimen, como betabloqueantes, diuréticos tiazídicos y antagonistas de los canales de calcio, para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Aunque los IECA y los ARA2 pueden tener efectos comparables en la mayoría de los pacientes con diabetes y nefropatía, no se recomienda su combinación. Es esencial realizar una monitorización regular de los niveles de potasio y la función renal durante el tratamiento (94).

Debido a la alta prevalencia de aterosclerosis en personas con DM2, se debe considerar la posibilidad de hipertensión renovascular cuando la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento inicial (93). Recientemente, en el año 2024 se ha publicado un metaanálisis que analiza el papel de la hipertensión arterial y el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca (95). Aunque la hipertensión arterial es un factor de riesgo establecido para la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, los datos sobre la presión arterial en relación con el riesgo de insuficiencia cardíaca no se han establecido previamente. En este metaanálisis de 47 estudios de cohortes, se observó un aumento del 71% en el RR de insuficiencia cardíaca para las personas con hipertensión en comparación con aquellas sin hipertensión, y un aumento del 28% y del 12% en el RR de insuficiencia cardíaca por cada incremento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica y por cada incremento de 10 mmHg en la presión arterial diastólica, respectivamente. Estos hallazgos proporcionan una fuerte evidencia de que la hipertensión y la presión arterial sistólica y diastólica elevadas aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca. Estos hallazgos respaldan intervenciones dirigidas a reducir el nivel de presión arterial en la población en general (95).

Es por tanto que una prevención y un control de la HTA, en todos los pacientes y sobre todo en pacientes diabéticos que ya de por sí tienen un riesgo aumento de insuficiencia cardiaca, es un factor clave en el control y prevención tanto de la insuficiencia cardiaca como del resto de las enfermedades cardiovasculares.

1.3.3. Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, cada vez más común en nuestra sociedad, causada por una acumulación anormal de grasa. Se define por un exceso de masa grasa que supera el 25% en hombres y el 33% en mujeres. El Índice de Masa Corporal (IMC) se usa ampliamente para diagnosticar, clasificar y monitorizar la obesidad, y se recomienda su medición al menos una vez al año para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento. Aunque los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) siguen siendo recomendados para la clasificación diagnóstica, el IMC no distingue entre grasa y masa magra, y puede ser menos preciso en personas de baja estatura, edad avanzada, alta musculatura o retención de líquidos. Para evaluar la grasa abdominal y perivisceral, se utiliza el perímetro de cintura, medido en posición de pie en el punto medio entre el borde inferior de las costillas y la cadera, en un plano paralelo al suelo. Sin embargo, este método puede no ser útil en personas con IMC superior a 35 kg/m² (96)(97).

Tabla 3. Clasificación de la OMS de la obesidad según el IMC.

Normopeso	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III (mórbida)
18,5-24,9	25-29,9	30-34,9	35-39,9	>40

IMC: peso (kg)/talla (m²)

OMS: Organización mundial de la salud. IMC: Índice de masa corporal. Kg: Kilogramo.

M²: Metro cuadrado.

La OMS ha definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI por la prevalencia adquirida a lo largo de las últimas décadas, así como por su impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario. En Europa los porcentajes de obesidad se han visto incrementados, llegando a duplicarse en los últimos años. Los datos de prevalencia de obesidad sitúan a España en una posición intermedia (28,2%) entre los países del norte de Europa, con las tasas más bajas, y EE. UU. y los países del este europeo, que presentan en la actualidad las más elevadas. Se ha observado un impacto de la obesidad en el incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La incidencia de DM2 en España es de 8/1000 personas/año y su prevalencia alcanza al 13,8% de la población mayor de 18 años (Estudio Di@bet.es) (98). Aproximadamente en un 90% de los pacientes con DM2, esta es atribuible al exceso de peso. Sin embargo, existe poca información disponible y actualizada en referencia a la relación entre el peso corporal y la prevalencia de DM2 en nuestro medio (97).

En un estudio español acerca de la prevalencia de la DM 2 en pacientes con sobrepeso u obesidad se evidenciaron los siguientes hallazgos: La prevalencia de DM2 en sobrepeso u obesidad fue del 23,6%, en los pacientes con sobrepeso del 17,8% y en los obesos del 34,8%. En función del sexo, la DM2 se constató en el 20,2% de los varones y en el 16,4% de las mujeres. Globalmente, la media (DE) de factores de riesgo asociados a DM2 fue de 4,4 (0,8), destacando dislipidemia (92,6%), hipertensión (73,7%) y sedentarismo (62,5%). El 37,8% presentó complicaciones vasculares de su DM2. El 43,1% se consideró bien controlado metabólicamente (hemoglobina glucosilada < 7%) (99).

Por tanto, la relación entre la DM y la obesidad es bien conocida, probablemente porque la sinergia que existe entre las dos enfermedades hace que se retroalimenten entre sí. El tratamiento de ambas debe ir de la mano. Recientemente se ha aprobado el uso de diferentes fármacos para el tratamiento de la obesidad que contribuyen a mejorar el control de la DM2 favoreciendo la pérdida ponderal. Así mismo, existen fármacos para

el tratamiento de la DM2 que tienen efecto beneficioso sobre el peso como los ISGLT-2 y los análogos de GLP1 (100)(101).

Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 y obesidad: Inducen una pérdida renal de aproximadamente 75 gramos de glucosa lo que equivale a unas 300 kcal, favoreciendo un balance energético negativo. Se ha descrito una pérdida ponderal entre 2,2 y 3,6 kg respecto al peso inicial del individuo. Pueden emplearse en cualquier estadio de la DM2, en combinación con la mayoría de los fármacos antidiabéticos, e incluso pueden preservar la función beta del páncreas (47).

Análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y obesidad: Estos fármacos potencian la secreción de insulina mediada por glucosa, estimulan de secreción de insulina por las células beta, suprimen la de glucagón por las células alfa pancreáticas y enlentecen el vaciado gástrico. Los arGLP-1 producen saciedad, disminución del apetito y de la ingesta alimentaria y actúan en el sistema nervioso central, lo que lleva a una pérdida ponderal entre 0,9 y 5,3 kg. También presentan efecto sobre el gasto energético y la termogénesis (49).

Perspectiva futura: Recientemente se publican los resultados del estudio SURMOUNT-1. Se trata de un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego y fase 3 en el que se aleatorizaron más de 2500 pacientes obesos a recibir tirzepatida, péptido inyectable que se administra de forma subcutánea una vez a la semana (aprobado por la FDA para la diabetes tipo 2) diseñado a partir de la secuencia nativa del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), con actividad agonista en los receptores GIP y GLP-1 (péptido similar al glucagón de acción prolongada) vs placebo. En este ensayo, Se evaluó la eficacia y seguridad de tirzepatida en adultos con obesidad. Se objetivó que los adultos con obesidad tenían reducciones medias de peso del 19,5% y 20,9% con dosis de 10 mg y 15 mg de tirzepatida, respectivamente, en comparación con una reducción de peso del 3,1% con placebo. La reducción de peso observada como consecuencia de la

administración de este fármaco es especialmente significativa, en comparación con los hallazgos observados en otros ensayos clínicos de fase III. Se convierte por tanto este nuevo fármaco en un elemento prometedor en el tratamiento de la obesidad (102).

1.4. Estimación del riesgo cardiovascular global y sistemas de cálculo.

Concepto de Riesgo Cardiovascular

Hace años se pensaba que el RCV de los PDM era similar al de los pacientes que habían sufrido un IAM. Sobre todo, debido a la publicación de un estudio en el 1998, en el que se sugería que los pacientes diabéticos sin infarto de miocardio previo tienen un riesgo tan alto de infarto de miocardio como los pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo. Dicho estudio proporcionaba, por tanto, una justificación para tratar los factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tan agresivamente como en pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo. En los últimos años, debido a la introducción de nuevas líneas de tratamiento que han demostrado beneficio cardiovascular, se ha producido un cambio en el paradigma de manejo del paciente con diabetes mellitus y sus objetivos terapéuticos, centrados en el control del RCV (103).

1.4.1. Riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos

Calcular el RCV basal es primordial para la toma de decisiones terapéuticas, como el inicio de tratamiento hipolipemiante y estimación de los objetivos terapéuticos. El RCV absoluto se define como la probabilidad de que ocurra un episodio cardiovascular en un período definido, basándose en los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) del paciente en un grupo poblacional específico. No existe un sistema universal para calcular el RCV. En lo que se refiere a los pacientes no DM, las guías europeas sugieren el uso del sistema SCORE para evaluar el RCV en prevención primaria. En España, se han empleado tres sistemas de cálculo del RCV: un sistema cualitativo-ordinal de la Guía Europea de

Hipertensión, y dos cuantitativos, el REGICOR y el SCORE. El sistema REGICOR, derivado de una muestra poblacional de Girona, es cuantitativo y evalúa tanto el riesgo coronario fatal como no fatal. El SCORE, también cuantitativo, calcula el riesgo de muerte cardiovascular por causa aterosclerótica en 10 años. La Guía Europea de Hipertensión utiliza un sistema cualitativo que categoriza el riesgo como bajo, moderado, alto o muy alto(2)(93). En la guía europea de Cardiología del año 2019 se plasma una estratificación de riesgo en 4 categorías, tal y como se detalla en la tabla 4.

Tabla 4: Niveles de riesgo cardiovascular de acuerdo con las guías de práctica clínica de la sociedad europea de Cardiología de dislipemia del año 2019 (2).

Riesgo muy alto	Sujetos con alguno de los siguientes parámetros: ECVAS clínica o documentada por imagen de manera inequívoca. La ECVAS clínica documentada incluye SCA previo (IM o angina inestable), angina estable, revascularización coronaria (ICP, CABG y otros procedimientos de revascularización arterial), ictus y EAP. La ECVAS documentada inequívocamente por imagen incluye los hallazgos cuyo valor predictivo de eventos clínicos está establecido, como la presencia de placa significativa en la angiografía coronaria o la TC (enfermedad coronaria multivaso de 2 arterias epicárdicas mayores con estenosis > 50%) o ecografía carotídea DM con daño en órganos diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía) o al menos 3 factores de riesgo mayores o DM1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años) ERC grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²) Estimación SCORE > o igual 10% HF con ECVAS u otro factor de riesgo mayor
Alto	Sujetos con: Factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), cLDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) o PA > o igual 180/110 mmHg Pacientes con HF sin otros factores de riesgo mayores Pacientes con DM sin daño en órganos diana, DM de duración > o igual 10 años u otro factor de riesgo adicional ERC moderada (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m ²) Estimación SCORE > o igual 5% y < 10%
Moderado	Pacientes jóvenes (DM1 < 35 años; DM2 < 50 años) con DM de duración < 10 años, sin otros factores de riesgo. Estimación SCORE > o igual 1% y < 5%
Bajo	Estimación SCORE < 1%

ECVAS: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. SCA: Síndrome coronario agudo. IM: Infarto de miocardio. ICP: Intervencionismo coronario percutáneo. CABG: Cirugía de revascularización coronaria. EAP: Enfermedad arterial periférica. TC: Tomografía computarizada. DM: Diabetes mellitus. DM1: Diabetes mellitus tipo 1. ERC: Enfermedad renal crónica. SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation. TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado. mL: mililitro. min: minuto. m²: metro cuadrado. HF: Hipercolesterolemia familiar. mmol: milimoles. L: litro. mg: miligramos. dL: decilitro. cLDL: colesterol unido proteínas de baja densidad. PA: Presión arterial. mmHg: milímetros de mercurio. DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Dentro del proyecto SCORE, se ha lanzado una actualización denominada SCORE2, poniéndose de manifiesto en las guías de prevención cardiovascular de la ESC del año 2021. Esta actualización calcula no solo el riesgo de mortalidad cardiovascular, sino también el de desarrollar un evento. Basándose en 45 cohortes de 43 países, incluyendo a más de 677000 personas y más de 30000 eventos cardiovasculares, las variables predictoras incluyen sexo, edad, tabaquismo (dicotómico), presión arterial sistólica (PAS), y colesterol no HDL. La diabetes mellitus no se incluye, ya que se considera "a priori" una condición de alto riesgo. La ecuación de riesgo está modulada por la

incidencia de eventos cardiovasculares de cada país, resultando en cuatro categorías de riesgo: bajo, moderado, alto y muy alto. Estos valores son aplicables hasta los 70 años y se han desarrollado tablas específicas para personas mayores hasta los 89 años (SCORE2-OP). En la tabla 5 se detallan las categorías de riesgo cardiovascular de las personas aparentemente sanas para su edad según el sistema SCORE-2 y SCORE2-OP (5) (104).

Tabla 5: Categorías de riesgo cardiovascular de las personas aparentemente sanas para su edad según el sistema SCORE-2 y SCORE2-OP.

	< 50 años	50-69 años	≥70 años
Riesgo de enfermedad cardiovascular de bajo a moderado: por norma general no se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo	<2,5%	<5%	<7%
Riesgo de enfermedad cardiovascular alto: se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo	2,5-<7,5%	5-10%	7,5<15%
Riesgo de enfermedad cardiovascular muy alto: por norma general, se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo	≥7,5%	≥10%	≥15%

SCORE2: Systematic Coronary Risk Estimation 2. SCORE2-OP: Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.

Por último, en la tabla 6, se muestra la comparación entre la estratificación de riesgo cardiovascular según las guías de la ESC de práctica clínica de dislipemia del año 2019 y las guías ESC de práctica clínica de prevención cardiovascular del año 2021 (5) (104).

Tabla 6. Comparación entre la estratificación de riesgo cardiovascular del paciente no diabético según las guías ESC del año 2019 de dislipemia y 2021 de prevención cardiovascular.

	Guías ESC dislipemia 2019	Guías prevención CV ESC 2021
Riesgo CV muy alto	ECVA documentada ERC grave (TFGe <30 mL/min/1.73m ²) Puntuación SCORE > o igual 10% HF con ECVA u otro factor de riesgo importante.	ECVA documentada TFGe <45 mL/min/1.73 m ² independientemente de la albuminuria TFGe de 45 a 59 mL/min/1.73 m ² y CAC de 30 a 300 mg/g) CAC >300 mg/g Enfermedad microvascular en ≥3 territorios ERC sin diabetes ni ECVA: TFGe <30 mL/min/1.73 m ² o TFGe de 30 a 44 mL/min/1.73 m ² y CAC >30 mg/g. Personas aparentemente sanas, pero con SCORE2: <50 años ≥7.5%; 50-69 años ≥10%. Personas aparentemente sanas, pero con SCORE2-OP: ≥70 años >15%
Riesgo CV alto	Factores de riesgo significativamente elevados (CT >310 mg/dL, LDL-C >190 mg/dL o presión arterial ≥180/110 mmHg). Pacientes con HF sin otros factores de riesgo importantes. ERC moderada (TFGe de 30 a 59 mL/min/1.73 m ²). Puntuación SCORE ≥5% y <10%.	ERC sin diabetes ni ECVA: TFGe de 30 a 44 mL/min/1.73 m ² y CAC inferior a 30 mg/g TFGe de 45 a 59 mL/min/1.73 m ² y CAC entre 30 y 300 mg/g TFGe igual o superior a 60 mL/min/1.73 m ² y CAC superior a 300 mg/g. HF asociado con niveles de colesterol significativamente elevados. Personas aparentemente sanas, pero con SCORE2: <50 años con una puntuación entre 2.5 y 7.5%; 50-69 años con una puntuación entre 5 y 10%. Personas aparentemente sanas, pero con SCORE2-OP: 270 años con una puntuación entre 7.5 y 15%.
Riesgo CV moderado	Puntuación SCORE ≥1% y <5%.	ERC sin diabetes ni ECVA: TFGe > 60 mL/min/1.73 m ² y CAC entre 30 y 300 mg/g.
Riesgo CV bajo	Puntuación SCORE <1%	Personas aparentemente sanas, pero con SCORE2: <50 años con menos del 2.5%; 50-69 años con menos del 5%. Personas aparentemente sanas, pero con SCORE2-OP: ≥70 años con menos del 7.5%.

ECVA: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. DM: Diabetes Mellitus. TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado; CAC: Cociente Albúmina/Creatinina en orina; HF: Hipercolesterolemia familiar.

1.4.2. Riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos

Estas novedades también se aplican de una manera muy similar a los pacientes DM y han sido plasmadas en diferentes guías de práctica clínica (2) (3) (22). Específicamente en las guías europeas del año 2019, se introduce el concepto del RCV, realizándose una clasificación de los pacientes diabéticos en tres categorías: riesgo moderado, alto y muy alto (3), tal y como se ve reflejado en la tabla 7. Los pacientes diabéticos de alto/muy alto RCV deberían tener incluidos dentro de su tratamiento farmacológico (salvo contraindicación formal) fármacos que han demostrado un claro beneficio cardiovascular, entre ellos, las estatinas de alta potencia, los inhibidores del enzima conversor de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina 2; los iSGLT2 y/o los arGLP1 (3)(22).

Años más tarde, en las guías de práctica clínica más reciente de DM de la ESC publicadas en el 2023, posteriores a la realización de este estudio, se publica una nueva herramienta de cara a evaluar el riesgo cardiovascular del paciente diabético: el SCORE2-diabetes. En pacientes mayores de 40 años con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o daño orgánico terminal grave, se recomienda estimar el riesgo cardiovascular a 10 años utilizando el algoritmo SCORE2-Diabetes. En estas guías se realiza también un ligero cambio en la estratificación de los pacientes con DM, dividiendo su riesgo cardiovascular en 4 categorías: muy alto riesgo, alto riesgo, moderado riesgo y añaden el bajo riesgo. Esta clasificación se puede ver con detalle en la tabla 8.

Tal y como se venía proponiendo en las guías del año 2019 y que posteriormente se confirma en las guías del año 2023 se propone un abordaje en relación con la prevención y al tratamiento en base al RCV y tiene dos esferas fundamentales: la esfera cardiorrenal y la ECV aterosclerótica. En cuanto a la esfera cardiorrenal cobran especial importancia los nuevos tratamientos previamente mencionados, sobre todo los iSGLT2. En cuanto a la ECV aterosclerótica cobran especial importancia los arGLP1, así como un estricto control de la dislipemia (3)(101).

Por tanto, se debe realizar una evaluación del riesgo cardiovascular global de nuestros pacientes, tanto no diabéticos como diabéticos y no únicamente centrarnos en un factor de riesgo o una comorbilidad de manera individual.

Tabla 7: Niveles de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos de acuerdo con las guías europeas de práctica clínica de DM del año 2019 (3).

Riesgo muy alto	Pacientes con DM y ECV establecida. - Daño de un órgano diana ^a . - 3 o más factores de riesgo mayores ^b . - DM1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años).
Riesgo alto.	Pacientes con DM de duración > o igual a 10 años sin daño de un órgano diana y con cualquier otro factor de riesgo adicional.
Riesgo moderado.	Pacientes jóvenes (edad < 35 años en DM 1 y < 50 años en DM2) con una duración de la DM < 10 años sin otros factores de riesgo.

^a Proteinuria, disfunción renal definida como TFGe < 30 ml/min/1,73 m². hipertrofia del ventrículo izquierdo o retinopatía.

^b Edad, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad.

DM: Diabetes mellitus. ECV: Enfermedad cardiovascular. DM1: Diabetes mellitus tipo 1. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. mL: mililitro. Min: minuto. M2: metro cuadrado.

Tabla 8: Niveles de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos de acuerdo con las guías europeas de práctica clínica de DM del año 2023 (101).

Riesgo muy alto	Pacientes con DM 2 y: - Daño de un órgano diana ^a . - ECV establecida. - Estimación de ECV > 20% mediante SCORE2-Diabetes.
Riesgo alto.	Pacientes con DM 2 que no cumplen criterios de muy al riesgo y estimación de ECV > 10% y < 20% mediante SCORE2-Diabetes.
Riesgo moderado.	Pacientes con DM 2 que no cumplen criterios de muy al riesgo y estimación de ECV > 5% y < 10% mediante SCORE2-Diabetes.
Riesgo bajo.	Pacientes con DM 2 que no cumplen criterios de muy al riesgo y estimación de ECV < 5% mediante SCORE2-Diabetes.

^a Proteinuria, disfunción renal definida como TFGe < 45 ml/min/1,73 m², TFGe 45-50 mL/min/m² y microalbuminuria o proteinuria o presencia de enfermedad microvascular en al menos tres zonas diferentes.

DM: Diabetes mellitus. ECV: Enfermedad cardiovascular. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. mL: mililitro. Min: minuto. M2: metro cuadrado.

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis de trabajo

Debido a una incidencia de DM en aumento (6) cada vez es mayor el número de PDM atendidos en los servicios de Cardiología. El tiempo de ingreso hospitalario puede suponer una oportunidad para mejorar el RCV y detectar nuevos casos de DM. Sin embargo, el manejo por parte del cardiólogo en la optimización del tratamiento de la DM en base a las últimas recomendaciones se ha visto que es al menos mejorable (52)(53)(54). Nuestra hipótesis es que el control de riesgo cardiovascular del paciente diabético ingresado en Cardiología es subóptimo, diferenciado del paciente no diabético, y susceptible de mejora.

2.2. Objetivo primario

Evaluar el manejo del RCV prehospitalario e intrahospitalario de PDM hospitalizados en servicios públicos de Cardiología del Principado de Asturias.

2.3. Objetivos secundarios

- Evaluar la implicación en el diagnóstico de DM no conocida en pacientes ingresados en Cardiología.
- Comparación del RCV y motivo de ingreso del paciente diabético y no diabético hospitalizado en los servicios de Cardiología.
- Comparación del manejo durante el ingreso hospitalario de los PDM y no DM de muy alto riesgo cardiovascular.
- Análisis de la probabilidad de intensificación del tratamiento hipolipemiante del paciente muy alto RCV durante el ingreso hospitalario.
- Análisis de las modificaciones en el grado de control del RCV extrahospitalario a 12 meses de seguimiento.

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, multicéntrico, de cohortes retrospectivo, de pacientes ingresados en los servicios de Cardiología de 5 hospitales del Principado de Asturias en el periodo comprendido entre el 1 de febrero de 2019 y el 30 de abril de 2019.

3.2. Población de estudio

Los datos pertenecen a 5 hospitales que atienden una población de 901339 personas (88,4% de la comunidad autónoma de Asturias).

3.3. Criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron únicamente los pacientes cuyo ingreso fue de al menos 4 días para evitar ingresos programados que impidieran una adecuada evaluación del RCV. Se excluyeron aquellos hospitales de primer nivel que no cuentan con un servicio/sección de cardiología independiente. Los hospitales estudiados fueron el Hospital Universitario Central de Asturias, el Hospital Universitario Cabueñes de Gijón, el Hospital Universitario San Agustín de Avilés, el Hospital Valle del Nalón y el Hospital Álvarez Buylla de Mieres.

3.4. Tamaño de la muestra

Cumplían criterios de inclusión 1200 pacientes, pero se excluyeron 73 pacientes por datos erróneos o incompletos y 54 pacientes por tratarse de un ingreso programado/no urgente, y así la muestra final de estudio fue de 1073 pacientes, tal y como se muestra en la figura 3.

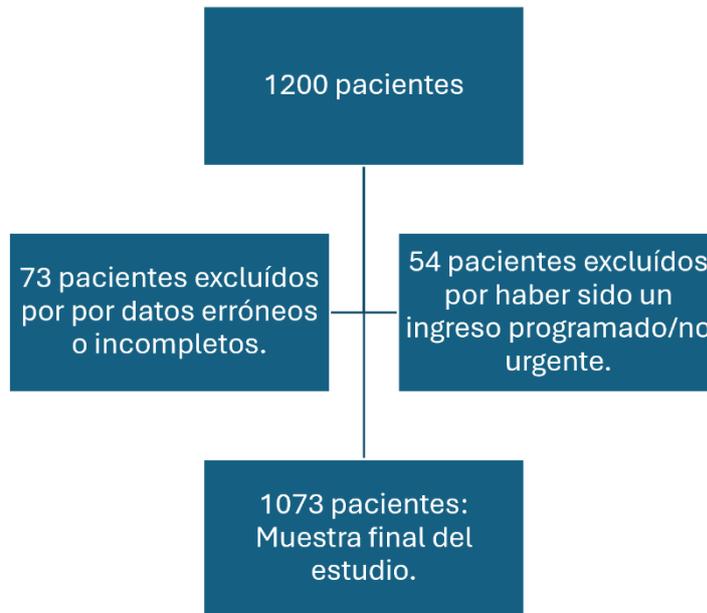


Figura 3. Diagrama de flujo indicando los pacientes seleccionados inicialmente y los motivos de exclusión con la muestra final de los pacientes.

3.5. Estratificación del riesgo cardiovascular

Para estratificar el riesgo cardiovascular (RCV), se utilizaron las guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de Dislipemia (2) y de DM del año 2019 (3) y la guía del año 2021 sobre prevención del RCV (5). Se describe en estos documentos el término de riesgo cardiovascular total, refiriéndose a la probabilidad de que una persona sufra un evento cardiovascular aterosclerótico en un tiempo definido. De acuerdo con esto, las guías dividen el RCV de los pacientes en muy alto riesgo, alto riesgo, moderado y bajo. Sin embargo, las definiciones de RCV no son plenamente concordantes entre las diferentes guías, ya que por ejemplo en PDM no existe el RCV bajo. Por ello hemos redefinido el RCV de toda la población del estudio tal como definimos a continuación. Esta clasificación se realiza sin tener en cuenta los hallazgos del ingreso hospitalario, sería así el RCV basal o prehospitalario del paciente.

Basándonos en esta clasificación, se definió de **muy alto riesgo cardiovascular** a los pacientes que presentaban ECV previa (cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad vascular periférica o enfermedad renal crónica definida como un TFGe < 30 mL/minuto/1,73 m²) o eran PDM con al menos 3 factores de riesgo mayores (edad, HTA, dislipemia, tabaquismo u obesidad).

En la categoría de **alto riesgo cardiovascular**, se incluyeron al resto de PDM que no cumplían características de muy alto riesgo. No se estratificó a los pacientes diabéticos en bajo/moderado riesgo, sobre todo porque no se disponía del dato de la duración de la diabetes.

En cuanto a los pacientes no diabéticos de **alto riesgo cardiovascular**, se incluyeron a los pacientes no cumplían características de muy alto riesgo cardiovascular y pacientes con LDL mayor de 190 mg/dL o con un TFGe entre 30 y 59 mL/minuto/1,73 m².

Para el resto de los pacientes no diabéticos, que no cumplían ninguna de estas características se les aplicó el nuevo score SCORE-2 y SCORE2-OP establecido en las últimas guías de práctica clínica de prevención cardiovascular de la sociedad europea de Cardiología del año 2021(5).

A los pacientes menores de 70 años se les aplicó el SCORE2, si el resultado era de menos del 5% se clasificaron como **bajo/moderado riesgo**, entre el 5 y el 10% **alto riesgo** y mayor o igual al 10% **muy alto riesgo cardiovascular**.

En cuanto a los pacientes con una edad mayor o igual a 70 años, sin criterios de muy alto riesgo cardiovascular ni criterios de alto riesgo cardiovascular, se les aplicó el SCORE2-OP. Se definieron como de **bajo/moderado** riesgo si dicho score tenía un resultado de menos del 7,5%, de **alto riesgo** con un score entre 7,5 y 15% y de **muy alto riesgo cardiovascular** con un score superior o igual al 15 % (105).

Al alta hospitalaria se procedió a reevaluar el RCV, pero éste solo se vio modificado respecto al basal en aquellos pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo o con

un nuevo diagnóstico de DM2 de muy alto riesgo cardiovascular que no estaban en esta categoría previamente. El método de estratificación se detalla en la figura 4.

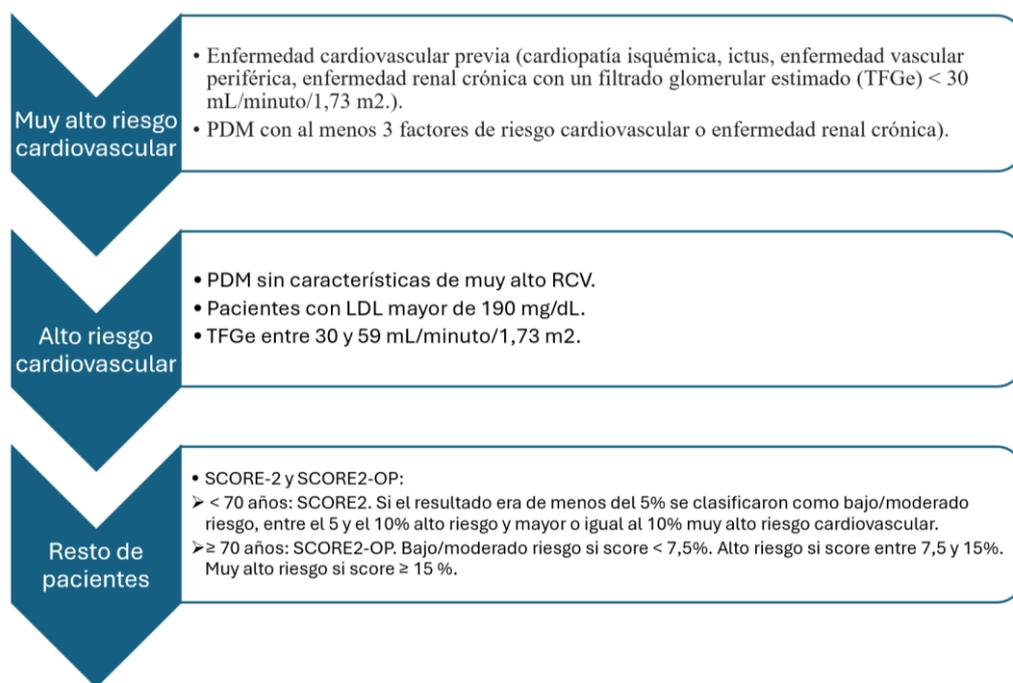


Figura 4: Diagrama de flujo que muestra la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes en el estudio. TFGe: Filtrado glomerular estimado. LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. mg: miligramos. dL: decilitro. mL: mililitro. M2: metro cuadrado. SCORE-2: Systematic Coronary Risk Estimation 2. SCORE2-OP: Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.

Se realizó un seguimiento dentro de los 12 meses de los pacientes del estudio tras el alta hospitalaria, analizando al menos una analítica y el tratamiento vigente en ese momento.

3.6. Variables del estudio

Del informe de alta hospitalaria se extrajeron de manera anónima las variables incluidas en el diseño del estudio, que son las siguientes:

- Características basales: edad, sexo, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, antecedentes de cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad vascular

periférica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca y el diagnóstico del ingreso: arritmias, insuficiencia cardíaca, miscelánea y síndrome coronario agudo.

- Variables en relación con el tratamiento, tanto previo como al alta: estatinas de alta potencia, antiagregación, IECAs o ARA2, iSGLT2, arGLP1, metformina o iDPP4.
- Variables analíticas: hemoglobina glicosilada, glucemia, LDL-C, HDL-C, colesterol total, colesterol no HDL, proteinuria.
- Intervencionismo coronario como coronariografía o angioplastia y una técnica de imagen, el ecocardiograma transtorácico.

Definición y clasificación de las variables:

- Variables cuantitativas continuas:
 - Edad: edad del participante en años al momento del alta.
 - LDL colesterol.
 - HDL colesterol.
 - Glucemia.
 - HbA1C.
 - Colesterol total.
 - Creatinina.
 - TFGe.
- Variables cualitativas binarias:
 - Sexo: participantes sexo masculino o femenino.

- Obesidad: definida como un índice de masa corporal por encima de 30 kg/m².
- Tabaquismo: Participantes fumadores, si o no.
- Hipertensión arterial: participantes hipertensos, sí o no.
- Diabetes mellitus: pacientes diabéticos (cualquier tipo), sí o no.
- Dislipemia: cualquier elevación fuera del rango normal en los lípidos, sí o no.
- Enfermedad vascular periférica: determinada por ateromatosis >50% en lechos vasculares periféricos o enfermedad vascular severa establecida, sí o no.
- Ictus previo: antecedente descrito de ictus (isquémico o hemorrágico) o accidente isquémico transitorio, sí o no.
- Cardiopatía isquémica: diagnóstico descrito de cardiopatía isquémica (Definida como infarto de miocardio, previo o angina inestable o angina estable o procedimiento de revascularización coronaria tanto percutánea como quirúrgica, sí o no.
- Enfermedad renal crónica: diagnóstico de enfermedad renal crónica previa, definida como un filtrado glomerular estimado de < 60 mL/min/m² o microalbuminuria > 30 ml/g, sí o no.
- Insuficiencia cardiaca: diagnóstico de insuficiencia cardiaca previa, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con estatinas de alta potencia: definido como la dosis de atorvastatina 40 y 80 mg y rosuvastatina 20 mg, sí o no.

- Tratamiento previo y al alta con estatinas no alta potencia: definido como tratamiento con estatinas que no fueran de la dosis de la variable previa, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con antiagregantes: definido como tratamiento con Acido acetil salicílico, Clopidogrel, Ticagrelor o Prasugrel, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con inhibidores del encima convertidor de angiotensina, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con antagonistas del receptor de angiotensina, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con análogos del receptor del péptido similar al glucagón, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con metformina, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con iPCSK9, sí o no.
- Tratamiento previo y al alta con ezetimiba, sí o no.
- Intensificación de tratamiento hipolipemiante: definido como el cambio de tratamiento de una estatina que no fuera de alta potencia a una estatina de alta potencia (atorvastatina de 40 u 80 mg o rosuvastatina de 20 mg), el aumento de dosis de estatina de alta potencia o la adición de ezetimiba.
- Coronariografía durante el ingreso, sí o no.

- Angioplastia coronaria durante el ingreso, sí o no.
- Ecocardiograma transtorácico durante el ingreso, sí o no.
- Hemoglobina glicosilada durante el ingreso, sí o no.
- Glucemia solicitada durante el ingreso, sí o no.
- Proteinuria solicitada durante el ingreso, sí o no.
- Creatinina solicitada durante el ingreso, sí o no.
- Variables cualitativas no binarias:
 - Diagnóstico principal al alta según constara en el informe de alta, 4 categorías: arritmias, insuficiencia cardiaca, síndrome coronario agudo, miscelánea (cualquier otro diagnóstico distinto a las otras tres variables previas).

3.7. Recogida de datos

Desde la Sociedad Asturiana de Cardiología se solicitó formalmente, previo acuerdo de confidencialidad, a la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias el listado de informes de alta hospitalaria de pacientes ingresados en los meses de febrero, marzo y abril del año 2019 en los servicios de cardiología de los distintos hospitales del Principado de Asturias. Se incluyeron datos de los siguientes hospitales: Hospital Universitario Central de Asturias, el Hospital Universitario Cabueñes de Gijón, el Hospital Universitario San Agustín de Avilés, el Hospital Valle del Nalón y el Hospital Álvarez Buylla de Mieres. Estos 5 hospitales atienden al 88,4% de la población asturiana. Se excluyeron datos de los pacientes de hospitales de menor tamaño, que no poseían sección/servicio propio de cardiología: Hospital de Jarrio, Hospital de Carmen y Severo Ochoa Cangas de Narcea y Hospital Grande Covián de Arriondas.

Se proporcionaron únicamente los informes de alta y de una manera totalmente anonimizada, en formato ‘txt’. Gracias a los datos obtenidos con estos informes de alta se elaboró una base de datos con las variables previamente detalladas. Todos los parámetros obtenidos en el presente estudio se extraen de lo descrito en los informes de alta hospitalaria.

3.8. Análisis estadístico de los datos

Mediante el programa informático "R", se realizó un análisis estadístico descriptivo de la población diabética y su comparación con la no diabética, un análisis del manejo del paciente diabético, así como una comparación del manejo en diferentes hospitales. La comparación entre los grupos se realizó a través de pruebas de chi-cuadrado o de Fisher para las variables categóricas y de pruebas de Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney para las variables numéricas. En el caso de p -valor $< 0,05$ (diferencia significativa entre grupos), se realizó una prueba post-hoc con corrección de Benjamini y Hochberg para ver entre qué grupos había diferencia significativa. Para los porcentajes de tratamientos antes y después del alta se empleó la prueba de McNemar para datos apareados. Para las variables cuantitativas en las que se comprobó que no seguían una distribución normal se realizó una prueba de Kruskal Wallis.

La asociación entre la variable dicotómica “intensificación del tratamiento hipolipemiente al alta” y las otras covariables de interés (edad, sexo, hipertensión, ECV pre, ERC pre, ingreso por SCA, si se determinó el valor de LDL-C, valor de LDL-C, tratamiento previo con estatinas y DM) se evaluó mediante el ajuste de modelos de regresión logística univariable y multivariable. Los resultados se presentan como Odds Ratio (OR), su intervalo de confianza del 95% y el p -valor.

En cuanto al análisis estadístico empleado para analizar el control a los 12 meses de seguimiento, la comparación entre los cuatro grupos se llevó a cabo mediante:

- La prueba de Kruskal Wallis en el caso de las variables numéricas (se decidió utilizar una prueba no paramétrica después de comprobar que las variables no siguen una distribución normal).
- La prueba Ji-Cuadrado de Pearson o, cuando las condiciones de aplicabilidad no se cumplieran, la prueba exacta de Fisher, en el caso de las variables categóricas.

En todos los casos, cuando resultó haber diferencia estadísticamente significativa entre alguno de los cuatro grupos considerados, se realizó un análisis post-hoc con corrección del p-valor según el método de Benjamini-Hochberg, con el objetivo de evaluar si, tras la corrección del p-valor, la diferencia significativa se mantiene y ver entre qué grupos hay diferencia.

3.9. Ética

El protocolo se ajustó a las guías éticas de la Declaración de Helsinki del año 1975 y fue aprobado por el comité local de Ética (Comité de Ética de la investigación de Principado de Asturias, Código2022.311). Al ser un estudio retrospectivo y al estar todos los datos completamente anonimizados se eximió de consentimiento informado. De igual manera, se aprobó por el Comité de Ética de la investigación del Principado de Asturias la investigación correspondiente al seguimiento a los 12 meses, código 2023.192.

4. Resultados

4.1. Descripción de la población de los pacientes hospitalizados en servicios de Cardiología del Principado de Asturias

Los datos pertenecen a 5 hospitales que atienden una población de 901339 personas, lo que supone un 88,4% de la comunidad autónoma de Asturias. La muestra final fue de 1073 pacientes con una edad media de 70,72 años, de los cuales un 35,08% de mujeres. El 29,91% del total de la muestra eran diabéticos, de los cuales el 75,07% eran ya de muy alto riesgo cardiovascular previo al ingreso hospitalario. En la tabla 9 se detallan las características basales de la muestra donde se observan diferencias evidentes entre población diabética y no diabética y también entre las 2 categorías de diabetes, muy alto riesgo cardiovascular y el resto de los pacientes diabéticos. Se describen, por tanto, las características basales en función de la presencia de DM y su RCV.

En lo que se refiere a la comparativa entre los PDM y no DM, se puede objetivar una diferencia estadísticamente significativa en la mayoría de las variables que representan los factores de riesgo cardiovascular (HTA, DL y obesidad), siendo más prevalentes en los pacientes diabéticos. Se objetiva de igual manera, también siendo estadísticamente significativa, una mayor prevalencia de la enfermedad cardiovascular en los PDM, con un mayor porcentaje de cardiopatía isquémica, ictus, EVP y ERC. En cuanto al motivo de ingreso, se objetiva sobre todo una mayor diferencia en cuanto a la insuficiencia cardiaca, siendo está más frecuente en los PDM.

En cuanto a la comparativa entre los PDM en función de su RCV, se objetiva una mayor presencia de factores de RCV en los pacientes de DM de muy alto RCV, así mismo, teniendo en cuenta que el haber tenido un evento CV clasifica al paciente en muy alto RCV, la presencia de estos se encuentra únicamente en los pacientes de muy alto RCV.

Tabla 9: Características basales de la muestra. Comparación entre los PDM y no DM y entre los pacientes DM no muy alto RCV y DM muy alto RCV.

	Muestra total (n=1073)	No DM (n=752)	DM totales (N=321)	P-valor	DM no muy alto RCV (n=80)	DM muy alto RCV (n=241)	P-valor
Edad	70,72 ±13,41	69,86±14,25	72,74±10,95	0,010	69,54±12,50	73,80±10,19	0,011
Sexo: Mujer	35,08% (374)	36,01% (269)	32,91% (105)	0,332	43,03% (34)	29,58% (71)	0,027
HTA	64,08% (687)	56,05% (421)	82,86% (266)	<0,001	75,00% (60)	85,47% (206)	0,031
DL	51,02% (547)	44,34% (333)	66,66% (214)	<0,001	42,50% (34)	74,68% (180)	<0,001
Obesidad	10,82% (115)	8,31% (62)	16,77% (53)	<0,001	15,19% (12)	17,30% (41)	0,664
Tabaquismo	53,82% (563)	53,18% (392)	55,34% (171)	0,524	37,97% (30)	61,30% (141)	<0,001
Cardiopatía isquémica	27,21% (292)	22,47% (169)	38,31% (123)	<0,001	0,00% (0)	51,03% (123)	<0,001
Ictus	9,13% (98)	7,58% (57)	12,77% (41)	0,007	0,00% (0)	17,01% (41)	<0,001
EVP	10,43% (112)	7,44% (56)	17,44% (56)	<0,001	0,00% (0)	23,23% (56)	<0,001
ERC	12,68% (136)	8,64% (65)	22,18% (71)	<0,001	0,00% (0)	29,58% (71)	<0,001
IC	19,01% (204)	15,15% (114)	28,03% (90)	0,045	12,5,75% (10)	33,19% (80)	0,312
Motivo de ingreso				<0,001			0,621
Arritmias	12,95% (139)	14,22% (107)	9,96% (32)		11,25% (9)	9,54% (23)	
IC	22,36% (240)	19,01% (143)	30,21% (97)		25,00% (20)	31,95% (77)	
Miscelánea	29,07% (312)	30,58% (230)	25,54% (82)		25,00% (20)	25,72% (62)	
Síndrome coronario agudo	35,60% (382)	36,17% (272)	34,26% (110)		38,75% (31)	32,78% (79)	

DM: Diabetes mellitus. RCV: Riesgo cardiovascular. HTA: Hipertensión arterial. DL: Dislipemia. EVP: Enfermedad vascular periférica. ERC: Enfermedad renal crónica. IC: Insuficiencia cardiaca.

En la tabla 10 se recoge el tratamiento previo al ingreso en función de presencia de diabetes y su riesgo cardiovascular. Casi la mitad del total de la muestra (48,50%), se encontraba previamente bajo tratamiento con estatinas, siendo significativamente mayor el porcentaje en los pacientes diabéticos (67,29%). En el grupo de diabéticos de muy alto RCV, el 76,34% de los pacientes estaban a tratamiento con este grupo farmacológico y el 50,54% con estatinas de alta potencia. En lo que respecta a los tratamientos antidiabéticos con beneficio cardiovascular, 19 pacientes (7,95%) del grupo de muy alto RCV y 6 pacientes (7,50%) del grupo riesgo moderado/alto, estaban a tratamiento con iSGLT2. En cuanto a los arGLP1, 13 pacientes (4,07%) del total de diabéticos tenían pautado este

grupo farmacológico previo al ingreso, sin diferencias significativas entre muy alto RCV y el resto. A continuación, se analizan de manera pormenorizada el tratamiento previo al ingreso en función de presencia de DM y su RCV.

Tabla 10: Tratamientos farmacológicos previo al ingreso en función de DM y su RCV.

	Muestra total (N=1073)	No DM (N=752)	DM totales (N=321)	P-valor	DM no muy alto RCV (N=80)	DM muy alto RCV (N=241)	P-valor
Estatinas	48,50% (520)	40,47% (304)	67,29% (216)	<0,001	40,00% (32)	76,34% (184)	<0,001
Estatinas de alta potencia	42,00% (218)	38,61% (117)	46,75% (101)	0,064	25,00% (8)	50,54% (93)	0,008
Antiagregación	33,92% (364)	26,86% (202)	50,46% (162)	<0,001	21,25% (17)	60,16% (145)	<0,001
IECAs	47,43% (508)	40,61% (305)	63,43% (203)	<0,001	60,00% (48)	64,58% (155)	0,461
iSGLT2	2,33% (25)	0,00% (0)	7,83% (25)	<0,001	7,50% (6)	7,95% (19)	0,897
arGLP1	1,21% (13)	0,00% (0)	4,07% (13)	<0,001	5,00% (4)	3,76% (9)	0,744
Metformina	15,40% (165)	0,39% (3)	50,78% (162)	<0,001	50,00% (40)	51,04% (122)	0,871
Insulina	10,55% (113)	0,00% (0)	35,42% (113)	<0,001	27,50% (22)	38,07% (91)	0,087
iDPP4	9,06% (97)	0,13% (1)	30,09% (96)	<0,001	21,25% (17)	33,05% (79)	0,046

DM: Diabetes mellitus. RCV: Riesgo cardiovascular. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa. arGLP1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1. iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

4.2. Actitud del cardiólogo en relación con la diabetes durante el ingreso hospitalario

Durante el ingreso, se reportó en el informe de alta un nuevo diagnóstico DM en 19 pacientes (2,5% de los pacientes sin DM previa). En cuanto al método diagnóstico para llevarlo a cabo, se solicitó el valor de hemoglobina glicosilada (HbA1C) en 488 pacientes (45,48%) del total de la muestra y en un 46,10% de los pacientes diabéticos. El colesterol LDL se solicitó en el 70,73% de los pacientes de la muestra y en un 68,22% de los PDM. Se solicitó un valor de proteinuria en un 7,08% del total de pacientes y un 9,34% de los PDM. Por otro lado, el valor de glucemia fue solicitado en 1016 pacientes (94,68% del

total y sin diferencias según presencia previa o no de DM). Entre los PDM el 25,54% presenta HbA1c<7% y un 54,82% un LDL-colesterol< 100 mg/dL, tal y como se refleja en la tabla 11.

Tabla 11: Estudios solicitados durante el ingreso hospitalario y grado de control del riesgo cardiovascular, en el conjunto de pacientes, en el grupo de pacientes no diabéticos y en el grupo de pacientes diabéticos.

	Muestra total (N=1073)	No DM (N=752)	DM (N=321)	P-valor
Pruebas realizadas				
HbA1C	45,48% (488)	45,21% (340)	46,10% (148)	0,788
Glucemia	94,68% (1016)	94,54% (711)	95,01% (305)	0,754
LDL colesterol	70,73% (759)	71,80% (540)	68,22% (219)	0,237
Proteinuria	7,08% (76)	6,11% (46)	9,34% (30)	0,059
Creatinina	96,36% (1034)	96,14% (723)	96,88% (311)	0,553
Coronariografía	41,92% (449)	43,21% (325)	38,87% (124)	0,187
Angioplastia	22,96% (246)	24,73% (186)	18,80% (60)	0,035
ETT	79,83% (855)	80,98% (609)	77,11% (246)	0,149
Objetivos terapéuticos conseguidos				
HbA1c<7%	NA	NA	25,54% (82)	NA
LDL <100 mg/dL	58,57% (444)	49,72% (268)	54,82% (176)	<0,001
LDL <55 mg/dL	13,45% (102)	9,27% (50)	16,51% (53)	<0,001

DM: Diabetes mellitus. HbA1C: hemoglobina glicosilada. LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad. ETT: ecocardiograma transtorácico.

4.3. Actitud del cardiólogo en relación con la diabetes al alta hospitalaria

En lo que respecta a la actitud del cardiólogo con los pacientes diabéticos hospitalizados, se muestran en la figura 5 los cambios realizados al alta en el tratamiento antidiabético e hipolipemiante con beneficio cardiovascular demostrado en la DM. Hay un ligero aumento en la prescripción de iSGLT2 al alta (8,1 % vs 11,1%, p=0,039) y no se producen

cambios en la prescripción de arGLP1. Existe un aumento significativo de estatinas totales y de alta potencia al alta hospitalaria.

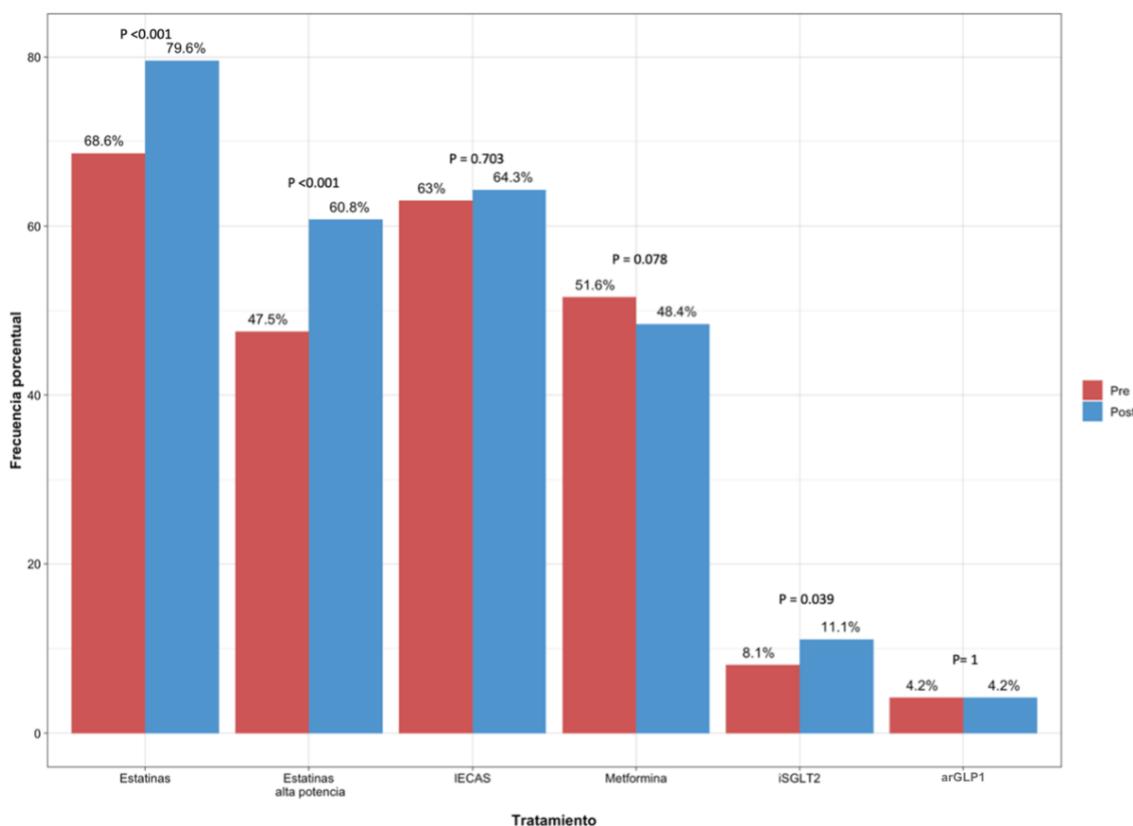


Figura 5: Porcentaje de pacientes diabéticos tratados previo al ingreso y al alta con estatinas, estatinas de alta potencia, IECAs, metformina, iSGLT2 y arGLP1. Pre: tratamiento previo al ingreso. Post: tratamiento prescrito al alta hospitalaria. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa. arGLP1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1.

En la figura 6, se muestra las modificaciones al alta en el tratamiento antidiabético con beneficio cardiovascular en función de la patología por la que ingresó el paciente. En los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca (n = 97), se añadió a 5 pacientes un iSGLT2 y ningún arGLP1. A los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo se añadió un iSGLT2 a 3 pacientes y arGLP1 a un paciente. No se producen cambios sustanciales del tratamiento en pacientes que ingresaban por arritmias o por otras

patologías (miscelánea). Sin embargo, el comportamiento con las estatinas de alta potencia es homogéneo y se aumenta en los pacientes diabéticos, independientemente de su motivo de ingreso.

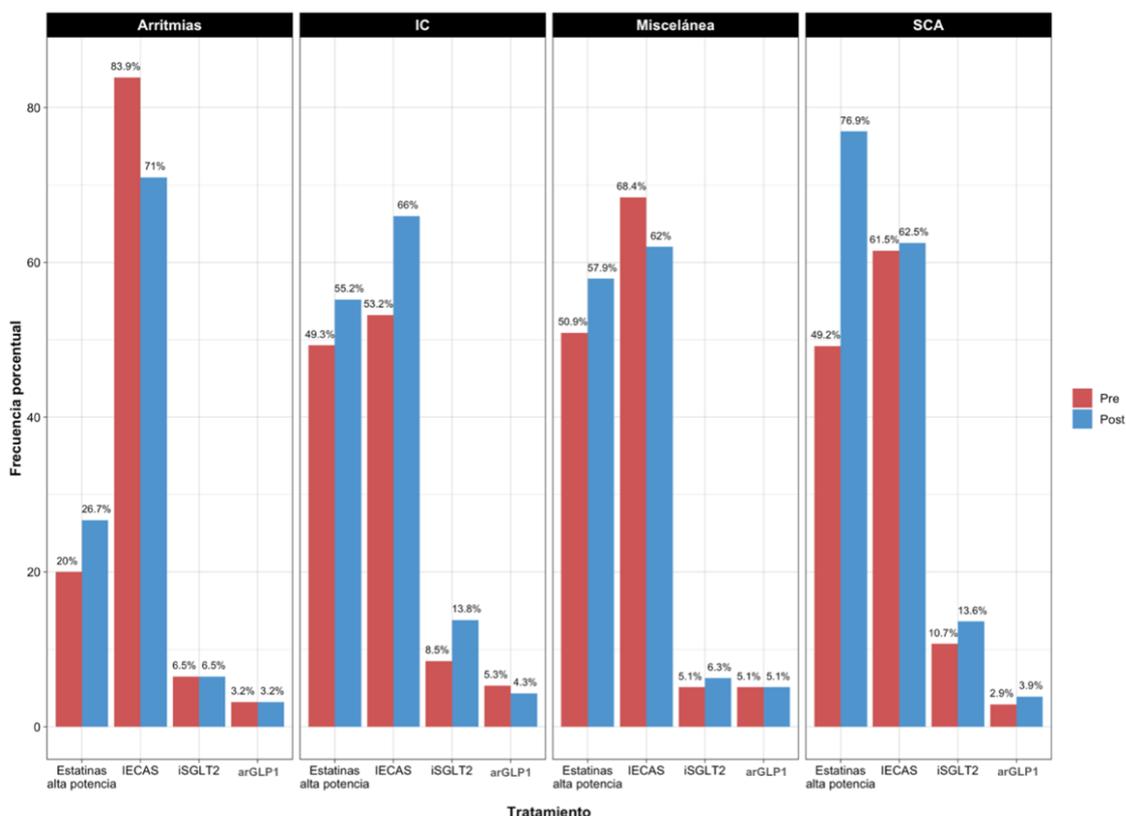


Figura 6: Tratamiento cardiovascular al ingreso y al alta en función del motivo de ingreso. Pre: tratamiento previo al ingreso. Post: tratamiento prescrito al alta hospitalaria. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa. arGLP1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1.

4.3.1. Subanálisis en base al tipo de hospital

En las tablas 12 y 13 se comparan los datos del hospital de tercer nivel respecto al resto de hospitales de la comunidad autónoma en el grupo de pacientes diabéticos. No hay diferencias relevantes en ambas poblaciones y en cuanto al manejo únicamente destaca mayor solicitud de niveles LDL-C y proteinuria en el hospital de referencia, sin

diferencias significativas en cuanto a la prescripción de nuevos fármacos antidiabéticos al alta.

Tabla 12: Comparación entre los antecedentes al ingreso y los diagnósticos al alta en el grupo de pacientes diabéticos ingresados en el hospital de referencia respecto a otros hospitales de la comunidad.

	Hospital referencia (n=121)	Resto de hospitales (n=200)	P-valor
Antecedentes			
Edad	73,56±11,706	72,23±10,458	0,184
Sexo: Mujer	32,23% (39)	33,33% (66)	0,839
HTA	79,33% (96)	85,00% (170)	0,192
DL	63,63% (77)	68,50% (137)	0,370
Obesidad	15,70% (19)	17,43% (34)	0,688
Tabaquismo	59,45% (66)	53,03% (105)	0,275
Cardiopatía isquémica	31,40% (38)	42,50% (85)	0,048
Ictus	9,09% (11)	15,00% (30)	0,124
EVP	13,22% (16)	20,00% (40)	0,121
ERC	25,62% (31)	20,10% (40)	0,249
IC previa	15,95% (15)	47,61% (10)	0,003
Diagnóstico principal al alta:			0,972
Arritmia	10,74% (13)	9,50% (19)	
IC	28,92% (35)	31,00% (62)	
Miscelánea	25,62% (31)	25,50% (51)	
SCA	34,71% (42)	34,00% (68)	

HTA: Hipertensión arterial. DL: Dislipemia. EVP: Enfermedad vascular periférica. ERC: Enfermedad renal crónica. IC: Insuficiencia cardiaca. SCA: Síndrome coronario agudo.

Tabla 13: Comparación de los estudios realizados durante el ingreso y tratamientos al alta en el grupo de pacientes diabéticos en el hospital de referencia respecto a otros hospitales de la comunidad.

	Hospital referencia (N=121)	Resto de hospitales (N=200)	P-valor
Analíticas realizadas			
HbA1C	53,90% (69)	45,28% (96)	0,123
Glucemia	96,87% (124)	94,34% (200)	0,285
LDL-C	82,03% (105)	61,79% (131)	<0,001
Proteinuria	25,78% (33)	0,00% (0)	<0,001
Creatinina	96,87% (124)	97,17% (206)	1
Técnicas realizadas			
Coronariografía	44,53% (57)	36,66% (77)	0,152
Angioplastia	23,43% (30)	17,61% (37)	0,193
ETT	71,09% (91)	82,38% (173)	0,015
Tratamiento al alta			
Estatinas	76,61% (95)	80,39% (164)	0,415
Estatinas alta potencia	68,42% (65)	57,31% (94)	0,077
IECAs	56,45% (70)	69,60% (142)	0,016
Metformina	50,80% (63)	49,02% (100)	0,754
iSGLT2	9,75% (12)	11,82% (24)	0,564
arGLP1	2,41% (3)	4,92% (10)	0,383

HbA1C: hemoglobina glicosilada. LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad. ETT: ecocardiograma transtorácico. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. iSGLT2: inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa. arGLP1: agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1.

4.4. Comparativa del riesgo cardiovascular y motivo de ingreso del paciente diabético y no diabético hospitalizado en los servicios de Cardiología

Se compararon las características basales de la muestra, haciendo una comparación entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos, así como una comparación dentro de los pacientes no diabéticos entre los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, alto riesgo

cardiovascular y bajo/moderado riesgo cardiovascular. En la tabla 14 se muestran las variables cuantitativas continuas (edad) la media +/- desviación estándar, la frecuencia porcentual y absoluta para las variables categóricas. La comparación entre los grupos se llevó a cabo mediante la prueba de Mann-Whitney para la edad, la prueba Ji-Cuadrado de Pearson o, cuando las condiciones de aplicabilidad no se cumplían, la prueba exacta de Fisher, en el caso de las variables categóricas.

En lo que respecta a la comparativa entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en la edad, siendo mayor en el grupo de diabéticos, así como en hipertensión arterial, dislipemia y obesidad; se objetivó así mismo un mayor porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardiaca. En cuanto a la comparativa de los pacientes no diabéticos, se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en la edad, siendo mayor entre los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, así como en hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad vascular periférica y enfermedad renal crónica, a favor de los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. Siendo esto esperable dado que estas variables reclasificarían a los pacientes en los diferentes grupos de riesgo cardiovascular.

En la figura 7, se refleja la diferencia en cuanto al motivo de ingreso entre el paciente diabético y no diabético.

Tabla 14: Comparativa de las características basales, FRCV, comorbilidades y motivo de ingreso entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, así como entre los pacientes no diabéticos de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

	Total (n=1073)	DM (N=321)	No DM (N=752)	P-valor	Muy alto RCV no DM (N=317)	Alto RCV no DM	Bajo/moderado o RCV no DM	P-valor
Edad	70,72+/- 13,41	72,35+/- 11,11	69,96+/- 14,29	0,043	74,7+/-12,3	67,9+/- 12,7	55,1+/-12,1	<0,001
Sexo: Mujer	35,08% (374)	36,13% (263)	32,84% (111)	0,295	27,39% (86)	36,97% (88)	70,37% (38)	<0,001
HTA	64,08% (687)	80,29% (273)	58,03% (354)	<0,001	66,25% (210)	53,78% (128)	29,09% (16)	<0,001
DL	51,02% (547)	65,29% (222)	46,39% (283)	<0,001	54,57% (173)	37,82% (90)	36,36% (20)	<0,001
Obesidad	10,43% (112)	17,61% (59)	7,91% (48)	<0,001	7,62% (24)	8,47% (0)	7,14% (4)	0,949
Tabaquismo	53,82% (563)	57,06% (194)	54,83% (335)	0,353	56,47% (179)	55,88% (133)	41,07% (23)	0,094
ECI	27,21% (292)	36,47% (124)	27,33% (167)	<0,001	52,68% (167)	0,00% (0)	0,00% (0)	<0,001
Ictus	9,13% (98)	12,35% (42)	9,17% (56)	0,013	17,67% (56)	0,00% (0)	0,00% (0)	<0,001
EVP	10,43% (112)	16,76% (57)	9,00% (55)	<0,001	17,03% (54)	0,42% (1)	0,00% (0)	<0,001
ERC	12,68% (136)	20,94% (71)	9,82% (60)	<0,001	12,62% (40)	7,98% (19)	1,79% (1)	0,017
IC	19,01% (204)	23,82% (81)	16,23% (99)	0,005	20,57% (65)	12,61% (30)	7,14% (4)	0,007
Motivo de ingreso				<0,001				0,207
Arritmias	12,95% (139)	10,00% (34)	14,89% (91)		14,20% (45)	16,39% (39)	12,50% (7)	
IC	22,36% (240)	30,00% (102)	18,66% (114)		18,30% (58)	20,59% (49)	12,50% (7)	
Miscelánea	29,07% (312)	25,00% (85)	28,15% (172)		28,39% (90)	24,37% (58)	42,86% (24)	
Síndrome coronario agudo	35,60% (382)	35,00% (119)	38,30% (234)		39,12% (124)	38,66% (92)	32,14% (18)	

DM: Diabéticos. RCV: Riesgo cardiovascular. HTA: Hipertensión arterial. DL: Dislipemia. ECI: enfermedad cardiaca isquémica. EVP: Enfermedad vascular periférica. IC: insuficiencia cardiaca.

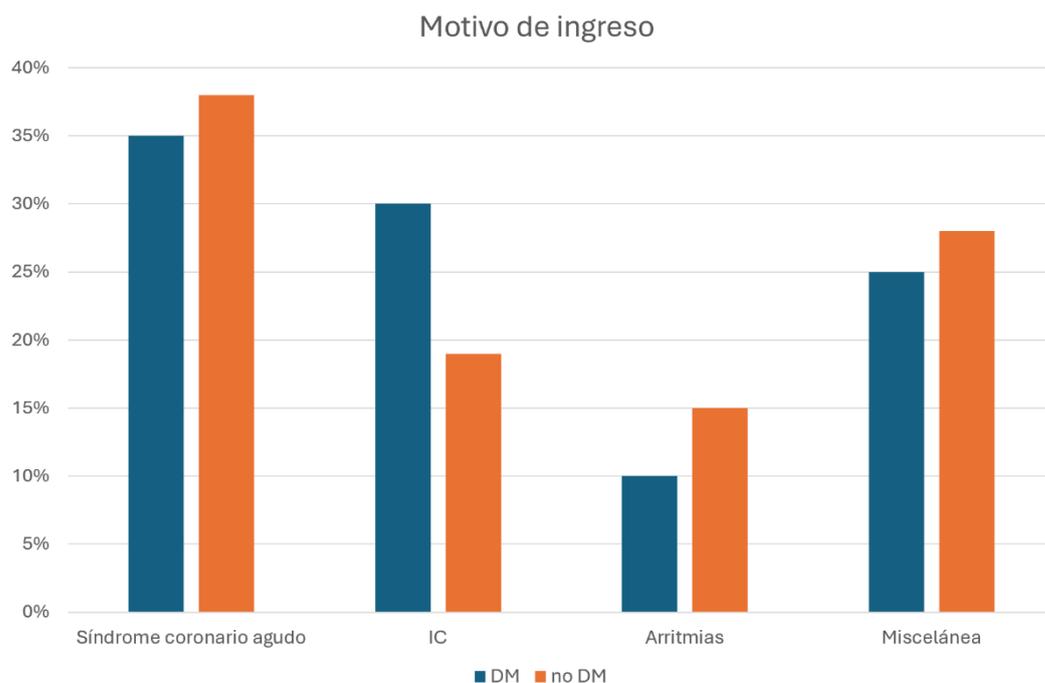


Figura 7: Gráfico de barras que muestra la comparativa del motivo principal de ingreso, comparación entre el paciente diabético y no diabético. DM: Diabetes mellitus. IC: Insuficiencia cardiaca.

En la tabla 15, se muestran los tratamientos farmacológicos previos al ingreso hospitalario, de igual manera se realizó una comparación entre los pacientes diabéticos y no diabéticos y por otro lado una comparación entre los pacientes no diabéticos, de muy alto riesgo cardiovascular, alto riesgo cardiovascular y bajo/moderado riesgo cardiovascular. En lo que se refiere a la comparativa entre los pacientes diabéticos y no diabéticos se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento con estatinas, tratamiento hipolipemiante combinado, antiagregación, tratamiento con IECAS, betabloqueantes, antagonistas del calcio, iSGLT2 y arGLP1, siendo el porcentaje de pacientes tratados con estos fármacos mayores entre los pacientes diabéticos.

Por otro lado, en la comparación entre los pacientes no diabéticos, se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento con estatinas y tratamiento hipolipemiante combinado a favor de los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.

Tabla 15: Comparativa de los tratamientos al ingreso hospitalario entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, así como entre los pacientes no diabéticos de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

	Total (N=1073)	Total DM (N=321)	Total no DM (N=752)	p-valor	Muy alto RCV no DM	Alto RCV no DM(N=23 8)	Bajo/moderado RCV no DM (N=56)	P valor
Estatinas	48,50% (520)	65,00% (221)	44,10% (269)	<0.001	65,93% (209)	21,43% (51)	16,36% (9)	<0,001
Estatinas de alta potencia	42,00% (218)	46,15% (102)	40,30% (108)	0.099	48,08% (100)	15,69% (8)	0,00% (0)	0,826
Tratamiento hipolipemiante combinado	4,75% (51)	7,35% (25)	4,26% (26)	0.006	7,89% (25)	0,42% (1)	0,00% (0)	<0,001
AA	33,92% (364)	48,53% (165)	31,43% (192)	<0.001	53,31% (169)	7,56% (18)	8,93% (5)	0,141
IECAS	47,43% (508)	61,36% (208)	41,97% (256)	<0.001	51,90% (164)	34,45% (82)	17,86% (10)	0,218
BB	31,96% (343)	40,83% (138)	33,55% (205)	0,009	45,11% (143)	22,27% (53)	16,07% (9)	0,059
ACA	19,01% (204)	29,79% (101)	16,89% (103)	<0.001	21,52% (68)	12,18% (29)	10,71% (6)	
iSGLT2	2,33% (25)	7,40% (25)	0% (0)	<0.001	0,00% (0)	0% (0)	0% (0)	
arGLP1	1,21% (13)	3,85% (13)	0% (0)	<0.001	0,00% (0)	0% (0)	0% (0)	

DM: Diabetes mellitus. RCV: Riesgo cardiovascular. AA: Antiagregación. IECAS: Inhibidores del enzima convertor de angiotensina. BB: Betabloqueantes. ACA: Calcioantagonistas. iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo2. arGLP1: Antagonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

En la tabla 16 y figuras 8 y 9, se comparan los tratamientos al alta hospitalaria entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, así como entre los pacientes no diabéticos de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

En lo que se refiere a la comparativa entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos se evidenció un mayor porcentaje de pacientes tratados con estatinas, fármacos antiagregantes, IECAs y calcioantagonistas en los pacientes diabéticos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Por supuesto, también se encontró un mayor porcentaje de pacientes tratados con iSGLT2 y arGLP1.

En cuanto a la comparativa entre los pacientes no diabéticos estratificados por su riesgo cardiovascular, se alcanzó la significación estadística en el tratamiento con estatinas y con fármacos antiagregantes, siendo mayor en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.

Tabla 16: Comparativa de los tratamientos al alta hospitalaria entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, así como entre los pacientes no diabéticos de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

	Total (N=1073)	Total DM (N=321)	Total no DM (N=611)	p-valor	Muy alto RCV no DM (N=317)	Alto RCV no DM (N=238)	Bajo/moderado RCV no DM(N=56)	P-valor
Estatinas	62,53% (671)	78,96% (259)	68,44% (412)	<0,001	77,74% (241)	59,75% (141)	53,57% (30)	<0,001
Estatinas alta potencia	40,63% (436)	61,39% (159)	67,56% (277)	0,234	68,75% (165)	65,71% (92)	66,67% (20)	0,826
AA	49,30% (529)	63,53% (209)	53,16% (320)	<0,001	61,29% (187)	44,91% (106)	42,86% (24)	<0,001
IECAs	48,36% (519)	64,63% (212)	51,00% (307)	<0,001	53,55% (166)	50,42% (119)	39,29% (22)	0,141
BB	50,88% (546)	60,67% (199)	57,64% (347)	0,23	60,97% (189)	54,66% (129)	51,79% (29)	0,218
ACA	16,77% (180)	25,61% (84)	15,95% (96)	<0,001	19,35% (60)	12,71% (30)	10,71% (6)	0,059
iSGLT2	3,35% (36)	11,04% (36)	0% (0)	<0,001	0% (0)	0% (0)	0% (0)	
arGLP1	1,21% (13)	3,98% (13)	0% (0)	<0,001	0% (0)	0% (0)	0% (0)	

DM: Diabetes mellitus. RCV: Riesgo cardiovascular. AA: Antiagregación. IECAs: Inhibidores del enzima conversor de angiotensina. BB: Betabloqueantes. ACA: Calcioantagonistas. iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo2. arGLP1: Antagonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

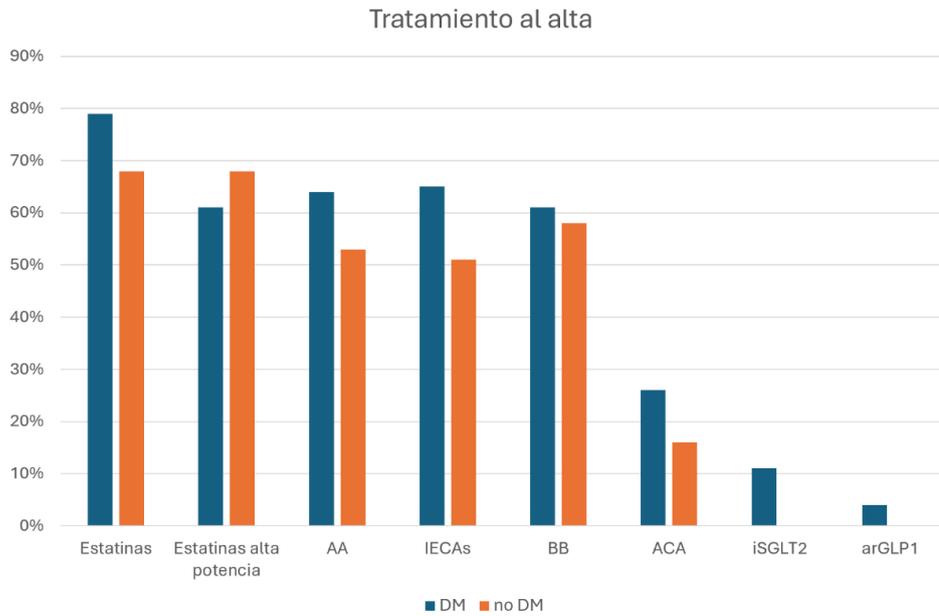


Figura 8: Gráfico de barras que muestra la comparación del tratamiento al alta entre pacientes diabéticos y no diabéticos. DM: Diabetes mellitus. AA: Antiagregante. IECAs: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. BB: Betabloqueante. ACA: Calcioantagonistas. iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2. arGLP1: Antagonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

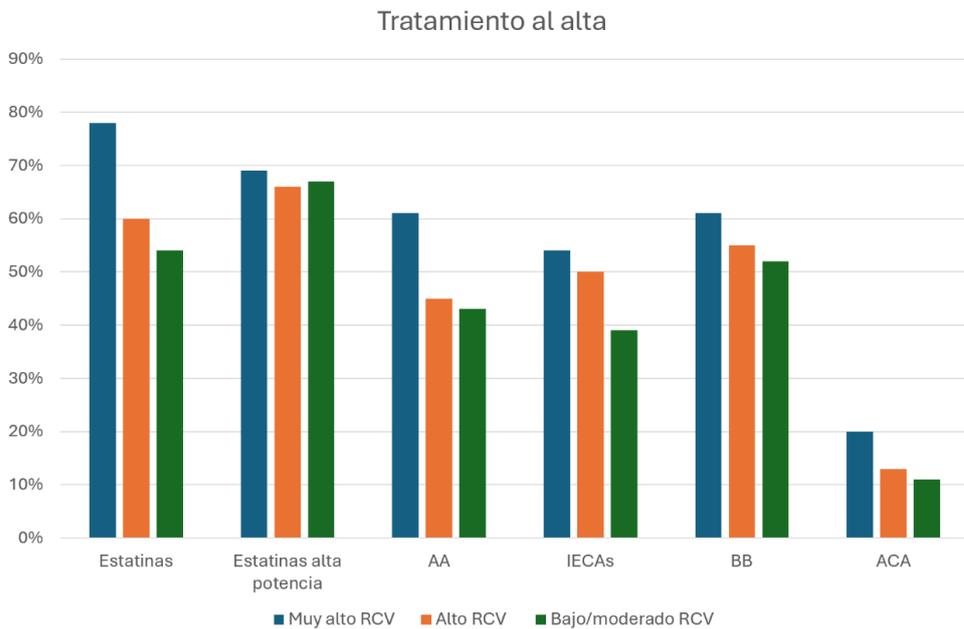


Figura 9: Gráfico de barras que muestra la comparación del tratamiento al alta entre pacientes no diabéticos, en función de su riesgo cardiovascular. DM: Diabetes mellitus. AA: Antiagregante. IECAs: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. BB: Betabloqueante. ACA: Calcioantagonistas. iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo2. arGLP1: Antagonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

En la siguiente tabla (tabla 17) se describen la calidad del control de riesgo cardiovascular (RCV) prehospitalario y las acciones realizadas por el cardiólogo durante el ingreso hospitalario para su control. Se recogen por tanto los estudios solicitados durante el ingreso hospitalario centrados en evaluar el grado de control del RCV. Tal y como se ha venido realizando, se hace una comparativa entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos, objetivándose una diferencia estadísticamente significativa en la solicitud de proteinuria y del valor de LDL-C < 100 mg/dL y < 55 mg/dL siendo mayor en los pacientes diabéticos. Por otro lado, no se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en la solicitud de hemoglobina glicosilada ni de glucemia. Entre los pacientes no diabéticos estratificados por RCV, se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en la solicitud de creatinina, en la del valor de LDL-C y en valores de LDL-C < 100 mg/dL y < 55 mg/dL, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros estudiados.

Tabla 17: Comparativa de los valores analíticos solicitados durante el ingreso hospitalario entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, así como entre los pacientes no diabéticos de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

	Total (N=1073)	Total DM (N=321)	Total no DM (N=611)	p-valor	Muy alto RCV no DM(N=317)	Alto RCV no DM(N=238)	Bajo/moderado RCV no DM (N=56)	P-valor
HbA1C	45,48% (488)	48,53% (165)	44,07% (323)	0,172	45,11% (143)	55,04% (131)	51,79% (29)	0,064
Glucemia	94,68% (1016)	95,29% (324)	94,41% (692)	0,546	94,64% (300)	98,32% (234)	96,43% (54)	0,062
Proteinuria	7,08% (76)	9,71% (33)	5,87% (43)	0,023	6,62% (21)	8,40% (20)	1,79% (1)	0,223
Creatinina	96,36% (1034)	97,06% (330)	96,04% (704)	0,408	95,90% (304)	100,00% (238)	100,00% (56)	0,001
LDL-C	70,73% (759)	86,18% (293)	87,86% (644)	0,441	89,27% (283)	92,44% (220)	100,00% (56)	0,009
LDL<100	58,57% (444)	81,57% (239)	59,56% (383)	<0,001	69,96% (198)	40,45% (89)	41,07% (23)	<0,001
LDL <55	13,45% (102)	37,54% (110)	26,44% (170)	<0,001	31,10% (88)	8,64% (19)	5,36% (3)	<0,001

DM: Diabetes mellitus. RCV: Riesgo cardiovascular. HbA1C: Hemoglobina glicosilada. LDL-C: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

4.5. Comparativa de los pacientes diabéticos y no diabéticos de muy alto riesgo cardiovascular

En la tabla 18 se presenta la comparación del tratamiento al alta de los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. Se comparó a los pacientes diabéticos frente a los no diabéticos. Se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento con betabloqueantes, IECAs, iSGLT2 y arGPLP1, no siendo estadísticamente significativa en el resto de las variables.

Tabla 18: Comparativa del tratamiento al alta hospitalaria del paciente de muy alto riesgo cardiovascular, diabético y no diabético.

	DM Muy alto RCV (N=241)	No DM muy alto RCV	p-valor
Estatinas	83,54% (203)	77,74% (241)	0,089
Estatinas de alta potencia	64,53% (131)	66,0% (132)	0,348
Antiagregación	68,44% (167)	61,29% (190)	0,081
BB	61,98% (150)	60,97% (189)	0,009
ACA	28,51% (69)	19,35% (60)	0,855
IECAs	64,88% (157)	53,55% (166)	0,013
iSGLT2	12,08% (29)	0% (0)	<0,001
arGPLP1	3,32% (8)	0% (0)	0,001

DM: Diabetes mellitus. RCV: Riesgo cardiovascular. IECAs: Inhibidores del enzima conversor de angiotensina. BB: Betabloqueantes. ACA: Calcioantagonistas. iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo2. arGPLP1: Antagonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

4.6. Análisis en la probabilidad de intensificación de tratamiento hipolipemiente del paciente de muy alto riesgo cardiovascular durante el ingreso hospitalario

La asociación entre la intensificación del tratamiento hipolipemiente al alta y otras variables de interés (edad, sexo, tabaquismo, HTA, ECV previo, ERC previo, cardiopatía

isquémica previa, ictus, previo, EVP, ingreso por SCA, si se determinó LDL-C, valor de LDL-C, tratamiento previo con estatinas y DM) se evaluó mediante el ajuste de modelos de regresión logística multivariable. Los resultados se presentan como Odds Ratio (OR), su intervalo de confianza del 95% y el P-valor. Se definió la intensificación de tratamiento hipolipemiente como el cambio de tratamiento de una estatina que no fuera de alta potencia a una estatina de alta potencia (atorvastatina de 40 u 80 mg o rosuvastatina de 20 mg), el aumento de dosis de estatina de alta potencia o la adición de ezetimiba.

En pacientes de muy alto RCV, tener DM entre los antecedentes médicos no resulta estar asociada de forma significativa con la intensificación hipolipemiente. La cardiopatía isquémica está asociada de forma estadísticamente significativa con la intensificación hipolipemiente: los pacientes de muy alto RCV con cardiopatía isquémica tienen una menor probabilidad de intensificación hipolipemiente. No se objetiva asociación estadísticamente significativa entre la EVP y la intensificación hipolipemiente en pacientes de muy alto RCV. Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre tener antecedentes de ictus e intensificación hipolipemiente. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre tabaquismo e intensificación hipolipemiente en pacientes de muy alto RCV.

En la tabla 19 se realiza un análisis multivariable, analizándose características basales principales, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades cardiovasculares principales, ingreso por SCA, niveles de colesterol LDL, tratamiento previo con estatinas y ser diabético de muy alto RCV.

Ajustando por las demás variables, se objetiva que, en pacientes de muy alto RCV, el ingreso por síndrome coronario agudo y tener un LDL ≥ 55 mg/dL se asocian con una mayor probabilidad de intensificación del tratamiento hipolipemiente. Por el contrario, el

tratamiento previo con estatinas o tener entre los antecedentes médicos la cardiopatía isquémica está, se asociaron a una menor probabilidad de intensificación hipolipemiente. Tener DM previo al ingreso no se asocia de forma significativa con la intensificación del tratamiento hipolipemiente.

Tabla 19: Resultados del análisis multivariable en relación con la probabilidad de intensificación de tratamiento hipolipemiente del paciente muy alto RCV durante el ingreso hospitalario.

	OR	2,5 %	97,5 %	P-valor
Edad	0.987	0.967	1.008	0.218
Sexo (mujer)	0.867	0.504	1.493	0.607
HTA	0.673	0.396	1.143	0.143
Tabaquismo	1,202	0,799	1,808	0,378
ECV	1.282	0.666	2.469	0.457
EVP	0,867	0,522	1,442	0,583
CI	0,481	0,321	0,719	<0,001
Ictus	0,582	0,332	1,020	0,058
ERC	0.766	0.383	1.533	0.451
Ingreso por SCA	8.736	5.329	14.320	<0.001
LDL-C \geq 55	3.201	1.840	5.569	<0.001
Tratamiento previo con estatinas	0.306	0.185	0.506	<0.001
DM muy alto RCV	1.247	0.756	2.057	0.387

OR: Odds ratio. HTA: Hipertensión arterial. ECV: Enfermedad cardiovascular. EVP: Enfermedad vascular periférica. CI: Cardiopatía isquémica. ERC: Enfermedad renal crónica. SCA: Síndrome coronario agudo. LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. DM: Diabetes mellitus. RCV: Riesgo cardiovascular.

4.7. Control del riesgo cardiovascular extrahospitalario a 12 meses de seguimiento

En la siguiente tabla 20, se representan los valores analíticos y parte del tratamiento cardiovascular de los 12 meses posteriores del ingreso hospitalario en Cardiología. Se compararon por un lado el total de pacientes diabéticos y no diabéticos y por otro lado a los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular diabéticos y no diabéticos. A los 12 meses de seguimiento, se obtuvo al menos un dato analítico de 987 pacientes, mientras que de 86 pacientes no se obtuvo ningún dato analítico (figura 10). Se destaca así mismo que, un 24,25% tenían únicamente uno o dos controles analíticos.

Analítica en el seguimiento a 12 meses n=1073

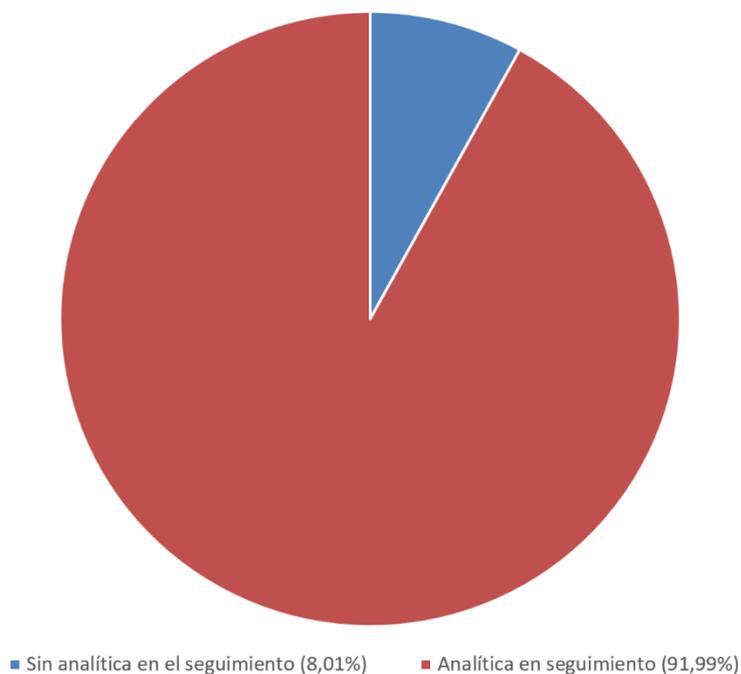


Figura 10: Gráfico del seguimiento analítico a 12 meses tras el alta hospitalaria.

Tabla 20: Comparativa entre pacientes diabéticos y no diabéticos y pacientes de muy alto RCV de los valores analíticos cardiovasculares principales y tratamiento cardiovascular a los 12 meses de seguimiento.

	Total DM (N=321)	Total no DM (N=752)	p- valor	Muy alto RCV DM (N=241)	Muy alto RCV no DM (N=317)	p-valor
Glucemia (media)	150,93	107,08	<0,001	146,03	106,77	<0,001
HbA1C (media)	6,93	5,65	<0,001	6,76	5,76	<0,001
Colesterol total (media)	129,31	148,27	<0,001	129,65	139,01	0,02
LDL (media)	64,68	77,72	<0,001	61,96	72,82	0,002
HDL (media)	38,26	42,45	<0,001	38,24	41,18	0,039
Creatinina (media)	1,31	1,13	0,005	1,35	1,18	0,244
TFGe	67,67	71,90	0,016	67,84	69,70	0,447
iSGLT2	12,77% (41)	0,00% (0)	<0,001	19,10% (34)	6,57% (14)	<0,001
arGLP1	2,49% (8)	0,00% (0)	0,024	3,89% (7)	0,94% (2)	0,086
Estatinas no alta potencia	11,52% (37)	48,40% (364)	0,061	86,29% (151)	83,66% (169)	0,478
Estatinas alta potencia	28,87% (56)	31,51% (237)	0,149	70,86% (107)	69,82% (118)	0,839
Ezetimiba	63,55% (204)	13,65% (68)	0,623	14,92% (27)	20,09% (43)	0,179
iPCSK9	0,42% (1)	0,60% (3)	1	0,55% (1)	1,40% (3)	0,628
IECAS/ARA2	42,36% (136)	56,33% (276)	0,694	52,81% (94)	55,71% (117)	0,567

DM: Diabetes mellitus. RCV: Riesgo cardiovascular. HbA1C: Hemoglobina glicosilada. LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. HDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado. iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2. arGLP1: Análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. iPCSK9: Inhibidores del Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9. IECAS: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. ARA2: Antagonista del receptor de angiotensina 2.

En lo que se refiere a la comparación entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos a los 12 meses tras el alta, con respecto a los parámetros analíticos solicitados (glucemia, HbA1C, colesterol total, LDL-C, HDL-C, función renal con creatinina y TFGe), se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en todos ellos, en concordancia a la fisiopatología de la enfermedad, se objetivaron valores más elevados tanto de glucemia, de hemoglobina glicosilada y peor función renal. En cuanto a los niveles de colesterol, se objetivaron unos niveles de LDL-C y de colesterol total menores en los pacientes diabéticos. En cuanto al tratamiento farmacológico, se objetivó un mayor número de pacientes tratados con iSGLT2 entre los pacientes diabéticos, así como de análogos del receptor GLP-1.

En comparativa de los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, diabéticos y no diabéticos, se objetivó un menor valor en los niveles de colesterol total y LDL-C entre los pacientes diabéticos frente a no diabéticos (p-valor = 0,02 y 0,002 respectivamente). Al igual que lo comentado previamente, se objetivaron unos niveles más elevados de glucemia y de hemoglobina glicosilada en los pacientes diabéticos con una diferencia estadísticamente significativa. En cambio, no se vieron diferencias en la función renal medida por creatinina y TFGe. En lo que se refiere a los tratamientos farmacológicos, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas, a excepción del tratamiento con iSGLT2 (p-valor <0,001).

Para evaluar el control de calidad en los pacientes diabéticos, se evaluó por nivel de riesgo cardiovascular cuantos pacientes se encontraban dentro de su objetivo de niveles de LDL-C. De los 241 pacientes diabéticos de muy alto riesgo cardiovascular, solo 93 pacientes tenían un LDL-C dentro del objetivo, es decir por debajo de 55 mg/dL (figura 11).

Pacientes diabéticos de muy alto riesgo cardiovascular n= 254

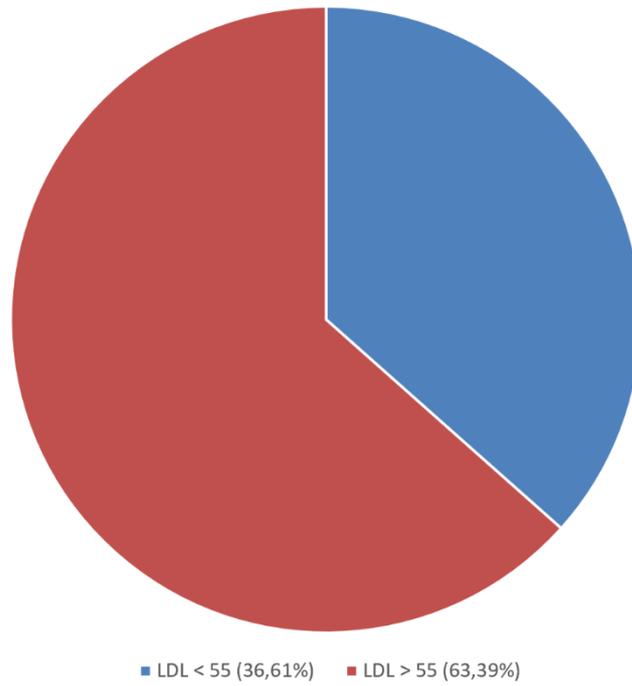


Figura 11: Gráfico que compara el porcentaje de pacientes diabéticos de muy alto riesgo cardiovascular en función de las cifras de LDL-C, mayor o menor de 55 mg/dL. LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tal y como se muestra en la figura 12, de los 85 pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular, 30 pacientes tenían un LDL-C dentro del objetivo, es decir, por debajo de 70 mg/dL.

Pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular n= 85

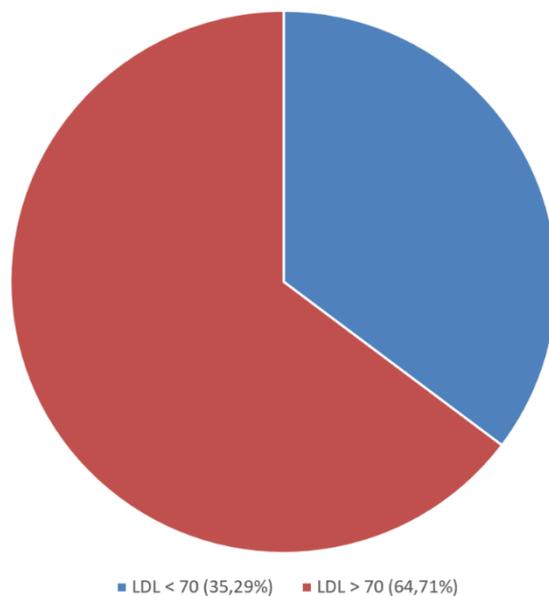


Figura 12: Gráfico del porcentaje de pacientes diabéticos de alto RCV según el valor de LDL-C objetivo. LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

En lo que se refiere al control glucémico, del total de 321 pacientes diabéticos, 78 pacientes presentaron una hemoglobina glicosilada objetivo por debajo de 7% (figura 13).

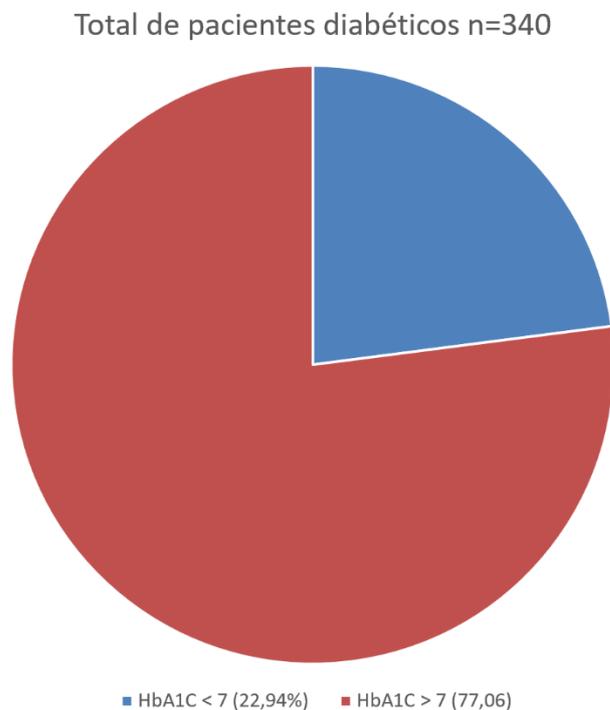


Figura 13: Gráfico del porcentaje de pacientes diabéticos según el valor de HbA1C objetivo. HbA1C: Hemoglobina glicosilada.

Respecto a las medidas realizadas por el cardiólogo en el seguimiento a los 12 meses tras el ingreso hospitalario, del total de pacientes diabéticos (n=321), a 18 de ellos se les inició tratamiento con una estatina, a 34 pacientes diabéticos se le intensificó el tratamiento hipolipemiante al alta, aumentando de estatinas a estatinas de alta potencia, mientras que a 17 pacientes se les asoció ezetimiba. Por otro lado, a 22 pacientes diabéticos se les inició tratamiento con iSGLT2 y a 4 pacientes se les inició un ar-GLP1. A 17 pacientes diabéticos, se les inició un IECA o ARAII en el seguimiento.

5. DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos evaluado el RCV de los pacientes ingresados en servicios de Cardiología del Principado de Asturias, centrándonos especialmente en el PDM. Hemos podido observar que el control es subóptimo, tanto en el control al ingreso hospitalario, como durante el ingreso, realizándose poco despistaje de la DM oculta. Se objetivó un amplio margen de mejora en el control del LDL-c, así como de los tratamientos antidiabéticos con demostrado beneficio cardiovascular.

5.1. Características de la población a estudio

Nuestro estudio se realizó en un entorno muy específico de una población concreta de pacientes de ingresados en servicios de Cardiología, en una región del norte de España como es Asturias. A continuación, se detalla un análisis de nuestros resultados y una comparación con otras poblaciones tanto de grandes registros poblacionales como de ensayos clínicos más concretos.

Edad

En un registro sueco de más de 400000 pacientes en el que se valuó el exceso de mortalidad en personas diabéticas tipo 2, se describe una edad media de 65 años (106). Edad similar al registro EUROASPIRE, datos publicados en el año 2020 en relación con una encuesta realizada en más 27 países y 8.000 pacientes, en el que se objetivó una edad media entre los PDM conocidos de 65 años (107).

En nuestro estudio la edad media fue de 70,72 años, siendo la edad media de los diabéticos de 72,74 años, edad algo más avanzada que en los registros poblacionales mencionado, como en otros estudios de estratificación de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, como el FACTOR-64 o el DADY-D en el que la edad media fue de 61,5 o 61,9 años respectivamente (108)(109).

Por otro lado, en los estudios pivotaes de fármacos antidiabéticos con demostrado perfil cardiovascular como el DECLARE-TIMI 58, se objetivó también una edad media

menor que en nuestro estudio, en este caso de 64 años en ambos brazos de tratamiento (10).

Enfermedad cardiovascular

En el registro sueco, describen tasas de enfermedad coronaria de un 15% y un 9% de infarto de miocardio(106). El 22,47% de los pacientes de la muestra, tenían entre sus antecedentes cardiopatía isquémica frente a un 32,9% en el estudio DECLARE. La enfermedad vascular periférica en nuestro caso en los pacientes diabéticos fue del 7,44% siendo un 6,1% en el caso del estudio DECLARE. El 7,58% de los pacientes de la muestra tenían antecedentes de enfermedad cerebrovascular, tasas muy similares al estudio mencionado (7,6%) (10).

Factores de riesgo cardiovascular

En lo que se refiere a este aspecto, en el registro sueco se reporta un porcentaje de fumadores entre los PDM del 15%(106). Datos similares a los del registro EUROASPIRE en el que se recoge un porcentaje de fumadores entre os PDM del 15% (50). Estos datos concuerdan, por ejemplo, con los del estudio CANVAS, ensayo clínico de un iSGLT2 con demostrado beneficio cardiovascular en el que objetivan un porcentaje de fumadores del 17% (74). Datos muy inferiores a los de nuestro estudio, en el que se presenta un porcentaje de fumadores de 53%.

En lo que respecta a otros factores de riesgo cardiovascular, en el ensayo clínico CANVAS, reportaron un 90% de pacientes hipertensos, en el registro sueco, un 65% tenían algún tipo de tratamiento antihipertensivo. En nuestro estudio objetivamos un 56% de pacientes hipertensos entre los PDM (50)(74)(106).

Tratamiento diabético y cardiovascular al ingreso

En el ya mencionado registro sueco, se recogen un 38% de PDM tratados únicamente con medidas dietéticas, un 42% con tratamiento antidiabético oral, un 11% por insulina y un 9% con insulina junto con fármacos orales(106). Mientras que, en nuestro registro, de

entre los PDM, nos encontramos con un porcentaje de pacientes con insulina del 35%, un 30% de pacientes con iDPP4, la mitad con metformina, un 7% con iSGLT2 y un 4% con arGLP1.

En el ensayo clínico DECLARE-TIMI 58 (10), ensayo pivotal de la Dapagliflozina, los pacientes se encontraban con tratamiento antiagregante en un 61% de los casos frente al 50% de los pacientes de nuestro estudio. En lo que respecta al tratamiento hipolipemiante, en nuestro estudio, un 67% de los pacientes diabéticos se encontraban con estatinas frente al 75% en el estudio DECLARE. Con respecto al tratamiento antihipertensivo, en concreto los IECAs, describimos tasas más bajas (63% vs 81%) (10).

Con respecto al uso de iDPP4, el 30% de pacientes diabéticos de nuestro estudio se encontraban con un iDPP4 frente al 16,5% en el estudio DECLARE. Sin embargo, el uso de metformina en nuestro estudio fue menor que en el estudio DECLARE (50% vs 81%). En definitiva, en comparación con el estudio DECLARE-TIMI 58 nos encontramos con una menor tasa de terapia farmacológica con beneficio cardiovascular en pacientes diabéticos. No obstante, hay que tener en cuenta que, en este ensayo clínico, de los 17.000 pacientes incluidos, más de la mitad, cerca de 10.000 pacientes, no tenían el diagnóstico de enfermedad cardiovascular aterosclerótica por lo que podemos observar que nuestros datos con claramente mejorables.

Si comparamos nuestro estudio con otro de diseño similar como el ensayo clínico EMPULSE, que demostró la eficacia y seguridad de la Empagliflozina en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca, un 45% de los pacientes eran diabéticos frente al 30% de los pacientes ingresados por IC de nuestro estudio. Por otro lado, en este mismo estudio, el 24% de pacientes de la muestra habían ingresado por infarto de miocardio, mientras que en nuestro estudio se produjo un 35% de ingresos por síndrome coronario agudo entre los pacientes diabéticos (110).

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que, como es bien conocido, las poblaciones de los ensayos clínicos no son directamente comparables con los pacientes y el tratamiento en vida real. En el caso de los ensayos clínicos, los pacientes suelen estar más monitorizados y controlados y por lo tanto mejores tratados. Sin embargo, en cuanto a las características basales si que podemos observar un peor control de los pacientes en nuestro estudio y una clara capacidad de mejora.

Por lo tanto, podemos concluir, que en nuestro estudio se puede objetivar tasas similares de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular y tratamiento cardiovascular, aunque en algunos puntos se observa de igual manera un amplio margen de mejora en nuestra población.

5.2. Control prehospitalario y actitud del cardiólogo en relación con la diabetes

En una reciente publicación española se ha reflejado como el 53,4% de los diabéticos atendidos en atención primaria son de muy alto riesgo cardiovascular y sólo el 7% lo son del nivel más bajo, moderado riesgo (52). Existe por lo tanto amplio campo para la mejora del riesgo cardiovascular previo a la hospitalización según las actuales guías de práctica clínica (3)(22). Así hemos demostrado en nuestro estudio, el tratamiento previo al ingreso no era adecuado al riesgo cardiovascular, con infrautilización de fármacos con demostrado beneficio cardiovascular como estatinas de alta potencia, iSGLT2 o arGLP1. La relación del cardiólogo con el paciente diabético (PDM) está más que demostrada. En una serie norteamericana las consultas más frecuentes entre los PDM con enfermedad cardiovascular se realizan en cardiología (111). Recientemente se ha comunicado en este mismo país que la prescripción de nuevos antidiabéticos se ha multiplicado entre los cardiólogos (por 12 en iSGLT2 y por 4 en arGLP1, de 2015 a 2020), sigue siendo una especialidad médica con una baja tasa de prescripción de estos fármacos frente a otras especialidades médicas (1,5% en iSGLT2 y 0,4% en arGLP1 durante 2020) (112).

En lo que respecta al control prehospitalario, en especial atención al control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular y realizando una comparación con el registro EUROASPIRE, observamos en nuestro estudio un porcentaje de pacientes con una HbA1C < 7% solo del 25% de los pacientes diabéticos frente al 53,8% en el estudio EUROASPIRE. Asimismo, se objetivó un LDL-C de menos de 100 mg/dL en un 54% de los pacientes diabéticos frente al 48,5% de pacientes con del estudio EUROASPIRE (107).

Parece probable que, en la actualidad, la implicación y el grado de prescripción de fármacos con beneficio cardiovascular al paciente por parte de los cardiólogos se haya visto incrementada por diferentes motivos. Entre ellos, la aparición de nuevas guías en DM (3)(21); nuevas evidencias de iSGLT2 en insuficiencia cardíaca (113)(114) y nefropatía diabética (115) y de arGLP1 en obesidad (116)(117); aparición de Semaglutida oral que puede eliminar una posible barrera en la prescripción y la evidencia de valor añadido durante uso intrahospitalario o al alta (118). Por todo ello, consideramos que los resultados de este estudio son necesarios para evitar la inercia clínica. Así lo han demostrado estudios que ponen de manifiesto que la penetrancia de un fármaco con valor demostrado como es el sacubitril/valsartan no es la deseada (119)(120).

En nuestra serie de pacientes hospitalizados en Cardiología, hemos podido observar que el 29,9% presentaban DM y de ellos el 75% eran ya de muy alto RCV; la mejora del RCV en el PDM se realizó a expensas de mayores tasas de estatinas de alta potencia, con poca variación en el uso de iSGLT2/arGLP1. En registros de vida real como el registro sueco, se presentó una tasa de tratamiento hipolipemiante entre los PDM del 40%(106). Mientras que, al ingreso, en nuestro trabajo se objetiva una penetrancia de este fármaco en el 65% de los PDM. Estos datos se acercan algo más a los reportados en ensayos clínicos controlados como el caso del ensayo clínico DECLARE en el que se informan de un porcentaje del 75% en ambos brazos del estudio (10).

5.3. La implicación diagnóstica del cardiólogo en relación con la DM no conocida durante el ingreso hospitalario

La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal causa de muerte a nivel mundial, y la DM2, junto con su precursor, la intolerancia a la glucosa, se identifican como factores de riesgo cardiovascular significativos, aumentando el riesgo de ECV de dos a cuatro veces. A pesar de las pautas desarrolladas por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para mejorar la prevención cardiovascular en pacientes con diabetes, en este estudio se destacan deficiencias en la detección y gestión de las patologías relacionadas con el metabolismo glucémico en pacientes con enfermedad coronaria establecida (3).

En el año 2020 se publican los resultados del ya mencionado estudio EUROASPIRE. La encuesta, que se llevó a cabo en 27 países con la participación de más de 8000 pacientes, revela que aproximadamente dos tercios de los pacientes con enfermedad coronaria no habían sido diagnosticados previamente con DM o intolerancia a la glucosa. Aunque las pautas de la ESC recomiendan la detección de las patologías relacionadas con el metabolismo de la glucosa en pacientes con enfermedad coronaria, el estudio sugiere que estas prácticas no se están implementando adecuadamente (107).

Por otro lado, la gestión de FRCV y tratamientos farmacológicos no logró alcanzar los objetivos recomendados. Se observó un control subóptimo de la presión arterial y los niveles de colesterol en la población estudiada. Aunque se recetaron medicamentos cardioprotectores, como antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes y estatinas, la combinación de estos medicamentos no se logró en un porcentaje significativo de pacientes. Resultados similares se describen en el artículo publicado por de la Hera et al(51) sobre la prevalencia y resultados de la diabetes recién detectada en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, se describe como la prevalencia de DM recién detectada y alteración de la glucosa es alta en pacientes con enfermedad coronaria

sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, es por ello que se deben implementar medidas para un correcto diagnóstico y tratamiento en este tipo de pacientes. En ambos estudios se llegan a conclusiones similares y se describe como el ingreso hospitalario y el contacto con el paciente cardiológico, en especial con los pacientes con enfermedad coronaria supone una oportunidad para el cribado de la diabetes y el inicio de tratamiento antidiabético y cardiovascular (52).

En nuestra serie, durante el ingreso hospitalario se realizó escasa búsqueda proactiva de DM oculta y solamente se solicitó albuminuria al 9,34% de los diabéticos(107). Por otro lado, sólo figuran 19 casos de nueva DM diagnosticada (2,5% de los inicialmente no diabéticos) y sabemos que realizando un despistaje exhaustivo de DM en una población con cardiopatía isquémica este valor puede ser del 22,7% (51) y hasta el 40% en IC con fracción de eyección preservada (121). Estos datos hacen suponer que se han perdido oportunidades de diagnosticar nueva DM durante el ingreso hospitalario y por lo tanto la mejora de su RCV. Es llamativo también el escaso despistaje de proteinuria en el diabético por parte del cardiólogo siendo este valor analítico un reclasificador de riesgo (3) y asociado a la incidencia futura de IC (122).

5.4. Análisis del motivo de ingreso y RCV del paciente diabético y no diabético y oportunidad de mejora en cuanto a su atención

Gunawan et al. en su trabajo realizaron un estudio acerca de la frecuencia de visitas a consultas de Cardiología en comparación con Endocrinología en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) en Estados Unidos. En este estudio con más de 100000 pacientes diabéticos tipo 2, el 42% tenían ECV frente a un 68% en nuestro estudio. La proporción de consultas de Cardiología en comparación con Endocrinología fue de 4,1:1 para pacientes con DM2 y ECV, siendo la proporción más frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca 6,8:1 (111).

Si bien existe una importante diferencia en la metodología de ambos estudios (pacientes ambulatorios vs hospitalizados en nuestro caso), llama la atención que el motivo de ingreso que alcanzó la diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos, fue en la insuficiencia cardíaca (18% vs 30% respectivamente, $p < 0,001$), lo que pone de manifiesto el estricto control que necesitan estos pacientes (111).

En un trabajo publicado en la Revista Española de Cardiología que analiza los predictores de hospitalización prolongada en Cardiología, presentan un porcentaje de ingresos por insuficiencia cardíaca de un 45%, cardiopatía isquémica en un 24% de los casos y de arritmia en un 11,6%, en contraposición a nuestro trabajo en el que fue de 22,36%, 36,60% y 12,95% respectivamente (123).

En consonancia con el estudio de Gunawan et al. se propone que una mayor participación de los cardiólogos en la optimización del tratamiento hipoglucemiante para la protección cardiovascular y con esto una mejoraría los resultados clínicos. Por tanto, la educación dirigida a médicos cardiólogos sobre el impacto cardiovascular de estos medicamentos es muy relevante ya que puede mejorar la adherencia a las pautas de tratamiento y los resultados clínicos del paciente.

5.5. Tratamiento al alta del paciente de muy alto riesgo cardiovascular y comparación entre el paciente diabético y el no diabético, oportunidad de mejora

En nuestro trabajo, a excepción de los tratamientos antidiabéticos, no se alcanzó la significación estadística en los tratamientos con beneficio cardiovascular demostrado entre los pacientes de muy alto riesgo, el tratamiento fue similar e independiente de si el paciente era diabético o no.

En un trabajo publicado en la Revista Española de Cardiología sobre el manejo de los pacientes diabéticos a los que se les realizaba una cirugía de bypass, es decir pacientes con patología cardiológica y de muy alto riesgo cardiovascular, similares a los de nuestro estudio, se objetiva una frecuencia de uso de tratamiento antiagregante del 96,7%, tratamiento con metformina del 74,2% y con estatinas de hasta un 93,6%, unos resultados muy llamativos en comparación con nuestro estudio., donde el 83,54% de los pacientes diabéticos de muy alto RCV estaban tratados con estatina al alta, cuando salvo contraindicación formal debería de ser la totalidad de ellos (124).

De acuerdo con las últimas guías de práctica clínica de la sociedad europea de Cardiología y como también se comenzaba a mencionar en las guías previas del año 2019, todos los pacientes diabéticos de muy alto RCV deberían estar tratados con fármacos antidiabéticos de demostrado beneficio cardiovascular, es decir, iSGLT2 y arGLP1. En nuestro trabajo, únicamente un 12% de los pacientes estaban bajo tratamiento con iSGLT2 y un 3% con arGLP1, por lo que existe un evidente campo de mejora en este aspecto. No obstante, cabe destacar, que nuestro estudio se realizó con una cohorte de pacientes ingresados en 2019, cuando todavía la evidencia científica y el uso habitual de estos fármacos no era tan amplia y sólida como es hoy en día (3)(2).

En cuanto a los pacientes no diabéticos de muy alto RCV, de acuerdo con las últimas recomendaciones de las sociedades científicas, en particular de la Sociedad Europea de Cardiología, los pacientes de muy alto RCV deberían tener un control lipídico muy estricto al menos un LDL-C por debajo de 55 mg/dL, por lo que deberían estar tratados con estatinas y en la mayor parte de las ocasiones, en función de sus niveles basales, con estatinas de alta potencia. Existe también por tanto un amplio margen de mejora en los pacientes no diabéticos de nuestro estudio, dado que objetivamos que casi uno de cuatro pacientes de estas características fue dado de alta sin tratamiento con estatinas y uno de cada tres sin estatinas de alta potencia (124)(125).

5.6. Intensificación de tratamiento hipolipemiante del paciente muy alto riesgo cardiovascular durante el ingreso hospitalario

De acuerdo con las nuevas evidencias en la prevención cardiovascular y control lipídico, se publicó en el año 2022 un documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología enfocado en la reducción de los niveles de LDL-C en pacientes con síndrome coronario agudo. En este se propone una estrategia de tratamiento lo más temprana e intensa posible, considerando el inicio inmediato de la terapia con estatinas y una estrategia dual de reducción de lípidos como enfoque predeterminado (126).

El primer trabajo que demostró una reducción de eventos cardiovasculares con el tratamiento con estatinas en el síndrome coronario agudo fue el ensayo clínico *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* en el que se mostró una reducción del 16% en el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores con atorvastatina tras un síndrome coronario agudo (127).

Ensayos más modernos con nuevas terapias como los inhibidores de PCSK9 demostraron efectos modificadores de la enfermedad más allá de detener la progresión, sugiriendo estabilización de placas y prevención de la ruptura (128).

En consonancia con esta evidencia, en nuestro estudio se objetivó que el ingreso por síndrome coronario agudo se asoció a una mayor probabilidad de intensificación de tratamiento hipolipemiante, así como tener un LDL-C mayor o igual que 55 mg/dL, teniendo en cuenta que es el valor objetivo de reducción de colesterol en este grupo de pacientes (129). Así mismo se objetivó que el tratamiento previo con estatinas se asoció a una menor probabilidad de intensificación de tratamiento hipolipemiante. Parece esperable que los pacientes ya tratados con este tipo de terapia, es decir los pacientes con un tratamiento más optimizado, fueran los que menos precisaran de una intensificación.

Por otro lado, llama la atención como la diabetes no resultó significativa con la intensificación del tratamiento hipolipemiante en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular al alta. De igual manera, los pacientes ya diagnosticados previamente de cardiopatía isquémica y por tanto ya identificado previamente su mayor riesgo cardiovascular, tuvieron una menor probabilidad de ser optimizados que los pacientes sin este diagnóstico previo.

5.7. Control del riesgo cardiovascular extrahospitalario a 12 meses de seguimiento

Control analítico: glucémico, lipídico y función renal

En la comparación entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, se aprecia una tendencia estadísticamente significativa en el control lipídico estricto a favor del grupo de pacientes diabéticos. Por el contrario, y de acuerdo con la fisiopatología de la enfermedad (130), se aprecia un peor control tanto del control glucémico como de la función renal en comparación con los no diabéticos. No obstante, siguen cumpliendo las recomendaciones de las sociedades científicas, con una HbA1C por debajo de 7% (22)(131).

En el año 2017 se publica el estudio PRISMA, que analiza la prevalencia y el control de la DM2 en médicos de Atención Primaria de España. Se objetivó un valor medio de HbA1C de 6,9% con DM2 diagnosticada, similar al de nuestro estudio, lo que refleja un control metabólico correcto. Se destaca la importancia de que el control metabólico y del RCV en pacientes diabéticos tiene un manejo multidisciplinar, en donde los médicos de Atención Primaria también tienen mucho que aportar. Se aboga por una mejora en el tratamiento de la DM en base a una mejora en la adherencia a los tratamientos y una menor inercia terapéutica (132).

Tratamiento con beneficio cardiovascular

En el año 2017 se publicó por primera un algoritmo terapéutico que incluía a la enfermedad cardiovascular establecida como condicionante clínico para el tratamiento de la DM (21) Desde la aparición de los fármacos antidiabéticos con beneficio cardiovascular, ha ocurrido un cambio de paradigma en el tratamiento de los pacientes diabéticos, no solo centrado en el objetivo metabólico si no sobre todo en un tratamiento cardiovascular global. Esta es la base de nuestro estudio, los pacientes diabéticos, especialmente con patología cardiovascular establecida, deberían recibir fármacos con demostrado beneficio cardiovascular. Los resultados de nuestro trabajo en el seguimiento al año del ingreso hospitalario muestran cierta mejoría respecto al tratamiento al alta del ingreso, con un aumento, aunque muy discreto, en la prescripción de dichos fármacos, un 12,77% con iSGLT2 y un 2,49% con arGLP1.

En cuanto al seguimiento de los pacientes diabéticos, las últimas recomendaciones nos indican que se debe de realizar un seguimiento, así como una reevaluación clínica y analítica con ajuste de tratamiento farmacológico tras una intensificación cada 3 meses. En nuestro estudio, el 91,99% del total de pacientes tenían una analítica a los 12 meses del alta hospitalaria. No obstante, ese aspecto también es mejorable, ya que un porcentaje elevado de ellos tenía únicamente uno o dos controles analíticos (75)(133).

5.8. Seguimiento al año de los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular

Respecto a los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular se observa que también hay un margen de mejora, los niveles de LDL-C deberían estar por debajo de 55 mg/dL (2) tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos. Se puede observar también un mejor control en los pacientes diabéticos (61,96 vs 72,82; $p < 0,002$), quizá por una mayor concienciación del cardiólogo con el paciente diabético. Esto se ve reflejado también en el tratamiento, si bien no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa, si que se observa una tendencia de mayor número de pacientes diabéticos

tratados con estatinas (alta y no alta potencia). Sin embargo, vemos nuevamente un amplio margen de mejora teniendo en cuenta que prácticamente la totalidad de los pacientes de muy alto RCV deberían estar tratados con estatinas de alta potencia. Se objetiva que un 30% de ellos no lo recibían, tanto entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos.

En cuanto a los nuevos tratamientos hipolipemiantes como los iPCSK9, vemos aún una muy baja penetrancia en el seguimiento al año tras el alta hospitalaria(88), si bien, cabe destacar, que, en 2019, la disponibilidad del fármaco no era la actual, entre otras cosas por las peculiaridades en la financiación en el Sistema Nacional de Salud. En el año 2020 se publica un documento de la Sociedad Española de Arterioesclerosis a cerca de la utilización de este tipo de fármacos, concluyéndose que se encontraron unas diferencias importantes en el tratamiento con este fármaco en la práctica habitual. En Este documento, se detallan además unas limitaciones importantes desde el punto de vista administrativo y una gran restricción de la prescripción de este fármaco (5)(134). Sin embargo, según las guías más recientes, el porcentaje de pacientes candidatos a recibir este tratamiento es muy elevado. En un trabajo publicado en la Revista Española de Cardiología en el año 2018, centrado en evaluar este dato, muestran una cifra de entre el 0,1 y el 1,7% de la población española mayor de 18 años, aunque también concluyen que un tratamiento intensivo con estatinas en altas dosis y terapia combinada con ezetimiba reduciría el número de candidatos de forma considerable (135).

5.9. Limitaciones

Nuestro estudio tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo y así debe ser interpretado. Los datos recopilados son los que figuran en el informe de alta hospitalaria y es posible que se hayan realizado acciones que no se registren en el mismo. La fecha de recogida de los datos es unos meses previa a las guías europeas de 2019 pero creemos

existía ya evidencia demostrada de ensayos clínicos (11)(75) y ya avalado por guías norteamericanas (21). Entre las fortalezas destaca la recogida de datos con una amplia representación de una comunidad autónoma, por lo que creemos los resultados aportados son de calidad suficiente.

6. CONCLUSIONES

- El manejo del riesgo cardiovascular prehospitalario e intrahospitalario, en los pacientes diabéticos hospitalizados en servicios de cardiología el Principado de Asturias es mejorable. Debe profundizarse en despistaje de la diabetes oculta, afectación renal subclínica y la prescripción de nuevos fármacos antidiabéticos con beneficio cardiovascular.
- El grado de implicación en el diagnóstico de diabetes no conocida en pacientes ingresados en Cardiología es deficiente, durante la hospitalización se realiza poco despistaje de diabetes mellitus oculta y de afectación renal subclínica. Es un área que debería mejorarse para implementar medidas que han demostrado beneficio cardiovascular.
- Se objetivó, especialmente, un mayor número de ingresos por insuficiencia cardiaca en los pacientes diabéticos. El riesgo cardiovascular del paciente diabético es más elevado que el de los pacientes no diabéticos, objetivándose un mayor número tanto de factores de riesgo cardiovascular como de comorbilidades cardiovasculares en el momento del ingreso.
- No se objetivó una diferencia entre el tratamiento con beneficio cardiovascular entre los pacientes diabéticos y no diabéticos de muy alto riesgo cardiovascular. Existe un amplio margen de mejora en el tratamiento de los diabéticos de muy alto riesgo cardiovascular, sobre todo en relación con los fármacos antidiabéticos de demostrado beneficio cardiovascular. Existe también un amplio margen de mejora en el tratamiento hipolipemiante de los pacientes no diabéticos de muy alto RCV.
- La probabilidad de intensificación del tratamiento hipolipemiante del paciente de muy alto riesgo cardiovascular durante el ingreso hospitalario fue mayor en los pacientes con síndrome coronario agudo y con un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad mayor o igual que 55 mg/dL y menor en los pacientes tratados previamente con estatina. La diabetes no influyó en este sentido.

- El control del riesgo cardiovascular extrahospitalario a 12 meses de seguimiento es adecuado, aunque mejorable. Se observó un mejor control de los pacientes diabéticos. Se objetiva un especial margen de mejora en los nuevos tratamientos hipolipemiantes, con una penetrancia limitada.

7.BIBLIOGRAFÍA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep ;39(33):3021–104.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov 1;290:140–205.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: 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). *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255–323.
4. Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Gil-Guillén V. Mejorar la adherencia: una de las acciones más eficientes para aumentar la supervivencia de los pacientes en prevención secundaria. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2015;15:12–8.
5. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
6. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov 1;157.
7. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 16;379(7):633–44.
8. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift für Gefäßmedizin*. 2016 Nov 26;13(1):17–8.

9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events. *Am Heart J*. 2018 Jun 1;200:83–9.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug Ther Bull*. 2016 Jul 28;54(9):101.
12. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.
13. Green JB, Hernandez AF, D’Agostino RB, Granger CB, Janmohamed S, Jones NP, et al. Harmony Outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus—Rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2018 Sep 1;203:30–8.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121–30.
15. Birudaraju D, Cherukuri L, Kinninger A, Dahal S, Lakshmanan S, Rezvanizadeh V, et al. Prevalence of normal coronary arteries by coronary computed tomography angiography (CCTA) in patients with type 2 diabetes mellitus from Semaglutide Treatment on Coronary Plaque Progression (STOP) trial. *J Diabetes Complications*. 2021 Mar 1;35(3):107840.

16. Castro A, Marzal D. Drugs That Improve Cardiovascular Prognosis in Diabetes and Are Not Yet Used by Cardiologists. *Revista Española de Cardiología*. 2018 Dec 1;71(12):999–1000.
17. Vivencio Barrios Alonso, Raquel Sánchez Ruiz, Almudena Castro Conde, Cosín-Sales J. Conocimiento del cardiólogo clínico sobre diabetes mellitus tipo 2 de alto riesgo. ¿Qué sabemos y cómo podemos mejorar? 2022 May 1;57(4):263–70.
18. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr 1;138:271–81.
19. Anthony S Fauci, J. Larry Jameson, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo, Dennis Kasper, Dan Longo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2018;2903–9.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S15-S33.
21. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S13–27.
22. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S17–38.
23. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS [Internet].
24. Association AD. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S28–37.
25. Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes in America*, 3rd Edition. 2018;2(4):1–39.
26. Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, Molaro AA, Bonella MB. Prevalencia de diabetes, características epidemiológicas y complicaciones vasculares. *Arch Cardiol Mex*. 2023 Jan 1;93(1):30.

27. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Apr 1;21(4):1–8.
28. Sandín Vázquez M, Espelt Hernández A, Escolar Pujolar A, Arriola Larrarte L, Larrañaga Padilla I. Desigualdades de género y diabetes mellitus tipo 2: La importancia de la diferencia. *Avances en diabetología [Internet].* 2011 [cited 2024 May 16];27(3):78–87.
29. Adhikari B, Mishra SR. Culture and epidemiology of diabetes in South Asia. 2019;9(2):20301.
30. Dall TM, Yang W, Halder P, Pang B, Massoudi M, Wintfeld N, et al. The Economic Burden of Elevated Blood Glucose Levels in 2012: Diagnosed and Undiagnosed Diabetes, Gestational Diabetes Mellitus, and Prediabetes. *Diabetes Care.* 2014 Dec 1;37(12):3172–9.
31. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs.* 2002;16(2):486.
32. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Aten Primaria.* 2015 Aug 1;47(7):456.
33. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia [Internet]. www.who.int. 2006.
34. Ang E, Obilanade M, Obilanade F, Ahlawat S. Prevention of type 2 diabetes in a high-risk population: a closed-loop audit in primary care. *Future healthcare journal [Internet].* 2019;6(Suppl 2):2.
35. Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ.* 2017;356.

36. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015 Jun 2;162(11):765–76.
37. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2024 Jan 24];37(Supplement_1):S81–90.
38. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA, Fitterman N, Boyd C, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline update from the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 21;166(4):279–90.
39. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854–65.
40. Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria.* 2005 Sep 15;36(4):183.
41. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of ‘metformin-associated lactic acidosis.’ *Diabetes Obes Metab.* 2001 Jun 1;3(3):195–201.
42. Emslie-Smith A, Boyle DIR, Evans JMM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes--a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med.* 2001;18(6):483–8.
43. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet.* 2006 Nov 11;368(9548):1696–705.
44. Guo WQ, Li L, Su Q, Dai WR, Ye ZL. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Value Health.* 2017 Dec 1;20(10):1427–30.

45. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <https://doi.org/101056/NEJMoa1307684>. 2013 Oct 3;369(14):1317–26.
46. Seguí Díaz M. Uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en pacientes con diabetes en situaciones especiales. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2018 Jun 1;44:18–25.
47. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 4;75(4):422–34.
48. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31–9.
49. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013 Jun 4;17(6):819–37.
50. Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Wood D, et al. Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease—A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Apr ;43(4):726–33.
51. De La Hera JM, Delgado E, Hernández E, García-Ruiz JM, Vegas JM, Avanzas P, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009 Nov;30(21):2614–21.
52. de la Hera JM, Barriales V, Moris C, Álvarez Tamargo JA, Rubín J, Barriales-Villa R, et al. [Myocardial Infarction Registry in Asturias: the RIMAS project]. *Med Clin (Barc)*. 2004 Jul;123(5):169–73.

53. Vaduganathan M, Sathiyakumar V, Singh A, McCarthy CP, Qamar A, Januzzi JL, et al. Prescriber Patterns of SGLT2i After Expansions of U.S. Food and Drug Administration Labeling. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 25;72(25):3370–2.
54. Íñiguez Romo A, Bertomeu Martínez V, Rodríguez Padial L, Anguita Sánchez M, Ruiz Mateas F, Hidalgo Urbano R, et al. The RECALCAR Project. Healthcare in the Cardiology Units of the Spanish National Health System, 2011 to 2014. *Revista Española de Cardiología*. 2017 Jul 1;70(7):567–75.
55. Mc CH, Femosel B, Ballesteros F, Polo G, Camargo G, Rodríguez L, et al. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna*. 2005;22:339–48.
56. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014 Mar 3;383(9921):999.
57. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura [Internet]. [cited 2024 Apr 4].
58. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2001 Feb 1;54(2):218–31.
59. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. *Revespcardiol.org*. 2024.
60. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard B V., et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999 Sep 7;100(10):1134–46.
61. Fernández-Fúnez Á, Cabrera R, Hernández A, Requejo R, Rueda A, Fernández-Zamora F, et al. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. Factores asociados. *Revista Española de Cardiología*. 2000 May;53(5):603–10.

62. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo Xxi. *Revista Española de Cardiología*. 2002 May 1;55(5):525–7.
63. Gerstein HC, Pogue J, Mann JFE, Lonn E, Dagenais GR, McQueen M, et al. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia*. 2005 Sep;48(9):1749–55.
64. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6).
65. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jan 8;360(2):129–39.
66. Cushman C, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. <https://doi.org/101056/NEJMoa1001286>. 2010 Apr 29;362(17):1575–85.
67. Miller ME, Byington RP, Goff vid C, Forest W, York N, Buse JB, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jun 12;358(24):2545–59.
68. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008 Feb 7;358(6):580–91.
69. Collins R, Peto R, Hennekens C, Doll R, Bubes V, Buring J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849–60.

70. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2510–20.
71. Association AD. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S86–104.
72. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2457–71.
73. Prieto MÁ, Comas Samper JM, Escobar Cervantes C, Gasull Molinera V. [Cardiovascular safety of non-insulin anti-diabetic drugs. Scientific position statement of SEMERGEN]. *Semergen*. 2014;40(5):261–73.
74. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 13;380(24):2295–306.
75. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jun 19;13(1):102.
76. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 3;373(23):2247–57.
77. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 28;377(13):1228–39.
78. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *American Journal of Medicine*. 2017 Jun 1;130(6):S40–50.

79. Vuori MA, Reinikainen J, Söderberg S, Bergdahl E, Jousilahti P, Tunstall-Pedoe H, et al. Diabetes status-related differences in risk factors and mediators of heart failure in the general population: results from the MORGAM/BiomarCaRE consortium. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 1;20(1):1–14.
80. Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 1;20(1).
81. Pandey A, Khan MS, Patel K V., Bhatt DL, Verma S. Predicting and preventing heart failure in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Aug 1;11(8):607–24.
82. Cuevas Pérez J, Moro Quesada D, Alonso Fernández V, Prieto-Díaz M, Prieto García B, Herrero Puente P, et al. Atención primaria y péptidos natriuréticos: diseño de un proceso asistencial para la mejora en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2024 Oct 1;50(7):102224.
83. Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022 Sep 1;51(3):437–58.
84. Kimak E, Książek A, Baranowicz-Gąszczyk I, Solski J. Disturbed lipids, lipoproteins and triglyceride-rich lipoproteins as well as fasting and nonfasting non-high-density lipoprotein cholesterol in post-renal transplant patients. *Ren Fail*. 2007 Aug;29(6):705–12.
85. Liu T, Zhao D, Qi Y. Global Trends in the Epidemiology and Management of Dyslipidemia. *J Clin Med*. 2022 Nov 1;11(21).
86. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 8;38(32):2459.

87. Pradhan A, Bhandari M, Sethi R. Ezetimibe and Improving Cardiovascular Outcomes: Current Evidence and Perspectives. *Cardiology Research and Practice*. 2020 Jun 28;2020:1–9.
88. Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories : results from the FOURIER trial. *Eur Heart J*. 2021 Dec 14;42(47):4821–9.
89. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 29;379(22):2097–107.
90. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Aug 5;38(9):1777–803.
91. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Dec 29;28(15):1682–90.
92. Gorostidi M, Gijón-Conde T, De La Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertens Riesgo Vasc*. 2022;39:174–94.
93. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.

94. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874–2071.
95. Baffour PK, Jahangiry L, Jain S, Sen A, Aune D. Blood pressure, hypertension, and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2024 Mar 27;31(5):529–56.
96. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Revista Española de Cardiología*. 2016 Jun;69(6):579–87.
97. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):213–5.
98. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):88.
99. Gomis R, Artola S, Conthe P, Vidal J, Casamor R, Font B. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes ambulatorios con sobrepeso u obesidad en España. Estudio OBEDIA. *Med Clin (Barc)*. 2014 Jun 6;142(11):485–92.
100. Matilde Rubio Almanza, Rosa Cámara Gómez, Francisco J. Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: también unidas en opciones terapéuticas. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2019;66(3):140 9.
101. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with

- diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
102. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205–16.
 103. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1998;339(4):229–34.
 104. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2022 May 1;34(3):130–79.
 105. de Vries TI, Cooney MT, Selmer RM, Hageman SHJ, Pennells LA, Wood A, et al. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European Heart Journal*. 2021 Jun 13;42(25):2455–67.
 106. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Oct 29;373(18):1720–32.
 107. Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Wood D, et al. Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease—A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care*. 2020 Apr 1;43(4):726–33.
 108. 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 Jul 1;26(6):407–13.
109. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JAC, 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 Dec 3;312(21):2234–43.
 110. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine.* 2022 Feb 28;28:1–7.
 111. Gunawan F, Nassif ME, Partridge C, Ahmad T, Kosiborod M, Inzucchi SE. Relative frequency of cardiology vs. endocrinology visits by type 2 diabetes patients with cardiovascular disease in the USA: implications for implementing evidence-based use of glucose-lowering medications. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020;9:56–9.
 112. Adhikari R, Jha K, Dardari Z, Heyward J, Blumenthal RS, Eckel RH, et al. National Trends in Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists by Cardiologists and Other Specialties, 2015 to 2020. *Journal of the American Heart Association J Am Heart Assoc.* 2022;11:23811.
 113. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. 2019 Sep 19;381(21):1995–2008.
 114. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
 115. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine.* 2020 Oct 8;383(15):1436–46.

116. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 18;384(11):989–1002.
117. Trevisan M, Fu EL, Szummer K, Norhammar A, Lundman P, Wanner C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of cardiovascular events in diabetes patients surviving an acute myocardial infarction. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020 Jan 30;7(2):104–11.
118. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):841–51.
119. Rozado J, Iglesias DG, Soroa M, Junco-Vicente A, Barja N, Adeba A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors at Discharge from Cardiology Hospitalization Department: Decoding A New Clinical Scenario. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 2600. 2020 Aug 11;9(8):2600.
119. Mohanty AF, Levitan EB, King JB, Dodson JA, Vardeny O, Cook J, et al. Sacubitril/Valsartan Initiation Among Veterans Who Are Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Naïve With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association J Am Heart Assoc*. 2021;10:20474.
121. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. <https://doi.org/101056/NEJMoa052256>. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
122. Nayor M, Larson MG, Wang N, Santhanakrishnan R, Lee DS, Tsao CW, et al. The Association of Chronic Kidney Disease and Microalbuminuria with Heart Failure with Preserved versus Reduced Ejection Fraction HHS Public Access. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(5):615–23.

123. García-González P, Fácila Rubio L, Montagud V, Chacón-Hernández N, Fabregat-Andrés Ó, Morell S. Predictores de hospitalización prolongada en cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2014 Jan 1;67(1):62–3.
124. Mazón-Ramos P, Cordero A, González-Juanatey JR, Bertomeu Martínez V, Delgado E, Vitale G, et al. Control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos revascularizados: un subanálisis del estudio ICP-Bypass. *Rev Esp Cardiol*. 2015 Feb 1;68(2):115–20.
125. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 7;44(38):3720–826.
126. Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, Halvorsen S, Hassager C, Huber K, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Dec 1;11(12):939–49.
127. Aronow HD. The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering trial: MIRACuLous or not, it's time to change current practice. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002 Jan 7;3(1):3.
128. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 4;376(18):1713–22.
129. Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, Halvorsen S, Hassager C, Huber K, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology

- (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Dec 1;11(12):939–49.
130. jde Boer IH. A New Chapter for Diabetic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 31;377(9):885–7.
131. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS.
132. Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mata-Cases M, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J. Prevalencia y control de la diabetes mellitus tipo 2 entre los médicos de Atención Primaria de España. Estudio PRISMA. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 May 1;64(5):265–71.
133. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocrine Practice*. 2022 Aug;28(10).
134. Guijarro C, Civeira F, López-Miranda J, Masana L, Pedro-Botet J, Pintó X, et al. Situación en 2020 de los requerimientos para la utilización de inhibidores de PCSK9 en España: resultados de una encuesta nacional. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2022 Jan 1;34(1):10–8.
135. Zamora A, Masana L, Comas-Cufi M, Plana N, Vila À, García-Gil M, et al. Número de pacientes candidatos a recibir inhibidores de la PCSK9 según datos de 2,5 millones de participantes de la práctica clínica real. *Rev Esp Cardiol*. 2018 Dec 1;71(12):1010–7.

8. APÉNDICE

8.1. Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADA	American Diabetes Association
Apo	Apolipoproteína
ARA-2	Antagonistas del receptor de angiotensina 2
arGLP1	Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1
CABG	Cirugía de revascularización coronaria
CDC	Centro para el Control y la Prevención de enfermedades
CETP	Proteína de transferencia de éster de colesterol
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECVA	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
ECVAS	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
ECV	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ESH	Sociedad Europea de Hipertensión
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
g	Gramos
GBA	Glucemia basal alterada
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GPA	Glucosa plasmática en ayunas

HR	<i>Hazard ratio</i>
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HF	Hipercolesterolemia familiar
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ICP	Intervencionismo coronario percutáneo
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
iDPP4	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IM	Infarto de miocardio
iSGLT2	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
L	Litro
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
Mg	Miligramos
Min	Minuto
mL	Mililitros
m ²	Metro cuadrado
mM	milimoles
mmHg	Milímetros de mercurio
no-HDL-C	Colesterol que no es unido a lipoproteínas de alta densidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión arterial
PCSK9	<i>Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9</i>
RCV	Riesgo cardiovascular

PDM	Paciente diabético
RCV	Riesgo cardiovascular
SCA	Síndrome coronario agudo
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Estimation</i>
SCORE2	<i>Systematic Coronary Risk Estimation 2</i>
SCORE2-OP	<i>Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons</i>
SM	Síndrome metabólico
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
TC	Tomografía computarizada
TFGe	Tasa de filtrado glomerular estimada
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

8.2. Índice de tablas

Tabla 1. Categorías de riesgo de la diabetes.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes.

Tabla 3. Clasificación de la OMS según el IMC.

Tabla 4. Niveles de riesgo cardiovascular de acuerdo con las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de dislipemia del año 2019.

Tabla 5: Categorías de riesgo cardiovascular de las personas aparentemente sanas para su edad según el sistema SCORE-2 y SCORE2-OP.

Tabla 6. Comparación entre la estratificación de riesgo cardiovascular del paciente no diabético según las guías ESC del año 2019 de dislipemia y 2021 de prevención cardiovascular.

Tabla 7. Niveles de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos de acuerdo con las guías europeas de práctica clínica de DM del año 2019.

Tabla 8. Niveles de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos de acuerdo con las guías europeas de práctica clínica de DM del año 2023.

Tabla 9. Características basales de la muestra. Comparación entre los pacientes diabéticos y no diabéticos y entre los pacientes diabéticos de no muy alto RCV y diabéticos muy alto RCV.

Tabla 10. Tratamientos farmacológicos previo al ingreso en función de DM y su RCV.

Tabla 11. Estudios analíticos y técnicas solicitados durante el ingreso hospitalario y grado de control del riesgo cardiovascular, en el conjunto de pacientes, en el grupo de pacientes no diabéticos y en el grupo de pacientes diabéticos.

Tabla 12. Comparación entre los antecedentes al ingreso y los diagnósticos al alta en el grupo de PDM ingresados en el hospital de referencia respecto a otros hospitales de la comunidad.

Tabla 13. Comparación de los estudios realizados durante el ingreso y tratamientos al alta en el grupo de pacientes diabéticos en el hospital de referencia respecto a otros hospitales de la comunidad.

Tabla 14. Comparativa de las características basales, FRCV, comorbilidades y motivo de ingreso entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, así como entre los pacientes no diabéticos de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

Tabla 15. Comparativa de los tratamientos al ingreso hospitalario entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, así como entre los pacientes no diabéticos de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

Tabla 16. Comparativa de los tratamientos al alta hospitalaria entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, así como entre los pacientes no diabéticos de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

Tabla 17. Comparativa de los valores analíticos solicitados durante el ingreso hospitalario entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, así como entre los pacientes no diabéticos de acuerdo con su riesgo cardiovascular.

Tabla 18. Comparativa del tratamiento al alta hospitalaria del paciente de muy alto riesgo cardiovascular, diabético y no diabético.

Tabla 19. Resultados del análisis multivariable en relación con la probabilidad de intensificación de tratamiento hipolipemiente del paciente muy alto RCV durante el ingreso hospitalario.

Tabla 20. Comparativa entre pacientes diabéticos y no diabéticos y pacientes de muy alto RCV de los valores analíticos cardiovasculares principales y tratamiento cardiovascular a los 12 meses de seguimiento.

8.3. Índice de figuras

Figura 1. Mecanismo de los iSGLT2. Protección cardiovascular y protección renal.

Figura 2. Algoritmo propuesto y niveles de porcentaje de reducción en función del tratamiento hipolipemiante de acuerdo con las guías de práctica clínica de la sociedad europea de Cardiología de tratamiento de dislipemia.

Figura 3. Diagrama de flujo indicando los pacientes seleccionados inicialmente y los motivos de exclusión con la muestra final de los pacientes.

Figura 4. Diagrama de flujo que muestra la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes en el estudio.

Figura 5. Porcentaje de pacientes diabéticos tratados previo al ingreso y al alta con estatinas, estatinas de alta potencia, IECAs, metformina, iSGLT2 y arGLP1.

Figura 6. Tratamiento cardiovascular al ingreso y al alta en función del motivo de ingreso.

Figura 7. Gráfico de barras que muestra la comparativa del motivo principal de ingreso, comparación entre el paciente diabético y no diabético.

Figura 8. Gráfico de barras que muestra la comparación del tratamiento al alta entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

Figura 9. Gráfico de barras que muestra la comparación del tratamiento al alta entre pacientes no diabéticos, en función de su riesgo cardiovascular.

Figura 10. Gráfico del seguimiento analítico a 12 meses tras el alta hospitalaria.

Figura 11. Gráfico que compara el porcentaje de pacientes diabéticos de muy alto riesgo cardiovascular en función de las cifras de LDL-C, mayor o menor de 55 mg/dL.

Figura 12. Gráfico del porcentaje de pacientes diabéticos de alto RCV según el valor de LDL-C objetivo.

Figura 13. Gráfico del porcentaje de pacientes diabéticos según el valor de HbA1C objetivo.

8.4. Publicaciones

Case Reports > [Rev Esp Cardiol \(Engl Ed\)](#). 2023 Jun;76(6):483-485. doi: 10.1016/j.rec.2022.12.015.

Epub 2023 Feb 4.

Quality control of cardiovascular risk in hospitalized diabetic patients in cardiology services

[Article in English, Spanish]

Javier Cuevas ¹, Daniel Morena ², Luis Gutiérrez ³, Pablo Flórez ⁴, Valentina Chiminazzo ⁵,
Jesús María de la Hera ⁶

Multicenter Study > [Semergen](#). 2024 Oct;50(7):102224.

doi: 10.1016/j.semerg.2024.102224. Epub 2024 Mar 29.

[Primary care and natriuretic peptides: design of a care process as a pathway to improve the diagnosis of heart failure]

[Article in Spanish]

J Cuevas Pérez ¹, D Moro Quesada ², V Alonso Fernández ³, M Á Prieto-Díaz ⁴,
B Prieto García ⁵, P Herrero Puente ⁶, V Chiminazzo ⁷, R Ludeña Martín-Tesorero ¹,
J M de la Hera Galarza ⁸