



Universidad de Oviedo

Programa de Doctorado
Investigación en Medicina

*“Pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus oculta
y enfermedad coronaria establecida que van a ser
sometidos a intervencionismo coronario percutáneo”*

Ernesto Hernández Martín

ÍNDICE

Agradecimientos.....	6
Glosario de abreviaturas.....	7
I. INTRODUCCIÓN	
1. Preámbulo.....	10
1.1. Magnitud sanitaria del problema.....	10
2. Definición de DM.....	12
2.1. Tipos de DM.....	13
3. Diagnóstico de DM.....	14
3.1. Glucemia plasmática en ayunas.....	14
3.2. Hemoglobina glucosilada.....	15
3.3. Test de tolerancia oral a la glucosa.....	16
3.4. Socores de riesgo.....	17
4. Epidemiología de DM y de ECV.....	18
4.1. Epidemiología de la DM.....	18
4.2. Epidemiología de la de ECV.....	19
5. Fisiopatología de la DM en la ECV.....	21
5.1. El “continuo cardiovascular” en la DM.....	21
5.2. Resistencia insulínica.....	22
5.3. Disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamción vascular.....	22
5.4. Dislipemia aterogénica.....	24
5.5. Coagulación y función plaquetaria.....	26
5.6. Síndrome metabólico.....	27
5.7. Miocardiopatía diabética.....	28
6. DM2 y ECV.....	29
6.1. DM2, FRCV y riesgo de ECV.....	29
6.1.1. Índices de riesgo.....	33
6.2. Grado de control de FRCV en DM.....	33
6.3. Situaciones especiales.....	34
6.3.1. Insuficiencia cardíaca.....	34
6.3.2. Fibrilación auricular y muerte súbita cardíaca.....	35
6.3.3. Enfermedad vascular periférica y cerebrovascular.....	36
6.3.4. Enfermedad microvascular: retinopatía y nefropatía.....	37

7. Mortalidad e impacto de la DM.....	38
7.1. Pronóstico de DM.....	38
7.2. Pronóstico de ECV.....	41
8. Tratamiento y prevención cardiovascular en la DM.....	42
8.1. Estilo de vida.....	42
8.1.1. Actividad física.....	44
8.1.2. Nutrición.....	46
8.1.3. Control del peso.....	48
8.1.4. Tabaquismo.....	49
8.2. Control de la glucosa.....	51
8.3. Presión arterial.....	52
8.4. Dislipemia.....	53
8.5. Función plaquetaria.....	55
8.6. Manejo de la enfermedad coronaria.....	56
8.6.1. Tratamiento médico óptimo.....	56
8.6.2. Revascularización.....	58

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio.....	61
2. Objetivos.....	63
2.1. Objetivo general.....	63
2.2. Objetivos específicos.....	63
3. Análisis estadístico.....	64

III. RESULTADOS

1. Características basales de la población.....	66
2. Datos antropométricos y analíticos.....	68
3. Tratamiento tras la ICP.....	70
4. Datos hemodinámicos.....	71
5. Evolución de los datos antropométricos y analíticos a 3 años.....	71
6. Evolución del tratamiento a 3 años.....	79
7. Eventos a 3 años.....	81

IV. DISCUSIÓN.....	83
V. CONCLUSIONES.....	96
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	98

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mis más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han sido imprescindibles en la realización de este laborioso trabajo, y sin las cuales esta meta que por fin se alcanza no hubiera sido posible.

En primer quería expresar mi enorme gratitud a Jesús María de la Hera Galarza, Txetxu. Ideólogo y creador de este proyecto. Y un amigo. Gracias por la confianza depositada en mí para formar parte de este trabajo, por ser una motivación constante en los demás y una fuente inagotable de ideas.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud al doctor Elías Delgado, parte fundamental en el desarrollo de este proyecto, y sin el cual no habría sido posible.

Quisiera agradecer también el inestimable trabajo y apoyo realizado por el doctor Fernando Sánchez Lasheras, por las horas compartidas juntos, empleadas en el exhaustivo análisis de los datos.

Por supuesto agradecer el apoyo de mi familia, en especial a mi padre, un empuje constante para poder conseguir alcanzar este objetivo, y a mi madre y hermanos por todo su cariño y apoyo durante todo el tiempo que ha llevado el poder terminar este trabajo.

Y, por último, quisiera hacer el agradecimiento más especial a mi mujer Mónica y mi hijo Daniel. La razón por la que finalmente estoy escribiendo estas líneas. Sencillamente sin ellos esto no hubiera sido posible. Os quiero.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- 2hGP – Glucemia a las 2 horas postcarga
- AAS – Ácido acetil salicílico
- ACV – Accidente cerebrovascular
- ADA – Asociación americana para la diabetes
- AGL – Ácidos grasos libres
- AF – Antecedentes familiares
- ARA-II - Antagonista del receptor de la angiotensina II
- AVAD – Años de vida ajustados por discapacidad
- CI – Cardiopatía isquémica
- cm – Centímetros
- DM – Diabetes Mellitus
- DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
- EAC – Enfermedad arterial coronaria
- EASD – Asociación europea para el estudio de la diabetes
- ECV – Enfermedad cardiovascular
- ESC – Sociedad Europea de Cardiología
- FA – Fibrilación auricular
- FEVI - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- FINDRISC – The FINNish Diabetes RIsk SCore
- GAA – Glucemia alterada en ayunas
- GPA – Glucemia plasmática en ayunas
- HbA1c – Hemoglobina glucosilada
- HDL-colesterol – Lipoproteínas de alta densidad
- HTA – Hipertensión arterial
- IAM – Infarto agudo de miocardio
- IC – Insuficiencia cardiaca
- ICP – Intervencionismo coronario percutáneo
- IDF – Federación internacional de Diabetes
- IG – Intolerancia a la glucosa
- IECA – Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
- IMC – Índice de masa corporal
- Kg – Kilogramos
- LDL-colesterol – Lipoproteínas de baja densidad
- mmHG – Milímetros de mercurio
- mg/dL – Miligramos por decilitro
- MSC – Muerte súbita cardiaca
- NO – Óxido nítrico
- OMS – Organización Mundial de la Salud

- PAD – Presión arterial diastólica
- PAI-1 – Inhibidor tipo I del activador tisular del plasminógeno
- PAS – Presión arterial sistólica
- RI – Resistencia a la insulina
- ROS – Especies reactivas del oxígeno
- SM – Síndrome Metabólico
- TCI – Tronco coronario izquierdo
- TTOG – Test de tolerancia oral a la glucosa
- VLDL – Lipoproteínas de muy baja densidad

I. INTRODUCCIÓN

1. Preámbulo.

La Diabetes Mellitus (DM) constituye un importante problema de salud. Se estima que aproximadamente 387 millones de personas en el mundo tienen DM, lo que supone una prevalencia del 8.3% de la población mundial, de las que más del 95% tendría DM tipo 2 (DM2).

Se calcula que este número se va a incrementar hasta los 592 millones en el año 2035 y que alrededor de la mitad de ellos desconocerán su diagnóstico.

En Europa se estima que alrededor de 52 millones de personas tiene DM, alrededor del 7.9% del total de la población(1). Los países con el mayor número de personas con DM están en su mayor parte en países de Europa Occidental, como Alemania, España, Italia, Francia y el Reino Unido(2). Se estima que esta cifra va a aumentar a más de 64 millones hacia 2030.

En España esta situación no es una excepción. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se prevé que la prevalencia de la DM en España aumente un 40% al llegar a 2025, en comparación con el año 2000(3). La prevalencia global de DM es de un 10,58%, de la que un 90% de los casos corresponden a DM2. En términos de coste esto implica alrededor de un 6% del presupuesto total de asistencia sanitaria (2,4-2,6 millones de euros) en el tratamiento de los más de 3 millones de pacientes con DM(1).

1.1 Magnitud sanitaria del problema.

Se calcula que otros 300 millones de personas tienen características que indican riesgo de sufrir DM2 en el futuro, como son las siguientes situaciones:

- hiperglucemia en ayunas o también llamada glucemia alterada en ayunas (GAA)
- intolerancia a la glucosa (IG)
- DM gestacional
- Resistencia a la insulina (RI) con niveles normales de glucemia

La mayoría de los casos nuevos de DM2 ocurren en un contexto de estilo de vida occidental, dietas ricas en grasas y poco ejercicio físico, lo que conduce a un aumento

de la obesidad, RI e hiperinsulinemia compensadora, y finalmente a una insuficiencia de las células beta pancreáticas y una situación de DM2 franca.

La asociación observada entre el riesgo macrovascular y la RI ha llevado a pensar que el riesgo cardiovascular aparece precozmente, antes de que se desarrolle la DM2, mientras que la relación estrecha entre la hiperglucemia y la enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía, neuropatía) indica que este riesgo no se vuelve aparente hasta que aparece una hiperglucemia franca. Estos conceptos ponen de manifiesto la naturaleza progresiva tanto de la DM2 como del riesgo cardiovascular asociado, lo que comporta desafíos específicos en las distintas fases de la vida de una persona con DM. De hecho, más del 60% de las personas con DM2 contrae una enfermedad cardiovascular (ECV).

La DM y las ECV se desarrollan en paralelo a ciertas anomalías metabólicas que reflejan y causan cambios en la vasculatura. Más de la mitad de la mortalidad y gran parte de la morbilidad de la población con DM está relacionada con las ECV, lo que hace que los médicos que trabajan en el campo de la DM y la medicina cardiovascular unan sus fuerzas para investigar y manejar estas enfermedades.

Las ECV son la principal causa de morbimortalidad en los individuos con DM. Los adultos con DM presentan un riesgo de ECV de dos a cuatro veces superior al de los que no la tienen. Aproximadamente 18 millones de personas mueren cada año a causa de las ECV, siendo la hipertensión arterial (HTA) y la DM los factores de riesgo más predisponentes(4).

Los individuos con DM2 suelen presentar una prevalencia más elevada de los factores de riesgo tradicionales que les sitúan en la categoría de riesgo más elevada para desarrollar las ECV y en especial para la cardiopatía isquémica (CI). Es lo que se conoce como la “equivalencia de riesgo coronario”.

En España, se estima que las ECV representan la causa de muerte en al menos la mitad de los individuos con DM, y según algunos estudios hasta en un 75-80%. En 2005, las ECV fueron la primera causa de muerte, y supuso en España un 32,8% del total de fallecimientos. La DM era globalmente la séptima causa de muerte, y ocupaba el lugar octavo-noveno en los varones y el puesto quinto-sexto en las mujeres.

Aunque la mortalidad por enfermedad arterial coronaria (EAC) ha venido disminuyendo en los varones diabéticos durante las tres últimas décadas parece que en las mujeres está, en cambio, aumentando.

De hecho, aunque la prevalencia de la DM es ligeramente superior en los varones, las mujeres españolas tienden a tener un peor control de sus factores de riesgo en comparación con los varones. Además, las mujeres tienen peor pronóstico una vez afectadas por las ECV.

2. Definición de DM.

La DM es una condición definida por una concentración persistentemente alta de glucosa en sangre debido a defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas(5).

Se define mediante distintos criterios:

- La presencia en más de una determinación analítica en ayunas de una concentración de glucosa en sangre, la glucemia plasmática en ayunas (GPA), igual o superior a 126 miligramos por decilitro (mg/dL)
- Una glucemia plasmática superior a 200 mg/dL acompañada de síntomas relacionados con la DM
- Una concentración igual o superior a 200 mg/dL a las dos horas de la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)
- Una proporción de hemoglobina glucosilada (HbA1c) superior al 6.5%.

Hay que destacar que el método estándar para conocer los niveles de glucosa en sangre es analizar el plasma venoso.

La clasificación de DM está basada en las recomendaciones OMS y la Asociación Americana para la Diabetes (ADA).

2.1 Tipos de DM.

Se han identificado cuatro categorías etiológicas principales de DM: tipo 1 (DM1), DM2, “otras formas específicas” de DM y DM “gestacional”.

- La DM1 se caracteriza por una deficiencia de insulina debida a la destrucción de las células beta pancreáticas mediante un mecanismo autoinmune, que progresa hacia una deficiencia absoluta de insulina. Típicamente, la DM1 ocurre en personas jóvenes y delgadas que sufren poliuria, sed y pérdida de peso, con propensión a la cetosis. No obstante, la DM1 puede aparecer a cualquier edad, a veces con una progresión lenta. En este último caso, se produce una DM autoinmunitaria latente en adultos (LADA) y se desarrolla una dependencia de la insulina en pocos años. Los autoanticuerpos que se dirigen a las células beta pancreáticas son un marcador de DM1, aunque no son detectables en todos los pacientes y disminuyen con la edad. En comparación con otras etnias y grupos geográficos, la DM1 es más común entre los caucásicos.
- La DM2 se caracteriza por una combinación de RI y de fallo de las células beta pancreáticas asociada a la obesidad (típicamente de distribución abdominal) y a un estilo de vida sedentario. La RI y la alteración de la secreción de insulina de la primera fase que causa hiperglucemia postprandial son características de la fase inicial de la DM2. Esto se sigue de una respuesta disminuida de insulina y de una hiperglucemia persistente en ayunas. La DM2 se desarrolla típicamente en la segunda mitad de la vida y afecta a más del 90% de los adultos con DM. Sin embargo, con el aumento de la obesidad entre los jóvenes y en poblaciones no europeas, existe una tendencia hacia una disminución en la edad de inicio.
- La DM gestacional se desarrolla durante el embarazo. Después del parto, en la mayoría de los casos se produce un retorno al estado euglucémico, pero persiste un riesgo elevado de sufrir DM2 en el futuro, con una probabilidad de desarrollar DM a los 10 años en torno al 20%.
- Otras formas específicas de DM, incluyen: mutaciones genéticas puntuales que producen formas raras de DM, como la DM del joven que se inicia en la vida adulta; la DM secundaria a otras enfermedades (pancreatitis, traumatismos o cirugía de páncreas); y la DM inducida por fármacos o sustancias químicas.

Los trastornos del metabolismo de la glucosa (la GAA y la IG antes comentadas) a menudo conocidas como “prediabetes”, reflejan la historia natural de la progresión desde la normoglucemia a la DM2. Es habitual que en estos casos se produzca una oscilación entre diferentes estados glucémicos, tal como se espera cuando la variable continua glucosa plasmática está dicotomizada.

- El punto de corte para la GAA difiere según se trate de la ADA (> 100 mg/dL) o de la OMS (> 110 mg/dL).
- La IG solo se puede reconocer a partir de los resultados de un TTOG, y se define como una glucemia a las 2 horas postcarga (2hGP) ≥ 140 y < 200 mg/dL.

3. Diagnóstico de DM.

La DM2 no produce síntomas específicos durante muchos años, lo que explica que aproximadamente la mitad de los casos de DM2 estén sin diagnóstico.

Los criterios de la OMS se basan en la GPA y en el TTOG con la 2hGP. Se recomienda el uso del TTOG en ausencia de hiperglucemia franca.

La ADA fomenta el uso de la HbA1c, la GPA y el TTOG, en este orden. El argumento para usar GPA o HbA1c sobre el TTOG se basa fundamentalmente en su factibilidad.

Como hemos visto se pueden dar tres escenarios clínicos posibles: normoglucemia, estados prediabéticos (GAA, IG) o DM. La clasificación depende de si sólo se determina la GPA y HbA1c, o si se combina con una 2hGP.

3.1 Glucemia plasmática en ayunas.

Ya se ha comentado anteriormente los criterios diagnósticos para definir la DM utilizando la GPA o una determinación aislada de glucemia.

Una persona con GAA puede tener IG o incluso DM si se investiga con un TTOG. Una GPA normal refleja capacidad para mantener una secreción insulínica basal adecuada, junto con una sensibilidad hepática a la insulina suficiente para controlar la liberación de glucosa hepática. Un valor de glucosa postcarga dentro de la normalidad requiere una

correcta respuesta secretora de insulina y una sensibilidad adecuada a la insulina en los tejidos periféricos.

3.2 Hemogloblina glucosilada.

La HbA1c es un marcador biológico de glucación proteica secundaria a la exposición a determinados niveles de glucosa de manera sostenida, y que se produce por un proceso no enzimático debido a la difusión de glucosa al interior de los eritrocitos. Corresponde al porcentaje de hemoglobina que sufre este proceso, y tiene una buena correlación con los niveles medios de glucemia de las últimas 8-12 semanas(6).

Existe controversia acerca del empleo sistemático de la HbA1c ya que puede variar en función de la edad, de la etnia o el sexo y genera un mayor costo (sobre todo en países con una renta media per cápita baja), si bien es un parámetro indicativo de la “cronoglucemia” con una menor variabilidad intrapersonal y se ha visto que es un mejor predictor que la GPA de complicaciones macro y microvasculares(7), aunque en un estudio chino la GPA se comportó como un mejor test de screening que la HbA1c para detectar nuevos casos de DM(8). En un estudio asturiano que investigó el estado del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con EAC que iban a ser sometidos a un cateterismo cardiaco terapéutico, se evidenció que la HbA1c diagnosticaba aisladamente pocos casos de DM desconocida aunque su incorporación a un modelo de estimación de riesgo permitía optimizar la indicación del TTOG con un aprovechamiento óptimo(9). Este hecho se ha corroborado en un metaanálisis donde se evidenció un infradiagnóstico del 48% de nuevos casos de DM utilizando la HbA1c en comparación con el TTOG(10).

No obstante, hay que señalar que la HbA1c tiene una especificidad muy elevada, lo que es muy importante tener en cuenta cuando se trata de una enfermedad de elevada prevalencia e incidencia como es el caso de la DM. Así mismo resulta un test asequible, que no precisa de ayunas por parte del paciente y que sólo requiere de una muestra de sangre para su análisis e interpretación. El punto de corte para el diagnóstico de DM se ha establecido en el 6.5%, y se ha visto que se correlaciona adecuadamente para la predicción de retinopatía en comparación con el resultado de TTOG. De todas formas, se ha demostrado que valores por encima del 6% supone un riesgo muy significativo

tanto de desarrollo de DM como de eventos cardiovasculares(11). Para lograr una menor variabilidad en los resultados y una mayor robustez a la hora de sacar conclusiones en los estudios se ha estandarizado el método de análisis desde el 2007, consensuado por la ADA, la asociación europea para el estudio de la diabetes (EASD) y la federación internacional de diabetes (IDF)(12).

3.3 Test de tolerancia oral a la glucosa.

El TTOG es una prueba que se realiza por la mañana después de una noche en ayunas (8-14 horas). Se debe tomar una muestra de sangre antes de ingerir, en 5 minutos, 75 gramos de glucosa disuelta en 250-300 mL de agua y tomar otra muestra de sangre después de 120 minutos (es importante tener en cuenta que la prueba se inicia cuando el paciente empieza a beber).

Existen opiniones favorables al empleo sistemático del TTOG ya que puede haber personas infradiagnosticadas(13), como se vio en un estudio de población con EAC en el que un 26% con DM estaba infradiagnosticado(14). Además se considera el mejor test para detectar la IG(15), que se ha visto que es un factor predictor de complicaciones macrovasculares.

Sin embargo, el empleo del TTOG no está ampliamente difundido en la práctica médica cotidiana actual. Hay varias razones que podrían explicar este hecho: la carga económica, los posibles efectos secundarios, la variabilidad técnica entre centros, e incluso la diferente fiabilidad en función de diferentes escenarios clínicos. Esto llevaría a una dificultosa reproducibilidad general en la práctica diaria.

En la última actualización de la guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular del año 2014 se recomienda la GPA y la HbA1c como test para el diagnóstico de DM (con grado de recomendación I-B) y para el cribado de DM en pacientes con ECV (con grado de recomendación I-A)(16).

Al no existir diferencias en cuanto a la actuación terapéutica entre una HbA1c en la franja de la prediabetes (5.7-6.4%) y una IG, la ADA no propone realizar un TTOG. Esto, que podría ser cierto para la IG, no lo es para los posibles nuevos diagnósticos de DM por el TTOG, que permitirían iniciar el tratamiento con antidiabéticos orales y

modificar los umbrales de prevención secundaria. De hecho, en un estudio realizado a pacientes con EC sin diagnóstico previo de DM se comparó la capacidad diagnóstica de la HbA1c con el TTOG, y se vio que muchos pacientes habrían quedado sin ser diagnosticados de DM si únicamente se hubiera utilizado la HbA1c(17). Además se ha visto en algunos estudios una relación lineal entre los niveles de 2hGP de un TTOG y la morbimortalidad(18)(19)(20), hecho que no se ha constatado de una manera tan significativa en el caso de la HbA1c.

3.4 Scores de riesgo.

Por otro lado existen scores de riesgo que incluyen variables como la edad, el índice de masa corporal, el perímetro abdominal, la historia de HTA, el consumo de carne roja, café o alcohol, o el sedentarismo que se consideran herramientas útiles para la identificación de individuos de alto riesgo de desarrollar DM(21)(22). Sin embargo raramente se utilizan en la práctica diaria al no ser test fácilmente disponibles y de un manejo rápido y sencillo(23).

El índice de riesgo The FINnish Diabetes RiSk SCore (FINDRISC) es el más utilizado para el cribado de riesgo de DM en Europa. Esta herramienta, disponible en casi todas las lenguas europeas, predice el riesgo de DM2 (incluidas la DM asintomática y la IG) a 10 años con una precisión del 85%. Se ha validado en la mayoría de las poblaciones europeas.

Es necesario separar a los sujetos en tres escenarios diferentes: la población general, personas con determinados trastornos (obesos, hipertensos o con historia familiar de DM), y pacientes con ECV diagnosticada. Para los dos primeros grupos la estrategia de cribado adecuada es empezar utilizando un score de riesgo de DM e investigar a los sujetos que tengan un valor elevado (con un TTOG o una combinación de HbA1c y GPA). En pacientes con ECV se utiliza directamente una combinación de la HbA1c y GPA y cuando no sean concluyentes está indicado el TTOG, ya que a menudo la gente que pertenece a este grupo puede tener DM que se pone de manifiesto únicamente por el TTOG.

4. Epidemiología de la DM y de la ECV.

4.1 Epidemiología de la DM.

La prevalencia global de la DM en el mundo incluyendo todos los grupos de edad se estima que alcance el 8.4% en el año 2030(24).

En Europa, las estimaciones generales de la IDF indican que 52 millones de habitantes de 20 a 79 años de edad tienen DM y que esta cifra va a aumentar a más de 64 millones hacia 2030. En 2014 63 millones de europeos tenían IG, y murieron 281.000 varones y 317.000 mujeres con DM de todo el mundo, la mayoría por ECV. El gasto sanitario de la DM en Europa fue de alrededor de 75.000 millones de euros en 2014 y se calcula que va a aumentar hasta 90.000 millones hacia 2030(2).

Entre los europeos, la prevalencia de DM se sitúa en torno al 7.9% y aumenta con la edad en ambos sexos. Así, menos del 10% de las personas de menos de 60 años, un 10-20% de las de 60-69 años y un 15-20% de los mayores de 70 años presentan DM conocida, y se han detectado proporciones similares de DM asintomática a partir de chequeos generales. Esto significa que el riesgo de DM a lo largo de la vida es de un 30-40% en las poblaciones europeas. De manera parecida, la prevalencia de IG aumenta linealmente desde el 15% aproximadamente en adultos jóvenes hasta un 35-40% de los europeos de edad avanzada. Incluso la HbA1c aumenta con la edad en ambos sexos, hecho que se observa también en la población no diabética(25).

En general la prevalencia es más elevada en los varones, excepto a partir de los 60 años en que comienza a ser más elevada en las mujeres. Lo mismo sucede con los estados prediabéticos a partir de los 70 años(26). Hay que destacar que estos resultados en muchos casos se obtienen sin la realización de un TTOG y que puede provocar el infradiagnóstico, sobre todo en la población femenina(27).

España es un país con una prevalencia elevada de DM pero también uno de los países occidentales con una menor prevalencia de CI. La DM es una de las enfermedades con un mayor impacto en la población española y en el sistema de asistencia sanitaria como consecuencia de su elevada prevalencia, la frecuencia de las complicaciones crónicas y su alta mortalidad. Según la OMS, se prevé que la prevalencia de la DM en España aumente un 40% al llegar a 2025, en comparación con el año 2000.

En el estudio DIABETES publicado en 2012, la prevalencia ajustada por la edad en España se situaba en torno al 13,8%, con un 6.8% de DM desconocida previamente, con una prevalencia más alta en los varones que en las mujeres y que aumentaba progresivamente con la edad, excepto a partir de los 76 años en que comenzaba a ser más elevada en las mujeres. La DM se asociaba de manera significativa con la obesidad, la HTA, triglicéridos altos en sangre, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) y un bajo nivel educativo(28).

Por lo que respecta a la incidencia de la DM2 en España se ha observado una incidencia anual ajustada por la edad entre 5 y 10 casos por 1.000 habitantes/año(29)(30). Estos resultados son comparables a los observados en poblaciones similares de Estados Unidos(31).

Los registros de factores de riesgo en la población mundial muestran que la obesidad y la DM2, que dependen fundamentalmente del estilo de vida, están aumentado de forma exponencial con el paso de los años. Los resultados de los estudios EuroAspire I (1995), II (2000) 1 y III (2006-2007) han sido desalentadores, demostrando pocos avances en los cambios de estilo de vida: la prevalencia de obesidad y de diabetes aumentó del 25% al 38% y del 17,4% al 28,0%, respectivamente(32)(33).

4.2 Epidemiología de la ECV.

La DM2 es un potente factor de riesgo cardiovascular. Más del 60% de las personas con DM2 contrae una ECV.

Dentro de la población con CI, la prevalencia de la DM es aún mayor que en otras poblaciones. En los datos del Euro Heart Survey, registro realizado en 25 países europeos con más de 4.000 pacientes, se observó que el 31% de los pacientes eran diabéticos en el momento del diagnóstico de la EAC y que tras la realización de un TTOG un 35% de los pacientes tenía una alteración del metabolismo de la glucosa y entre un 14-22% se diagnosticaba de DM de novo. La conclusión fue clara: dentro de la población de pacientes con CI la prevalencia de la alteración del metabolismo de la glucosa o de DM es mayor que en la población general(34).

Aunque la tasa de mortalidad por CI ha descendido en las últimas cuatro décadas en los países desarrollados, sigue siendo la causa de aproximadamente un tercio de todas las muertes en mayores de 35 años. En nuestro entorno se estima que cada año la ECV causa en total unos 4 millones de fallecimientos en Europa y 1.9 millones en la Unión Europea, la mayor parte por EAC, lo que supone un 47% de todas las muertes en Europa y el 40% de la Unión Europea. Ello conlleva un coste total estimado de la enfermedad cardiovascular en Europa de 196.000 millones de euros anuales, aproximadamente el 54% de la inversión total en salud, y da lugar a un 24% de las pérdidas en productividad.

La estimación de la prevalencia real de la EAC en la población es compleja. No se tienen datos de la prevalencia real en nuestro país. Solo un estudio de hace más de una década analizó directamente la tasa de prevalencia de angina en la población general, y la situó en el 7.3 y el 7.7% de los varones y las mujeres respectivamente.

A partir del estudio de Framingham se ha visto que la incidencia de eventos coronarios aumenta en rápidamente con la edad y que las mujeres tienen tasas correspondientes a 10 años menos que las de los varones (un “retardo” medio de 10 años en las tasas de incidencia). Para el caso de IAM y muerte súbita cardíaca (MSC), el retardo de las tasas de incidencia en las mujeres es alrededor de 20 años, aunque el margen disminuye a edades avanzadas. La incidencia general de EAC por encima de 65 años se duplica en los varones y se triplica en las mujeres respecto a edades inferiores. En mujeres premenopáusicas las manifestaciones más graves de la EAC, como el IAM y la MSC, son relativamente raras. Después de la menopausia, la incidencia y la gravedad de la EAC aumentan rápidamente y alcanzan tasas 3 veces mayores que en premenopáusicas de la misma edad.

También es una relación general que por debajo de los 65 años la incidencia anual de eventos coronarios en varones supere a la de los otros eventos ateroscleróticos combinados juntos, mientras que en las mujeres esa relación se iguala. Más allá de los 65 años, la EAC sigue siendo la forma más incidente de presentación, debido a la aterosclerosis.

El predominio masculino en la incidencia de CI es menor en el caso de la angina de pecho. La forma de presentación inicial de la EAC en mujeres menores de 75 años es la angina, con más frecuencia que el IAM. Característicamente, suele ser angina no

complicada en el 80% de los casos, a diferencia de los varones en los que la angina aparece tras un IAM en el 66%. El IAM predomina entre los varones de todos los grupos de edad, y solo un 20% se precede de angina de pecho.

La incidencia de la EAC en general ha disminuido en nuestro país. En todo caso, la CI sigue siendo la primera causa de muerte de adultos tanto en países en vías de desarrollo como en países ricos. Aunque esta incidencia sigue un ritmo decreciente en los países desarrollados, el envejecimiento progresivo de la población y la inmigración hacen suponer que el número absoluto de episodios coronarios y, por lo tanto, la prevalencia de EAC no disminuirán o incluso aumentarán en un futuro próximo. Mientras tanto la globalización de la dieta occidental y el sedentarismo influye decisivamente en el progresivo aumento de la incidencia de EAC en los países en desarrollo, aunque se observa una variabilidad importante entre ellos(35).

5. Fisiopatología de la DM en la ECV.

5.1 “El continuo cardiovascular” en la DM.

La DM2 se caracteriza por un largo tiempo de RI, hiperinsulinemia compensadora y grados variables de elevación de la glucemia plasmática, asociados con aumento del riesgo cardiovascular y de aparición de enfermedad macrovascular antes del diagnóstico.

La alteración glucometabólica precoz se caracteriza por una disminución progresiva de la sensibilidad a la insulina y un aumento de la concentración de glucosa que permanece por debajo del umbral necesario para el diagnóstico de DM2. Aunque hay que matizar que dentro de los estados prediabéticos el efecto de la RI se produce en lugares diferentes. Así en los estados de GAA se produce una resistencia severa a la insulina a nivel hepático, mientras que a nivel del músculo periférico es normal o prácticamente normal. Por el contrario en la IG se produce una resistencia insulínica sobre todo a nivel muscular, siendo este efecto muy moderado a nivel hepático(36).

La aparición de ECV en sujetos con RI es un proceso progresivo, en un período de 20 a 30 años, caracterizado por una disfunción endotelial precoz e inflamación vascular que conduce a la movilización de monocitos, la formación de células espumosas y el

posterior desarrollo de estrías grasas. Estos fenómenos favorecen la formación de placas ateroscleróticas las cuales, en presencia de un entorno inflamatorio aumentado, se convierten en placas inestables y se rompen lo que promueve la formación de trombos oclusivos. Los ateromas de las personas con DM tienen más lípidos, cambios inflamatorios y trombos que los de aquellos sin DM.

5.2 Resistencia insulínica.

La RI es un estado fisiopatológico en el cual, por diferentes factores, la insulina produce una respuesta menor a la esperada en los tejidos diana como el músculo, hígado y tejido adiposo y, por consiguiente, condiciona aumento de la insulina sérica (hiperinsulinemia) para compensar la ineficiencia de la hormona.

La hiperinsulinemia por sí misma es capaz de producir efectos metabólicos (retención hidrosalina, activación de factores de crecimiento y acúmulo de calcio libre intracitoplasmático) que producen un daño orgánico, una estimulación del sistema nervioso simpático, y una alteración en los procesos de coagulación y reparación celular. Estos efectos condicionan fenómenos como la disfunción endotelial, HTA, hipertrofia y fibrosis.

El binomio RI/hiperinsulinemia se asocia a un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular, consecuencia de procesos como la aterosclerosis, el síndrome metabólico y los síndromes isquémicos agudos (cerebrales, cardíacos o periféricos).

La RI tiene un papel importante en la fisiopatología de la DM2 y la ECV, y tanto los factores genéticos como los ambientales facilitan su desarrollo. Más del 90% de las personas con DM2 son obesas y la liberación de ácidos grasos libres (AGL) y citocinas desde el tejido adiposo disminuye la sensibilidad a la insulina(37).

5.3 Disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación vascular.

La RI y la hiperinsulinemia acompañante promueven una disfunción del endotelio, como paso inicial de las lesiones ateroscleróticas.

En este contexto se producen algunos procesos implicados en la aterogénesis(38):

- Proliferación de las células del músculo liso y sensibilización al efecto vasoconstrictor de la angiotensina
- Captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol)
- Liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas y diversas citocinas vasoconstrictoras (endotelina, tromboxano A2)
- Disminución de la producción de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, NO y prostaciclina)
- Aumento de la síntesis de proteínas de la membrana basal (fibronectina y colágeno IV) e incremento de la permeabilidad del endotelio a monocitos y macrófagos
- Alteración en la regulación de los macrófagos, precursores de las células espumosas
- Favorecimiento de un estado de hipercoagulabilidad por una disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno, e incremento de los niveles séricos del inhibidor tipo I del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) e inhibición de la fibrinólisis

Todos estos procesos se agravan por el daño provocado por mecanismos indirectos (lipotoxicidad por la dislipidemia y glucotoxicidad por la hiperglucemia crónica) que en forma sinérgica incrementan el daño endotelial favoreciendo la progresión de la aterosclerosis.

La liberación de AGL también produce una disminución de la síntesis de NO, disfunción endotelial y remodelado vascular (aumento del grosor intimomedial), importantes predictores de ECV.

Con estos fenómenos se produce un aumento de la expresión de diversas enzimas oxidativas como son las especies reactivas del oxígeno (ROS) mitocondriales, y se ha visto que la generación de ROS inducida por la hiperglucemia está involucrada en la persistencia de la disfunción vascular incluso después de que se normalice la concentración de glucosa. Este fenómeno se ha denominado “memoria metabólica” y

puede explicar la progresión de las complicaciones macrovasculares y microvasculares a pesar de un control glucémico estricto de los pacientes con DM.

El aumento en la acumulación de macrófagos que tiene lugar en el tejido adiposo de los obesos se ha reconocido recientemente como uno de los procesos esenciales de la inflamación metabólica y la RI. Además, los macrófagos resistentes a la insulina aumentan la expresión de las LDL-colesterol y promueven la formación de células espumosas y aterosclerosis. En este sentido, parece ser que las alteraciones de los macrófagos proporcionan un enlace celular entre la DM y la ECV aumentando la RI y contribuyendo al desarrollo de estrías grasas y daño vascular.

Por todo estos mecanismos la DM incrementa de manera significativa el riesgo de arteriopatía coronaria, cerebral o vascular periférica; con consecuencias clínicas como el infarto de miocardio, ictus, isquemia de miembros inferiores o la muerte(39).

5.4 Dislipemia aterogénica.

El término dislipemia diabética o dislipemia aterogénica hace referencia a las alteraciones de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas producidas fundamentalmente en la DM2. Estas alteraciones están relacionadas con el grado de control de la glucemia alcanzado. Sin embargo, aunque remiten en parte tras conseguir un control metabólico adecuado, estas alteraciones no llegan a desaparecer totalmente en estos pacientes.

La característica fundamental de la dislipemia diabética es la hipertrigliceridemia, por aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), asociada a un descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol). Este fenómeno se produce hasta en uno o dos de cada tres diabéticos tipo 2, incluso con un buen control glucémico. A estas dos alteraciones se asocian otras como: aumento de AGL, incremento de apolipoproteína B, descenso del tamaño de las LDL-colesterol (pequeñas y densas) y aumento de la lipemia postprandial.

En el estudio de Framingham, la prevalencia de hipertrigliceridemia (triglicéridos en ayunas > 240 mg/dL) en los varones diabéticos tipo 2 y en varones no diabéticos fue del 19% y del 9%, respectivamente. En las mujeres diabéticas tipo 2 y en las no diabéticas, la prevalencia de hipertrigliceridemia fue del 17% y del 8%, respectivamente. La

prevalencia de HDL-colesterol bajo (<35 mg/dL) fue del 21% en varones diabéticos frente al 9% en no diabéticos y del 25% en mujeres diabéticas frente al 10% en no diabéticas. Por el contrario, la prevalencia de hipercolesterolemia y de LDL-colesterol elevado fueron similares entre diabéticos y no diabéticos(40).

En líneas generales, la prevalencia de la dislipemia en el paciente diabético se encuentra entre el 40 y el 60%, lo que significa que es de dos a tres veces más frecuente en la población diabética que en la población general(41).

La dislipemia en la DM se trata pues de un fenómeno complejo que implica una serie de factores, entre los que destacan la RI, la hiperglucemia y la alteración del metabolismo de los ácidos grasos. La insulina presenta una potente acción antilipolítica en el tejido adiposo, con el consiguiente aumento de la liberación de AGL. La oferta ampliada al hígado de estos ácidos grasos hace que se produzca un incremento de la síntesis de triglicéridos que se incorporan a las VLDL. Además, estas lipoproteínas se ven incrementadas por estímulo directo de la propia insulina. A nivel muscular, existe mayor depósito de triglicéridos y de ácidos grasos, lo que condiciona disminución de la síntesis de glucógeno y de la oxidación de la glucosa, y provoca mayor RI. Todas estas alteraciones constituyen el eje central de las alteraciones lipídicas asociadas a la RI.

El aumento de partículas ricas en triglicéridos produce un incremento de partículas LDL-colesterol enriquecidas en triglicéridos, que se hacen sensibles a la acción de la lipasa hepática que hidroliza los triglicéridos de las LDL y se incrementa la formación de partículas LDL-colesterol más pequeñas y densas, que son retenidas en la pared arterial y son más susceptibles a la oxidación. Este patrón de partículas LDL-colesterol pequeñas y densas está claramente incrementado en la DM2, ya que se observa hasta en un 90% de los pacientes con triglicéridos superiores a 180 mg/dL, y desempeña un papel importante en la aterogénesis.

El descenso de HDL-colesterol es especialmente importante en la DM2, en la que se encuentran reducciones de entre el 10 y el 20%. El incremento de partículas ricas en triglicéridos también da lugar al enriquecimiento en triglicéridos de las HDL-colesterol que las hace más susceptibles a la acción de la lipasa hepática, enzima que las transforma en partículas más pequeñas de HDL-colesterol (pequeñas, densas, con escaso contenido en lípidos), que son rápidamente aclaradas en el plasma. Estos cambios en las partículas HDL-colesterol van asociados al descenso de su contenido en

colesterol libre y aumento en triglicéridos. Por tanto, el papel protector de las partículas HDL-colesterol puede perderse en los pacientes con DM2 debido a estas alteraciones que supone un descenso de los niveles plasmáticos.

En los pacientes con DM2, la dislipemia aterogénica en su conjunto es un predictor independiente del riesgo cardiovascular, más fuerte que la concentración elevada de triglicéridos o la concentración baja de HDL-colesterol(42).

5.5 Coagulación y función plaquetaria.

En los pacientes con DM2, la RI y la hiperglucemia contribuyen a la patogenia de un estado protrombótico caracterizado por un aumento de la concentración de PAI-1, factores VII y XII y fibrinógeno.

Entre los factores que contribuyen al aumento del riesgo de eventos coronarios en la DM, la hiperreactividad plaquetaria tiene una relevancia capital. Existen múltiples mecanismos que contribuyen a la disfunción plaquetaria y afectan a la activación, la adhesión y la agregación de las plaquetas, fases involucradas en la trombosis. La hiperglucemia altera la homeostasis del calcio de las plaquetas produciendo anomalías en su citoesqueleto y estimulando la secreción de factores proagregantes(43). Además, la activación de glucoproteínas (Ib y IIb/IIIa) y P-selectina inducida por la hiperglucemia y su efecto estimulador de la señalización del receptor P2Y12 son procesos clave que subyacen al riesgo aterotrombótico en la DM. Al respecto se ha visto que el control optimizado de la glucemia con insulina a largo plazo en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo no reduce la reactividad plaquetaria en comparación con un tratamiento convencional(44). Esto podría sugerir que el tiempo de evolución de la DM podría ser un factor clave en la influencia del control glucémico intensivo sobre la reactividad plaquetaria, ya que llega un momento (en años de exposición a hiperglucemia) en el que el control glucémico per se ya no impide que las proteínas mitocondriales glucadas sigan produciendo factores proagregantes(45).

5.6 Síndrome metabólico.

En los últimos años, el Síndrome Metabólico (SM) ha causado una auténtica revolución en la estratificación del riesgo vascular y ha pasado a ser uno de los conceptos más utilizados en el área de ciencias de la salud. Describe la agrupación en un individuo de varios trastornos muy prevalentes en el mundo occidental, que son factores de riesgo de ECV y DM2.

Los dos mecanismos subyacentes al SM son la adiposidad abdominal y la RI. Los factores que lo exacerbaban son la edad, los condicionantes genéticos y un estilo de vida inadecuado, en el que se incluye la inactividad física y el consumo de alimentos hipercalóricos y ricos en grasas saturadas, hidratos de carbono concentrados y sal. La concomitancia de estas alteraciones metabólicas es más frecuente de lo que se esperaría por mera casualidad y su agrupación añade riesgo cardiovascular más allá del que aporta cada uno de los factores por separado(46).

En España la prevalencia del SM se sitúa en torno al 12-16%, siendo más elevada en varones que en mujeres(47).

Hay numerosas definiciones de SM. Aunque todas las clasificaciones incluyen los componentes esenciales del síndrome, difieren en los detalles o en la inclusión de componentes difícilmente mensurables. Las dos más usadas, muy parecidas entre sí, son la de la International Diabetes Federation (IDF) y la última revisión de la clasificación conocida como ATP-III (Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program estadounidense). Los criterios diagnósticos son los siguientes:

- Adiposidad abdominal o central definida por un perímetro de la cintura mayor de 94 cm (IDF) o 102 (ATP-III) en varones, y mayor de 80 cm (IDF) o 88 cm (ATP-III) en mujeres
- GPA mayor de 100 mg/dL (IDF) o 110 mg/dL (ATP-III)
- Una presión arterial mayor de 135/85 mmHg
- Un nivel de triglicéridos mayor a 150 mg/dL
- Un nivel de HDL-colesterol inferior a 40 mg/dL en varones y 50 mg/dL en mujeres.

Los factores de riesgo que componen el SM son la dislipemia aterogénica, la HTA, la disglucosis y la exacerbación de la inflamación y la trombosis(48). Es decir, salvo el tabaquismo, los antecedentes familiares y la edad, son todos los factores de riesgo principales clásicos.

La RI, el vínculo común en el SM, genera disglucosis, dislipemia, HTA, disfunción endotelial e inflamación a través de un desequilibrio en las citocinas en el que se segregan en exceso las dañinas (interleucinas 6 y 18, TNF alfa y leptina entre las más importantes) y en defecto las protectoras (adiponectina)(49).

Ha suscitado debate la cuestión de si el riesgo de ECV que el SM implica es mayor que la suma de los factores que lo componen. La respuesta es afirmativa. En primer lugar, el riesgo de la suma de muchos factores de riesgo supera al equivalente a la simple adición de los inherentes a cada uno de ellos considerados individualmente; el riesgo se incrementa de forma geométrica, no linealmente. En segundo lugar, los baremos habituales para el cálculo del riesgo cardiovascular no incluyen diversos factores metabólicos que acarrear un riesgo independiente de complicaciones vasculares (entre ellos el estado protrombótico, la situación inflamatoria y la hipertrigliceridemia), cuyo riesgo adicional supera al que correspondería a los factores de riesgo convencionales. En tercer lugar, parte del riesgo atribuible a los factores clásicos probablemente se deba a otros no considerados o no medidos. Finalmente, como el SM con frecuencia progresa y culmina en el desarrollo de DM2, los riesgos de ésta se añaden a los ya citados.

5.7 Miocardiopatía diabética.

En pacientes con DM2, la disminución de la sensibilidad a la insulina predispone a una alteración de la función y la estructura miocárdicas y explica en parte la prevalencia aumentada de la insuficiencia cardiaca (IC) en esta población.

La miocardiopatía diabética es una condición clínica diagnosticada cuando ocurre una disfunción ventricular en ausencia de aterosclerosis coronaria y HTA(50). Los pacientes con miocardiopatía dilatada de causa desconocida tienen una probabilidad de tener DM un 75% mayor que los controles de la misma edad. La RI disminuye la contractilidad miocárdica debido a una reducción del influjo del calcio a través de los canales de calcio de tipo L y el intercambio inverso sodio/calcio. Junto con la RI, la hiperglucemia

contribuye a las anomalías cardíacas funcionales y estructurales a través de la acumulación de ROS que afecta a la circulación coronaria y conduce al desarrollo de hipertrofia miocárdica y fibrosis con rigidez ventricular y disfunción de las cavidades(51).

6. DM2 y ECV.

6.1 DM2, FRCV y riesgo de ECV.

Las complicaciones cardiovasculares fundamentales que produce el estado de hiperglucemia en la DM2 son la enfermedad microangiopática (nefropatía diabética, retinopatía y neuropatía diabética) y las ECV (macroangiopatía diabética). Entre éstas se incluyen la enfermedad coronaria y cerebrovascular como principales complicaciones, aunque la enfermedad arterial periférica también es un proceso común y tiende a ser más grave (mayores índices de isquemia grave y amputaciones) cuando su causa es la DM que cuando se produce por otros mecanismos.

Las ECV son las complicaciones más frecuentes y clínicamente las más importantes de la DM2, y constituyen hasta el 80% de las complicaciones macrovasculares.

Se han llevado a cabo múltiples estudios que han puesto de manifiesto un aumento de la incidencia y prevalencia de la EC en pacientes con DM tanto de tipo 1 como 2. En parte, este hecho está justificado por una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre los que se incluyen la HTA, dislipemia y obesidad(52)(53). Este hecho se ha observado así mismo en estados prediabéticos como la GAA y la IG(54).

Existe una estrecha relación entre DM, HTA y enfermedad macrovascular. Se estima que la prevalencia de HTA en pacientes con DM es el doble que en la población no diabética. Con el aumento de la esperanza de vida, la obesidad y el sedentarismo, esta asociación muestra una tendencia al aumento, pudiendo llegar a afectar la HTA a más del 80% de los pacientes diabéticos a lo largo de la historia natural de su enfermedad. Parece ser que en la DM2 la HTA es un factor pronóstico independiente no sólo para la DM propiamente dicha, sino también para la IG. La presencia de HTA influye en la aparición de albuminuria y, lo que es más grave, la aparición de episodios cardiovasculares y de complicaciones microvasculares propias de la DM.

Efectivamente, en una población con DM2 y micro o macroalbuminuria, se ha objetivado cifras elevadas de HTA sistólica en más del 75%. Por lo tanto la HTA constituye un factor de aceleración de las complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares del diabético.

Además, como se ha descrito previamente, en el paciente diabético se produce un trastorno del sistema de la coagulación con un aumento del PAI-1 y del fibrinógeno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial, inflamación crónica, albuminuria y trastorno de la reactividad vascular mediada por el NO.

Más allá de estos factores, está el papel de la hiperglucemia por sí misma. En términos globales, estos múltiples factores de riesgo junto con la hiperglucemia implican un aumento de 2-4 veces el riesgo de cardiopatía coronaria y de mortalidad de origen cardiológico en comparación con controles no diabéticos de edad y sexo similares(55). El 80% de todas las muertes relacionadas con la DM es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad. La DM es responsable del incremento de 2 a 4 veces de la incidencia de CI e IAM, así como del aumento de 2 a 8 veces del riesgo de IC en comparación con pacientes no diabéticos. De hecho se ha visto una alta incidencia de metabolismo anormal a la glucosa en pacientes que ingresan por un IAM, y que se desconocía previamente(56). Además se los pacientes con DM, aún sin historia previa de CI, tenían el mismo riesgo de padecer episodios cardiacos que los pacientes no diabéticos con historia previa de IAM(57).

Además, la mortalidad es más prematura. En los últimos 15 años se han efectuado grandes avances en el campo de la medicina cardiovascular, por lo que la tasa de mortalidad ajustada por la edad de los pacientes con enfermedades cardiovasculares ha disminuido bastante. Por desgracia, quienes padecen DM no se han beneficiado de estas mejoras. Los datos de la encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) sugieren que la tasa de mortalidad de los varones diabéticos ajustada por la edad se ha mantenido bastante uniforme en los últimos años, mientras que la tasa de mortalidad por cualquier causa, también ajustada por edades, se ha elevado en un 15,2% entre las mujeres diabéticas(58). Se ha comprobado también que la IG se asocia a una mayor mortalidad por CI. De hecho se ha visto que incluso en población no diabética unos niveles algo elevados de HbA1c se asocian con mayor incidencia de eventos cardiovasculares y muerte(59).

En España los estudios publicados que indican la incidencia de episodios cardiovasculares en los individuos con DM son escasos, con una incidencia estimada entre el 14-17% a los 10 años de seguimiento(60)(61). En cuanto a la prevalencia las estimaciones correspondientes a la EC han oscilado entre el 10,5% y el 19,8%(62), siendo una de las más bajas de los países occidentales europeos a pesar de la alta prevalencia de factores de riesgo.

Los pacientes con DM2 suelen desarrollar la CI en la quinta o sexta décadas de la vida, o más tarde, a menudo tras un periodo relativamente corto desde el diagnóstico de la DM, o incluso en el momento del diagnóstico. No es infrecuente que la DM sea identificada por primera vez cuando el paciente presenta un episodio coronario. La aparición prematura de cardiopatía coronaria en pacientes diabéticos, la presencia de enfermedad más generalizada en el momento del diagnóstico y el aumento de la morbilidad y mortalidad tras el IAM plantean la cuestión de si el proceso aterosclerótico es diferente en la DM.

Estudios anatomopatológicos han indicado que la placa aterosclerótica de las arterias coronarias del paciente diabético se muestra morfológicamente similar a la placa existente en los individuos no diabéticos. Sin embargo, existe evidencia tanto anatomopatológica como angiográfica de que las arterias coronarias muestran una afectación más difusa y que ésta puede extenderse más distalmente en la DM. En los pacientes con DM, la cardiopatía coronaria puede asociarse a disfunción endotelial generalizada, así como a anomalías de los vasos de pequeño calibre, y presentan más a menudo afectación de múltiples vasos coronarios en el momento en el que se establece el diagnóstico de enfermedad coronaria o bien en el momento en el que se produce un IAM.

El curso de los episodios coronarios agudos es peor que en pacientes no diabéticos, de hecho varios estudios han mostrado un aumento del 25-100% en la mortalidad intrahospitalaria tras un IAM en pacientes diabéticos respecto a los que no los son(63). El aumento de la mortalidad en esta población parece estar asociado con la mayor frecuencia de shock cardiogénico e insuficiencia cardiaca. Otros factores asociados a una mayor mortalidad hospitalaria en la población diabética son:

- mayor frecuencia de infartos de localización anterior
- aterosclerosis más extensa y difusa con mayor prevalencia del ateroma complicado con fisura de placa y calcificación
- alteración de la hemostasia por elevación de PAI-1 que se asocia a una peor reperusión
- presencia de miocardiopatía diabética antes mencionada que contribuye a una peor función contráctil
- alteraciones metabólicas por glucemia elevada y lipólisis que provoca reducción de la contractilidad miocárdica, consumo de oxígeno y aumento de la lesión isquémica
- existencia de neuropatía autonómica que conlleva un mayor riesgo de muerte súbita e insuficiencia cardíaca congestiva

En los pacientes diabéticos de muchos años de evolución es más frecuente la presencia de IAM sin dolor que puede presentarse en distintas formas clínicas: empeoramiento de la IC, deterioro del control glucémico, vómitos o colapso vascular. Se sugiere que el IAM indoloro puede ser debido a la presencia de neuropatía autonómica. Esta elevación del umbral del dolor se ha relacionado con la afectación de las fibras aferentes de los nervios cardiacos, todo ello en relación con la presencia de neuropatía diabética. Esto ha sido demostrado en estudios necrópsicos con alteración de las fibras simpáticas y parasimpáticas aferentes cardiacas. Además, son más frecuentes los síntomas atípicos como la presentación en forma de disnea.

No parece haber diferencia en cuanto a las alteraciones del ritmo cardiaco, de la conducción u otras causas de mortalidad tras un IAM.

Las enfermedades tromboembólicas, que también parecen ser más frecuentes en pacientes diabéticos, no contribuyen de manera significativa al aumento de la mortalidad asociada a episodios coronarios agudos en estos pacientes.

6.1.1 Índices de riesgo.

Las ecuaciones de riesgo del estudio de Framingham basadas en edad, sexo, TA, colesterol total, HDL-colesterol y tabaquismo, con la DM como variable categórica, se han validado de forma prospectiva en varias poblaciones. En pacientes con DM, los resultados son inconsistentes, pues subestiman el riesgo cardiovascular en la población de Reino Unido y lo sobrestiman en la población española(64).

El European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) de enfermedad coronaria fatal y ECV no se desarrolló para aplicarlo a pacientes con DM(16).

Los resultados del estudio DECODE han mostrado que la IG, pero no de la GAA, ha sido capaz de prever la mortalidad por cualquier causa, ECV y CI tras ajustar por otros FRCV mayores(65).

Hay poca evidencia de que el uso de índices de riesgo específicos para DM proporcione una estimación más precisa del riesgo de ECV(66). Como ya se ha comentado previamente los individuos con DM tipo 2 suelen presentar una prevalencia más elevada de los factores de riesgo tradicionales que les sitúan en la categoría de riesgo más elevada para la ECV y en especial para la cardiopatía isquémica, en la “equivalencia de riesgo coronario”(67)(68).

6.2 Grado de control de FRCV en DM.

Diversos estudios han abordado la cuestión del estado de salud de los pacientes diabéticos. En ellos se ha observado de manera uniforme un control insuficiente de los factores de riesgo cardiovascular en esta población de pacientes. Una cuarta parte de los pacientes tenían unas concentraciones de HbA1c > 8%. Al menos la mitad de los individuos tenían un diagnóstico de HTA, y entre un 50 y un 70% presentaban valores superiores a los óptimos (> 140/85 mm Hg). Las concentraciones de LDL-colesterol estaban elevadas (> 115 mg/dL) en hasta un 90% de los pacientes. Un 9-17% eran fumadores activos. La obesidad, definida por un índice de masa corporal > 30 kg/m², estaba presente en un 30-60% de los casos. Y entre el 60 y el 80% de los pacientes tenían un estilo de vida sedentario(69)(70).

Un estudio en prevención primaria ha puesto de relieve la baja tasa de uso de tratamientos preventivos farmacológicos, a pesar de la elevada prevalencia de dislipidemia conocida (50%) y de HTA (51%), en los diabéticos(71); con unas tasas extremadamente bajas de control del LDL-colesterol y de la presión arterial sistólica.

Por otro lado, el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con una ECV establecida es especialmente preocupante. Se ha visto un control óptimo de la presión arterial (< 130/80 mmHg) en menos de un 30% de los casos, concentraciones de LDL-colesterol > 100 mg/dL en más del 90% de los pacientes, y el uso insuficiente (hasta en un 60-74%) de los tratamientos actualmente recomendados para la prevención secundaria(72).

Además, los datos recientes sugieren que las mujeres españolas tienen un control de los factores de riesgo cardiovascular peor que el de los varones(73).

6.3 Situaciones especiales.

6.3.1 Insuficiencia cardiaca.

Es frecuente que la IC y la DM2 coexistan y que cada una de ellas afecte de manera adversa al curso natural de la otra. La prevalencia de los factores de riesgo en los pacientes con IC es común en los pacientes diabéticos, siendo la EC y la HTA los más importantes.

La hiperglucemia de larga duración puede afectar al tejido miocárdico y aumentar el riesgo de disfunción. Una reducción de la distensibilidad del VI, un signo temprano de miocardiopatía diabética, puede detectarse precozmente en el curso de la DM. La coexistencia frecuente de HTA y DM hace que sea difícil aislar la contribución del estado glucometabólico a la disfunción diastólica, que se va deteriorando y se asocia a un aumento progresivo de la presión de llenado del VI. La disfunción miocárdica puede progresar con el tiempo tras iniciarse la disfunción diastólica, lo que conduce a disfunción sistólica y aparición de las características típicas de la IC.

La RI que aparece en el síndrome de IC, independientemente de la etiología, parece ser un factor importante que contribuye al alto riesgo de desarrollar DM en los pacientes con IC. Los estudios en poblaciones con IC revelan una prevalencia de DM2 de un 12-

30%, que aumenta con la edad. La DM2 además es un importante factor independiente de riesgo de IC(74).

Existen factores independientes de riesgo de desarrollo IC:

- Concentración de HbA1c elevada
- Aumento del índice de masa corporal
- Edad avanzada
- EC
- Retinopatía y nefropatía
- Uso de insulina.

Además, en estudios recientes se ha demostrado que la nefropatía con enfermedad renal terminal, la proteinuria y la albuminuria, la retinopatía y la duración de la DM2 se asocian con la IC y su progresión(75).

6.3.2 Fibrilación auricular y muerte súbita cardiaca.

La DM es frecuente en los pacientes con fibrilación auricular (FA). Los estudios con poblaciones extrahospitalarias demuestran la presencia de DM en el 13% de los pacientes con FA(76). La DM y la FA comparten factores de riesgo comunes, como la HTA y la obesidad. Sin embargo, no se ha establecido el papel independiente de la DM como factor de riesgo de FA.

Cuando la DM2 y la FA coexisten, hay un riesgo notablemente aumentado de muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV) e IC. Estos hallazgos indican que la FA identifica a pacientes diabéticos que tienen más probabilidad de beneficiarse de un manejo agresivo de todos los FRCV. De hecho, hay que destacar que la DM forma parte de los factores de riesgo cardioembólico incluidos en el índice de riesgo actualmente utilizado que es el CHADS-VASc.

Por lo que respecta a la MSC hay que señalar que los estudios epidemiológicos en muestras de la población general publicados han demostrado que los diabéticos tienen

más riesgo de sufrirla. La DM es un firme factor de riesgo que conlleva un aumento de 3 veces en el riesgo de MSC, siendo los valores más elevados de glucemia los que conducen a un mayor riesgo(77).

Las causas que subyacen al aumento de la vulnerabilidad del sustrato eléctrico en la DM no están claras y es probable que aparezcan como consecuencia de diferentes factores concomitantes: oclusión coronaria aguda y extensión de EC, fibrosis miocárdica que produce alteración del llenado del VI (disfunción diastólica) e IC sistólica, enfermedad microvascular y nefropatía diabética, neuropatía autonómica diabética, anomalías en la propagación eléctrica en el miocardio que se ponen de manifiesto como trastornos electrocardiográficos de la repolarización y despolarización, y apnea obstructiva del sueño.

6.3.3 Enfermedad vascular periférica y cerebrovascular.

La DM es un factor de riesgo de desarrollo de aterosclerosis en cualquier localización vascular, fundamentalmente en las extremidades inferiores en la que aumenta el riesgo 2-4 veces, y enfermedad carotídea.

En la enfermedad de extremidades inferiores, el tabaquismo, la DM y la HTA son factores de riesgo importantes. Parece ser que la duración y la gravedad de la DM tienen una especial influencia en el riesgo de gangrena y ulceración(78). La DM está presente en una proporción significativa de los pacientes con aterosclerosis difusa, que tienen un peor pronóstico que los que tienen la lesión en una única localización. En los pacientes diabéticos las obstrucciones vasculares suelen localizarse distalmente con lesiones típicas en la arteria poplítea o en los vasos de las extremidades inferiores. La incidencia y la prevalencia de enfermedad de extremidades inferiores aumentan con la edad y la duración de la DM. La progresión de la enfermedad puede dar lugar a ulceraciones en los pies, gangrena y, finalmente, amputación de parte de la extremidad afectada. La DM causa aproximadamente el 50% de todas las amputaciones no y es habitual que se requiera una segunda amputación. La mortalidad está aumentada en los pacientes con enfermedad de extremidades inferiores y la supervivencia a los 3 años de una amputación está por debajo del 50%(79).

Por otro lado, la enfermedad cerebrovascular es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en Europa. La DM es un factor independiente de riesgo de ACV, con una incidencia 2,5-3,5 mayor que en no diabéticos(80). Aunque la presencia de DM aumenta la probabilidad de enfermedad carotídea es importante señalar que sólo se puede establecer una relación causal con una estenosis de la carótida en aproximadamente un 20% de todos los ACV isquémicos. No parece haber un aumento del riesgo de ACV hemorrágico en esta población. Los pacientes con DM pueden tener una mayor mortalidad hospitalaria tras un ACV agudo. El pronóstico a largo plazo es significativamente peor, mostrando una frecuencia de secuelas alta, un mayor riesgo de recurrencia y una mayor mortalidad en los primeros seis meses. Tras un ACV, puede manifestarse una hiperglucemia de estrés. Estos pacientes pueden seguir un peor curso que aquellos que se mantienen normoglucémicos tras el episodio cerebrovascular. Este peor pronóstico se ha relacionado con un mayor volumen de lesión cerebral y con una elevación más acusada de las concentraciones de cortisol sérico.

6.3.4 Enfermedad microvascular: retinopatía y nefropatía.

La DM es un importante factor de riesgo de complicaciones renales y cardiovasculares. El deterioro renal es, por sí solo, un predictor independiente de la morbimortalidad cardiovascular(81).

La DM es la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal en todos los países desarrollados. La microalbuminuria constituye la primera evidencia clínica de nefropatía incipiente, y aparece antes de que se detecten cambios significativos de la función renal. Además de indicador de lesión renal, es un potente factor pronóstico de episodios cardiovasculares. En los diabéticos tipo 2 la proporción de enfermos en los que se detecta microalbuminuria y nefropatía establecida poco tiempo después del diagnóstico es alta, ya que la enfermedad suele estar presente muchos años antes del diagnóstico. Además del diagnóstico de DM, la mayoría de estos pacientes presenta también HTA. Sin intervenciones específicas, entre un 20 y un 40% de los pacientes con DM2 y microalbuminuria progresa a nefropatía establecida.

La retinopatía es la complicación microvascular más frecuente de la DM. La retinopatía proliferativa que pone en riesgo la visión afecta al 50% de las personas con DM1, y el

29% de las personas con DM2 sufren edema macular que pone en riesgo la visión(82). La retinopatía de progresión rápida indica un riesgo cardiovascular aumentado y la combinación de retinopatía y nefropatía predice un exceso de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En la DM2, la retinopatía avanzada aumenta en más del doble el riesgo de eventos cardiovasculares(83).

Las complicaciones microvasculares renales y oculares comparten algunos mecanismos fisiopatológicos. En la retina, la oclusión vascular progresiva promueve una neovascularización reactiva aberrante, lo que causa el desarrollo de retinopatía proliferativa como complicación avanzada. En cualquier fase de esta neoformación el aumento de la permeabilidad vascular produce un engrosamiento de la retina, que es clínicamente significativo cuando se afecta la mácula central. En el riñón, la disfunción endotelial y el aumento de la permeabilidad vascular están clínicamente representados por la microalbuminuria, y la oclusión vascular se corresponde con la disminución progresiva de la función renal medida por la tasa de filtrado glomerular.

7. Mortalidad e impacto de la DM.

7.1 Pronóstico de la DM.

En los países industrializados una tercera parte de la población general no diabética fallece por enfermedad cardiovascular aterosclerótica, proporción que asciende al 80% entre los pacientes con DM y en particular de DM2. Esta elevada tasa de mortalidad corresponde en un 75% a cardiopatía coronaria y el 25% restante a enfermedad cerebrovascular y vascular periférica. Además, más de las tres cuartas partes de los ingresos hospitalarios en los pacientes diabéticos se deben a manifestaciones clínicas de las complicaciones cardiovasculares.

Este aumento de riesgo de muerte o eventos cardiovasculares en la población diabética se debe tanto a mayores niveles de HbA1c como a mayores niveles de glucemia postprandial(84). Este hecho también se observa en población no diabética pero que presenta RI(85).

En un estudio asturiano se observó que tanto los individuos con DM conocida como los que tenían DM no diagnosticada previamente (objetivada tras la realización de un

TTOG) presentaban un riesgo de mortalidad alrededor de 2,5-3 veces superior al de los individuos con normoglucemia, y que en individuos con prediabetes observada en el TTOG también se encontraba un incremento de mortalidad frente al grupo control aunque en este caso no estadísticamente significativo(86).

Los diabéticos sin ECV tienen la misma morbimortalidad que los no diabéticos con EAC, definida en estos últimos por un ingreso por angina inestable o por un infarto sin onda Q. Por tanto, se considera que los pacientes con DM2 tienen un índice de riesgo de ECV semejante al de aquellos con CI, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular. Por esta razón estos enfermos deben ser manejados según las guías de prevención secundaria aunque no exista cardiopatía isquémica sintomática. Igualmente, los estados prediabéticos, como la IG, caracterizados por una RI, aumentan el riesgo de enfermedad arteriosclerótica.

Por otro lado, la DM es un importante factor pronóstico que se asocia a una mayor extensión de la EAC, con un curso más agresivo y una morbimortalidad más elevada que en pacientes coronarios sin DM(87). Se ha visto que pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria establecida pero con una reserva de flujo coronario disminuida presentan una tasa de eventos adversos equiparable a pacientes con coronariopatía documentada(88).

Los pacientes diabéticos presentan una mayor proporción de IAM silentes y por tanto no diagnosticados, empeorando con ello su pronóstico.

La mortalidad intrahospitalaria global de los pacientes diabéticos con IAM es 1,5-2 veces más elevada que en los pacientes no diabéticos. Existe una curva en U que relaciona los niveles de glucosa con la tasa de eventos adversos(89). El pronóstico es especialmente malo en mujeres, con un aumento de la mortalidad de casi el doble en comparación con los varones diabéticos(90). Este hecho ya se ha visto reflejado en el estudio DECODE en el que las mujeres con nuevo diagnóstico de DM tenían un aumento del riesgo relativo de muerte por causa cardiovascular respecto a hombres en esta misma circunstancia(91). Esto en parte se explica por un mayor efecto de la HTA y la dislipemia aterogénica sobre las mujeres diabéticas(92), y por una posible disparidad en el tratamiento recibido respecto a los hombres(93). Este riesgo también se mantiene en pacientes jóvenes.

La mortalidad al año del primer IAM en pacientes diabéticos es próxima al 50% y el diagnóstico de DM es un predictor independiente de mayor mortalidad a largo plazo. Este exceso de mortalidad intrahospitalaria entre diabéticos con IAM está relacionado con la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva y shock cardiogénico en este grupo de pacientes(94). Sin embargo, no existen pruebas de que los pacientes diabéticos presenten IAM más extensos que los pacientes no diabéticos. Así mismo, la mayor prevalencia de IC en diabéticos se produce a pesar de la presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo similar en ambos tipos de pacientes, aunque en los diabéticos se observa una peor función ventricular en áreas no infartadas(95). El factor que puede intervenir en la presentación de IC con una mayor frecuencia de la esperada es la existencia subclínica de una enfermedad del músculo cardíaco del diabético en la que parece tener un papel determinante la alteración de la microcirculación coronaria y la alteración funcional del endotelio. La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en ausencia de otra causa que la justifique se considera la fase temprana de esta alteración cardíaca(96).

Las concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa en el momento del ingreso por un síndrome coronario agudo (SCA) son un importante factor pronóstico incluso en pacientes no diabéticos(97)(98), aunque los niveles persistentemente elevados durante todo el ingreso parecen correlacionarse mejor con el pronóstico(99). El hecho de presentar un estado de IG tras la realización de un TTOG en pacientes que han sufrido un IAM les confiere un mayor riesgo de futuros eventos cardiovasculares adversos(100). También la hipoglucemia se asocia a un peor pronóstico en este tipo de pacientes(101)(102).

Los pacientes diabéticos que sobreviven a complicaciones inmediatas de un SCA padecen IAM recurrentes, mortales y no mortales, con mayor frecuencia que los no diabéticos(103). Igualmente, los pacientes diabéticos hospitalizados por angina inestable presentan una mortalidad al año superior a la de los no diabéticos, con cifras del 25 y del 10%, respectivamente(104).

Tanto la cirugía de derivación aortocoronaria como la angioplastia son técnicas efectivas para conseguir la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos.

La cirugía coronaria no presenta una mayor mortalidad postoperatoria en los pacientes diabéticos, pero los resultados a largo plazo son peores, fundamentalmente por la

persistencia de los factores de riesgo, en especial la dislipemia. De hecho un control inadecuado de la glucemia tras la cirugía constituye un predictor de morbimortalidad intrahospitalaria(105).

En el caso del intervencionismo coronario percutáneo la DM supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos adversos(106). Este hecho se observa incluso en estados prediabéticos(107). Los resultados inmediatos de la angioplastia en los pacientes diabéticos son similares a los obtenidos en los no diabéticos, aunque a los 6 meses el porcentaje de reestenosis es superior. La reestenosis en los diabéticos se debe a una hiperplasia exagerada de la íntima. Con independencia de la mayor incidencia de reestenosis, es importante tener en cuenta que la afección coronaria en los pacientes diabéticos suele ser más extensa y difusa y, por tanto, la posibilidad de conseguir una revascularización completa con la angioplastia es menor. Hay que considerar que la mortalidad en los primeros 2 años en pacientes diabéticos sometidos a angioplastia es 4 veces superior a la de los no diabéticos; además, presentan una mayor proporción de acontecimientos coronarios a largo plazo y precisan un 35% más revascularizaciones que los no diabéticos(108).

7.2 Pronóstico de la ECV.

La ECV es la causa más importante de muerte en todo el mundo, sigue en aumento y se ha convertido en una auténtica epidemia mundial. Esta epidemia ha sido y sigue siendo muy dinámica y está influida por los cambios en los factores de riesgo cardiovascular y por las mayores posibilidades de intervenciones específicas para la prevención y el tratamiento de la ECV. Todo ello resulta en incrementos y descensos de la morbimortalidad cardiovascular en periodos cortos con una gran variabilidad en todo el mundo, incluidos los países en desarrollo, donde actualmente ocurre el mayor porcentaje de eventos.

En Europa la carga sigue siendo alta: la ECV es la mayor causa de muerte prematura y pérdida de años de vida ajustado por discapacidad (AVAD, un combinado de muerte prematura y tener que vivir con la enfermedad). Además, es la mayor causa de muerte prematura entre las mujeres: la ECV causa el 42% de todas las muertes de las mujeres europeas menores de 75 años y del 38% de todas las muertes de varones menores de 75

años. Sin embargo, se ha observado una disminución de la mortalidad por EC y ECV estandarizada por edad en muchos países europeos entre los años setenta y noventa, con reducciones más tempranas y prominentes en los países más desarrollados, lo cual ilustra el potencial para la prevención de la muerte prematura y para prolongar la expectativa de una vida saludable. No obstante, en algunos países de Europa oriental la mortalidad por ECV y por EC sigue siendo alta.

Hay que tener en cuenta que, debido al envejecimiento de la población y la reducción de la mortalidad por eventos coronarios agudos, aumenta el número de personas que viven con ECV. La mayoría de estos pacientes contraen la enfermedad a una edad avanzada, lo cual limita la morbilidad a la población más anciana y aumenta la expectativa de vida con buena salud.

8. Tratamiento y prevención cardiovascular en la DM.

La DM debe ser considerada como un factor mayor e independiente de riesgo cardiovascular. La alta prevalencia de otros factores mayores de riesgo cardiovascular asociados a la DM comporta una situación de alto riesgo y elevada mortalidad, por lo que deben ser abordados de forma global, como situación de riesgo equivalente a la de la prevención secundaria. Se ha comprobado que un control intensivo de estos factores de riesgo manejado de forma global comporta beneficios pronósticos para los pacientes(109).

La RI y el SM son frecuentes y representan una importante causa de morbimortalidad por enfermedad macrovascular, y además se relacionan con un elevado riesgo de DM2. La obesidad, la inactividad física y la dieta rica en grasa son factores modificables que desarrollan y agravan la RI y el SM, por lo que la prevención y el tratamiento deben basarse en la corrección de estos factores, siendo necesario en ocasiones añadir tratamiento farmacológico.

8.1 Estilo de vida.

El “estilo de vida” se basa normalmente en modelos de comportamiento largamente establecidos. Estos modelos se forjan durante la infancia y la adolescencia por la

interacción de factores ambientales y genéticos, y se mantienen o se promueven por el entorno social del individuo en la edad adulta. Por tanto, se puede observar diferencias importantes en el comportamiento relativo a la salud entre diferentes individuos y también entre grupos sociales. Existen factores que reducen la capacidad del individuo para adoptar un estilo de vida sano, al igual que los consejos confusos o complejos de los profesionales de la salud. Una mayor conciencia sobre estos factores facilita la empatía y aumenta la capacidad para ofrecer consejos (simples y explícitos), de modo que facilita los cambios en el comportamiento.

Una interacción positiva y cordial, con un lenguaje claro e inteligible, en ocasiones con consejos individualizados en función de los conocimientos y condicionantes sociales de los pacientes, fomenta la capacidad de los mismos para hacer frente a su enfermedad y mantener un estilo de vida saludable y la medicación recomendados. En la medida de lo posible, las decisiones deben ser compartidas entre el profesional médico y el paciente (incluidos su cónyuge y su familia) para lograr una implicación activa en los cambios del estilo de vida y la adherencia a la medicación. También hay que destacar que cambiar los hábitos de vida suele ser difícil, y que el cambio gradual y mantenido suele ser más permanente que los cambios rápidos. Y también hay que aceptar que algunos individuos necesitan ayuda durante más tiempo y pueden ser necesarias medidas de refuerzo para mantener los cambios en el estilo de vida.

Los intentos fallidos en lograr cambios conductuales pueden llevar a otro fracaso en el futuro. Para cambiar esas experiencias negativas en positivas y obtener resultados positivos es importante establecer objetivos realistas(110).

La aplicación del conocimiento y las habilidades de los profesionales de la salud (médicos, enfermería, psicólogos y expertos en nutrición, rehabilitación cardíaca y medicina deportiva) en intervenciones multidisciplinares del comportamiento puede ayudar a optimizar los esfuerzos en prevención(111). Estas intervenciones están especialmente recomendadas en individuos con riesgo muy elevado y ECV clínicamente manifiesta. Dichas intervenciones incluyen promover un estilo de vida saludable mediante el cambio de comportamiento en aspectos como la nutrición, la práctica de ejercicio y relajación, el manejo del peso, además de programas para dejar de fumar para los fumadores resistentes. También se deben tratar los factores de riesgo

psicosociales (estrés, aislamiento social y emociones negativas) que puedan actuar como barreras.

Hay evidencia de que las intervenciones intensivas y largas pueden llevar a mejores resultados a largo plazo. Las personas de nivel socioeconómico bajo, las personas mayores o las mujeres pueden requerir programas individualizados para atender a sus necesidades específicas en lo referente a la información y el apoyo emocional.

Por tanto el manejo de los hábitos de vida (que incluye dieta saludable, actividad física y abandono del tabaquismo) constituye la primera medida de prevención y manejo de la DM2, con el objeto de perder peso y reducir el riesgo cardiovascular(112). La mayoría de los europeos con DM2 son obesos y se considera que el control del peso es uno de los componentes principales de la intervención sobre el estilo de vida. Una intervención intensiva sobre el estilo de vida supuso en un estudio una media de pérdida de peso en los pacientes del 8,6%, una disminución significativa de la HbA1c y una reducción de varios FRCV, con unos beneficios que se mantenían después de 4 años de seguimiento(113).

8.1.1 Actividad física.

La actividad física regular y el ejercicio aeróbico se relacionan con un riesgo reducido de eventos coronarios mortales y no mortales en individuos sanos, individuos con factores de riesgo cardiovascular y pacientes cardiopatas de distintos grupos de edad. El estilo de vida sedentario es uno de los principales factores de riesgo de ECV(114).

Por tanto se recomienda la actividad física y el ejercicio aeróbico como herramientas importantes para la prevención CV primaria y secundaria. En la Unión Europea, menos del 50% de la población practica ejercicio aeróbico en su tiempo libre o tiene actividad física laboral, y el aumento de la prevalencia de la obesidad se asocia a la vida sedentaria.

La actividad física aeróbica regular presenta los siguientes beneficios desde el punto de vista cardiovascular(115)(116):

- reduce la demanda miocárdica de oxígeno para el mismo nivel de ejercicio realizado y por lo tanto reduce la probabilidad de isquemia miocárdica

- previene o retrasa el desarrollo de HTA en sujetos normotensos y reduce la presión arterial en pacientes hipertensos
- aumenta las concentraciones de HDL-colesterol
- ayuda a controlar el peso y reduce el riesgo de desarrollo de DM2
- efectos antitrombóticos: aumento del volumen plasmático, una reducción de la viscosidad de la sangre, la reducción de la agregación plaquetaria y una mayor capacidad trombolítica
- reducción del riesgo de arritmias ventriculares malignas por un acondicionamiento isquémico del miocardio

En sujetos sanos, grados crecientes de actividad física y capacidad cardiorrespiratoria se asocian a una reducción significativa del riesgo de muerte cardiovascular y por todas las causas, con una relación dosis-respuesta. La mayor parte de esta reducción en la mortalidad parece que depende de la disminución de la mortalidad por ECV, y la disminución del riesgo coronario atribuible a la actividad física aeróbica es similar al cese del tabaquismo.

En pacientes con ECV conocida la inclusión en un programa de rehabilitación cardíaca se considera como parte de la intervención. En un metaanálisis que incluyó fundamentalmente a varones de mediana edad (la mayoría había sufrido un IAM, y los demás previamente se habían sometido a cirugía de revascularización coronaria o a intervencionismo coronario percutáneo o estaban diagnosticados de angina estable) se observó una reducción de un 30% en la mortalidad cardiovascular después de participar en un programa de entrenamiento aeróbico durante al menos 3 meses; la reducción ascendió a un 35% cuando sólo se contabilizaron las muertes por EC(117).

Existe una relación inversa entre la capacidad funcional (determinada por la prueba de esfuerzo en cinta sin fin y expresada en METS) y la mortalidad por todas las causas en pacientes con ECV(118). En pacientes cardiopatas con riesgo clínico bajo se puede prescribir un programa de ejercicio de intensidad moderada 3-5 veces a la semana en sesiones de 30 minutos, con una frecuencia y duración del ejercicio adaptadas a las características clínicas del paciente. Los pacientes con riesgo moderado o alto deben seguir un programa de ejercicio aún más individualizado. Incluso para los pacientes más

limitados, la actividad física en pequeñas cantidades y debidamente supervisada es beneficiosa para mantener una vida independiente y contrarrestar los efectos negativos de su enfermedad.

La seguridad de los programas de ejercicio con supervisión médica está bien establecida. La incidencia de eventos cardiovasculares graves durante el ejercicio aeróbico supervisado en programas de rehabilitación cardiaca es muy baja(119).

Se ha visto que un programa estructurado de ejercicio reduce en mayor medida los niveles de HbA1c respecto al simple consejo de realizar ejercicio(120).

8.1.2 Nutrición.

Los hábitos alimentarios influyen en el riesgo cardiovascular por su efecto en factores de riesgo como el colesterol sérico, la tensión arterial, el peso y la DM.

Existe múltiple evidencia de que una intervención en los hábitos dietéticos unido a la recomendación de ejercicio aeróbico regular disminuye la incidencia de DM2 y mejora los parámetros del TTOG(121)(122).

La mayor parte de la evidencia sobre la relación entre la nutrición y las ECV proviene de estudios observacionales. Al igual que se ha pasado de valorar y tratar factores individuales de riesgo a valorar el perfil de riesgo total de una persona, la investigación se centra más en patrones dietéticos que en nutrientes individuales.

Se ha observado una importante diferencia en las tasas de mortalidad cardiovascular entre el norte y el sur de Europa. Incluso con cifras similares de colesterol, y tras el ajuste por presión arterial y tabaquismo, se mantenía la diferencia en el riesgo cardiovascular. Probablemente, la dieta de la población mediterránea es un importante factor que contribuye a la considerable diferencia observada en las tasas de ECV entre el sur y el norte de Europa. El concepto de dieta mediterránea comprende en general una ingesta elevada de frutas, verduras, legumbres, productos integrales, pescado y ácidos grasos insaturados (especialmente aceite de oliva), un consumo moderado de alcohol (fundamentalmente vino, preferiblemente en las comidas); y un consumo bajo de carne roja, productos lácteos y ácidos grasos saturados.

En general se recomiendan las siguientes normas dietéticas:

- predominio en el aporte de frutas, verduras, cereales integrales y proteínas con escasez de grasas
- consumo restringido de sal, grasas saturadas y tipo trans, y de alcohol
- monitorización del consumo de hidratos de carbono
- aumento del consumo de fibra

Respecto a los ácidos grasos su composición es más importante que el contenido total de grasa. El conocimiento sobre los efectos de las subclases de ácidos grasos (saturados, monoinsaturados y poliinsaturados), así como ácidos grasos específicos dentro de estas subclases (ácidos grasos n-3, grasas trans) ha aumentado considerablemente. Se recomienda que la cantidad de ácidos grasos saturados y transinsaturados suponga menos del 10% del total de la ingesta diaria, ya que aumentan el colesterol total y reducen las concentraciones de HDL-colesterol. Los alimentos ricos en grasas monoinsaturadas y, sobre todo, poliinsaturadas son beneficiosas desde el punto de vista cardiovascular (ya que reducen la concentración sérica del colesterol total, de LDL-colesterol, y aumentan los niveles de HDL-colesterol) y pueden suponer un 10-20% del total de energía diaria. El impacto de la cantidad de colesterol en la dieta en los niveles séricos de colesterol es bajo, comparado con el de la composición de los ácidos grasos de la dieta. Seguir las recomendaciones para reducir la ingesta de grasas saturadas, generalmente, conlleva una reducción de la ingesta de colesterol.

Respecto a las vitaminas y los electrolitos es importante señalar que una mayor ingesta de sodio se asocia a un aumento de la presión arterial mientras que la de potasio se asocia con un descenso, con todas las implicaciones que ello conlleva. No se ha demostrado que aportes suplementarios de distintos tipos de complementos vitamínicos (A, B, D y E) reduzca el riesgo de ECV, aunque en general se recomienda una dieta rica en frutas y verduras frescas (2-3 raciones de cada grupo al día) por sus propiedades antioxidantes y alto contenido en fibra.

El consumo de fibra en la dieta reduce el riesgo cardiovascular. Aunque no se conoce en profundidad el mecanismo, se sabe que una ingesta elevada de fibra reduce la respuesta

postprandial de la glucosa tras las comidas ricas en hidratos de carbono y reduce las concentraciones de colesterol total y LDL-colesterol.

Los resultados de estudios epidemiológicos muestran un efecto protector del consumo moderado de alcohol contra la incidencia de ECV. En particular, el vino tinto parece tener un efecto favorable, que se podría explicar por el efecto de los polifenoles. La recomendación es que se limite el consumo de alcohol a un máximo de 1 copa/día las mujeres (10 g de alcohol) y 2 copas/día los varones (20 g de alcohol) para alcanzar el nivel más bajo de riesgo.

El reto para el futuro es trasladar las recomendaciones nutricionales a dietas atractivas y encontrar la manera de que las personas cambien hábitos alimentarios largamente establecidos.

8.1.3 Control del peso.

La obesidad se está convirtiendo en una epidemia mundial, tanto en niños como en adultos. La obesidad general y la adiposidad abdominal se asocian a un mayor riesgo de muerte. Uno de los componentes de la grasa abdominal, el tejido adiposo visceral, es un órgano endocrino metabólicamente activo capaz de sintetizar y liberar a la sangre una gran variedad de citocinas vasoactivas, hecho que contribuye a la alteración de la homeostasis cardiovascular.

El índice de masa corporal (IMC) (peso en kilogramos / estatura en metros) se ha utilizado ampliamente para definir las categorías del peso corporal, definiéndose la obesidad como un IMC mayor de 30. El aumento del IMC tiene una estrecha asociación con el riesgo de ECV. Sin embargo, se ha visto que la distribución corporal del tejido adiposo es más importante que el peso corporal total para la determinación del riesgo cardiovascular. Esto ha llevado a un mayor interés en las mediciones antropométricas del riesgo como son la medición de la circunferencia de la cintura y el cociente de circunferencias de cintura/cadera. Una circunferencia de cintura ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres representan el umbral en el que se recomienda la pérdida de peso según la última actualización de guías de práctica clínica de prevención cardiovascular de la ESC. En un estudio de prevalencia se encontró que el cociente cintura/cadera se asoció en mayor medida que el IMC con el IAM, tanto en varones como en

mujeres(123). Sin embargo no se ha encontrado ninguna diferencia entre el IMC, la circunferencia de cintura y el cociente cintura/cadera en cuanto a su relación con la DM incidente(124).

En la práctica clínica, como la determinación de las circunferencias de la cintura y la cadera tienen menos precisión y mayor variabilidad en la medición, es difícil establecer estas medidas de adiposidad visceral como alternativas al IMC. Sin embargo, hay que señalar que el IMC no tiene más valor predictivo de resultados clínicos que las otras medidas, y que las medidas de la obesidad central tienen en cierto modo una relación más importante con la mortalidad por todas las causas y la DM2. Por otra parte, el uso de mediciones más directas de la masa adiposa, como el análisis de impedancia bioeléctrica o el grosor de pliegues cutáneos, es problemática en la práctica clínica debido a la dificultad para obtener mediciones precisas y fiables.

De todas formas, pese a estas evidencias, por el momento no hay evidencia clara de que las mediciones de cintura o la medición directa de la masa adiposa deban reemplazar al IMC en la vigilancia de la salud pública o en la práctica clínica.

La dieta, el ejercicio y las modificaciones del comportamiento son las terapias básicas para el sobrepeso y la obesidad, aunque es difícil que se mantengan eficaces en el largo plazo.

8.1.4 Tabaquismo.

El tabaquismo es una causa establecida de numerosas enfermedades y del 50% de todas las muertes evitables de fumadores, la mitad de las cuales es por ECV. El tabaquismo se asocia a un aumento del riesgo de todos los tipos de ECV: EC, ACV isquémico, enfermedad arterial periférica y aneurisma abdominal de aorta. Según la estimación del sistema SCORE, el riesgo de eventos CV mortales a 10 años se multiplica por 2 en los fumadores. De hecho, mientras que el riesgo relativo de IAM en fumadores mayores de 60 años es del doble, el riesgo relativo de los fumadores menores de 50 años es 5 veces más alto que en los no fumadores.

Tradicionalmente, el tabaquismo afectaba fundamentalmente a los varones, pero en los últimos años, en muchas regiones, las mujeres han alcanzado o sobrepasado las tasas de

tabaquismo de los varones. El riesgo asociado al tabaquismo es proporcionalmente mayor en las mujeres que en los varones. Esto podría estar relacionado con el metabolismo de la nicotina ya que las mujeres metabolizan la nicotina más rápidamente que los varones, especialmente las mujeres que toman anticonceptivos orales.

El riesgo asociado al tabaquismo se relaciona en principio con la cantidad diaria de tabaco que se fume y muestra una clara relación dosis-respuesta, sin límite inferior para los efectos perjudiciales.

La evidencia acumulada muestra que el tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de EC, con un riesgo relativo más elevado del que cabría esperar. Una persona no fumadora que vive con un fumador tiene un 30% más riesgo de sufrir una ECV, y la exposición en el lugar de trabajo se asocia con un incremento de riesgo similar.

Los beneficios del abandono del tabaquismo están ampliamente documentados. Algunos son casi inmediatos, otros llevan más tiempo. Los estudios sobre individuos sin ECV establecida muestran que los exfumadores presentan un riesgo intermedio que se sitúa entre el de los fumadores activos y el de quienes no han fumado nunca. Al cabo de 10-15 años, el riesgo CV se acerca al nivel de los que no han fumado nunca, sin llegar a alcanzarlo(125).

Se debe animar a todos los fumadores a dejar de fumar. No hay límite de edad para los beneficios del abandono del tabaquismo. Los no fumadores con alto riesgo o con ECV establecida deben recibir consejo sobre el tabaquismo pasivo y se les recomendará que eviten la exposición al humo de tabaco. Dejar de fumar es un proceso complejo y difícil debido a que este hábito es muy adictivo, tanto farmacológica como psicológicamente. El predictor más importante de éxito en el abandono del tabaquismo es la motivación, que puede estimularse con la asistencia de profesionales. El consejo firme y explícito del médico de que el paciente debe dejar de fumar del todo es muy importante a la hora de comenzar el proceso de abandono del tabaco y aumenta las probabilidades de éxito. La mayoría de las personas que dejan de fumar lo hacen sin asistencia. Sin embargo, la ayuda farmacológica mejora de forma consistente las tasas de abandono. Consecuentemente, además de aconsejar y animar al paciente, se debe ofrecerle terapias de sustitución de nicotina (mediante chicles, parches transdérmicos, aerosoles o inhaladores nasales y tabletas sublinguales) o fármacos (como vareniclina o bupropion) para ayudarle a dejar de fumar. Las intervenciones sobre el comportamiento,

individuales y en grupo, son efectivas para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. Es muy importante el apoyo de la pareja y de la familia, y es de gran ayuda que otros miembros de la familia que son fumadores dejen de fumar al mismo tiempo que el paciente. No existe evidencia consistente de que la acupuntura, la acupresión, la terapia láser, la hipnoterapia o la electroestimulación sean efectivas para el abandono del tabaquismo.

8.2 Control de la glucosa.

Existe una amplia evidencia de que las complicaciones microvasculares de la DM se reducen mediante un control glucémico estricto. Sin embargo, la situación no está tan clara respecto a la enfermedad macrovascular.

La hiperglucemia en el límite alto de la normalidad, con una elevación menor de la HbA1c, se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, los efectos en el riesgo cardiovascular de mejorar la glucemia son inciertos. Entre las muchas razones están las comorbilidades múltiples y la existencia de un fenotipo de riesgo complejo generado en presencia de RI.

En un estudio de intervención de pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular alto a recibir control intensivo de glucosa para alcanzar una HbA1c del 6,4% o un tratamiento estándar para alcanzar una HbA1c del 7,5% se finalizó debido a un aumento de la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo que era más pronunciado entre los pacientes con múltiples FRCV y se debía fundamentalmente a mortalidad cardiovascular(126). Tal como se esperaba, la tasa de hipoglucemia era mayor en el grupo de tratamiento intensivo y en los pacientes con peor control glucémico, aunque el papel de la hipoglucemia en los resultados clínicos de la ECV no está claro. Se ha sugerido que la mayor mortalidad podría deberse a fluctuaciones de la glucosa, combinadas con la incapacidad para controlar la glucosa hasta el objetivo propuesto, a pesar de un tratamiento agresivo de reducción de glucosa.

En otro estudio de diseño similar el objetivo principal (complicaciones macrovasculares o microvasculares mayores) se redujo en el grupo de tratamiento intensivo debido a una reducción de la incidencia de nefropatía. El control glucémico intensivo no fue capaz de influir en el componente macrovascular del objetivo principal. Y, contrariamente a lo

ocurrido en el estudio anterior, no se produjo un aumento de la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo(127).

Un metanálisis de los resultados cardiovasculares basado en los estudios previos ha señalado que una reducción de la HbA1c de aproximadamente 1% se asocia a un 15% de reducción del riesgo relativo (RRR) de IM no fatal, pero sin beneficios en los accidentes cerebrovasculares o en la mortalidad de cualquier causa(128). No obstante, los pacientes con DM2 de corta duración, con una concentración basal de HbA1c más baja en el momento de la aleatorización y sin historia clínica de ECV, parecen beneficiarse de estrategias de reducción de glucosa más intensivas. Esto indica que el control glucémico intensivo se debe aplicar de manera adecuada e individualizada teniendo en cuenta la edad, la duración de la DM2 y la historia de ECV.

En estudios de seguimiento a más largo plazo, por encima de 10 años de seguimiento, se ha visto que un manejo intensivo en el control glucémico supone una clara reducción de las complicaciones microvasculares y una reducción en la incidencia de IAM o mortalidad por cualquier causa en torno al 13%(129).

Se puede considerar el objetivo de HbA1c < 7,0% como generalmente aceptado para reducir la enfermedad microvascular. Las evidencias que relacionan un objetivo de concentración de HbA1c y el riesgo macrovascular son menos claras, en parte debido a la complejidad que rodea a la naturaleza crónica y progresiva de la DM y los efectos de la memoria metabólica. Hay consenso en que se debería alcanzar una HbA1c \leq 7%, pero reconociendo la necesidad de prestar atención a los requerimientos individuales de cada paciente. Idealmente, el control estricto debe iniciarse precozmente en el transcurso de la enfermedad para las personas jóvenes que no tengan comorbilidades (una enfermedad de corta duración, esperanza de vida larga y ECV no significativa).

8.3 Presión arterial.

La prevalencia de HTA es mayor entre los pacientes con DM que en la población general. Más del 60% de los pacientes diagnosticados de DM2 tienen HTA. En general, las medidas encaminadas a reducir la PA elevada deben aplicarse a todos los pacientes con DM, debido a que la PA alta implica un riesgo cardiovascular sustancialmente elevado para estos pacientes. La evidencia científica en DM2 ha demostrado efectos

positivos en los resultados cardiovasculares a partir de la reducción de la PA sistólica a ≤ 140 mmHg y la PA diastólica ≤ 85 mmHg. Con una reducción mayor no se ha evidenciado disminución de la tasa de eventos cardiovasculares(130).

La restricción de la ingesta de sal y la pérdida de peso constituyen las medidas principales sobre el estilo de vida para todos los pacientes con HTA.

Respecto al tratamiento farmacológico el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II) ofrece unos resultados particularmente positivos en pacientes con DM, como prevenir o retrasar la incidencia de microalbuminuria y reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con otros tratamientos antihipertensivos(131)(132).

Por otro lado está bien establecido que el uso de tiacidas y bloqueadores beta se asocia a un aumento del riesgo de sufrir DM2 en comparación con los antagonistas de los canales del calcio y los inhibidores del SRAA, aunque no está claro si este hecho produce un efecto clínico adverso en pacientes con DM diagnosticada. De hecho la evidencia científica prioriza el control de la HTA sobre el tipo de fármaco elegido en relación a los posibles efectos metabólicos negativos menores que puedan derivar de esa elección. Aunque no es menos cierto que en pacientes con DM y HTA los IECA o ARA-II constituyen la primera opción terapéutica por los beneficios observados, y en caso de precisarse una asociación de fármacos los antagonistas de los canales del calcio ofrecen un beneficio clínico respecto de las tiacidas(133).

8.4 Dislipemia.

Como hemos visto anteriormente hay un conjunto de anomalías de lípidos y lipoproteínas que acompañan a la DM2 y afectan a todas las clases de lipoproteínas. Hay una elevación moderada de los TG en ayunas y posprandiales, HDL-colesterol bajo y aumento de partículas pequeñas y densas de LDL-colesterol y apoB-100. En muchas ocasiones en los pacientes con DM2 el LDL-colesterol permanece dentro de la normalidad y a menudo la alteración lipídica se puede caracterizar mejor utilizando el colesterol no-HDL. Por otro lado, hay una considerable evidencia de que el desequilibrio entre la captación y la liberación hepática de lípidos produce una

acumulación excesiva de grasa en el hígado (esteatosis hepática no alcohólica). Todo ello en conjunto produce un estado de dislipemia aterogénica.

La concentración baja de HDL-colesterol es un marcador independiente de riesgo de ECV, incluso en pacientes que no tienen una elevación importante del LDL-colesterol. Un metaanálisis basado en 68 estudios que incluyó a 302.430 participantes sin historia de ECV, ha descrito que un aumento de 1 desviación estándar en el HDL-colesterol (15 mg/dl) estaba asociado a una reducción del 22% del riesgo de enfermedad coronaria(134).

El registro European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE IV) ha documentado un grado de control muy deficitario del perfil lipídico en la prevención primaria de sujetos de muy alto riesgo cardiovascular (como es el caso de DM2), siendo únicamente el 32.7% de estos pacientes en los que se consigue alcanzar las cifras objetivo de LDL(135).

Los beneficios del tratamiento con estatinas en la reducción de cLDL y eventos cardiovasculares en los pacientes con DM2 se han observado en todos los análisis de los principales estudios controlados y aleatorizados.

En un metanálisis de 14 estudios controlados y aleatorizados que incluyeron a 18.686 sujetos con DM se observó un 9% de reducción en la mortalidad por cualquier causa y un 21% de reducción en la incidencia de eventos vasculares mayores por cada 1 mmol/l de reducción de LDL-colesterol. La magnitud del beneficio se asocia a la reducción absoluta de LDL-colesterol, lo que subraya la relación positiva entre LDL-colesterol y riesgo de ECV y ya se pone de manifiesto con un valor basal de LDL-colesterol tan bajo como 100 mg/dL(136).

En pacientes con SCA el tratamiento intensivo con estatinas redujo la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad por ECV(137). La reducción intensiva de LDL-colesterol con estatinas tuvo efecto beneficioso en la progresión del ateroma tanto en pacientes diabéticos y como en no diabéticos. De hecho en un metanálisis de 26 estudios que analizó esta cuestión se observó un beneficio de reducción de riesgo del 15% de eventos cardiovasculares(138).

La intensificación de la reducción de LDL-colesterol también se puede conseguir añadiendo ezetimiba a una estatina y eso también conlleva un beneficio en cuanto a la

morbimortalidad cardiovascular. El estudio IMPROVE-IT demostró un beneficio al asociar ezetimiba a simvastatina en pacientes que habían tenido un SCA con una reducción del 9% de eventos con una mediana de seguimiento de 6 años con una media de LDL-colesterol de 72 mg/dL en el grupo tratado únicamente con simvastatina y de 57 mg/dL en el tratado con simvastatina y ezetimiba(139).

Un metanálisis que incluyó de más de 90.000 participantes ha descrito que el tratamiento con estatinas se asocia a un aumento de riesgo de desarrollar DM2, que aumenta con la edad, de 1 caso de DM2 después de haber tratado a 255 pacientes durante 4 años(140). Este pequeño riesgo de sufrir DM está claramente superado por el beneficio que supone la reducción de los eventos cardiovasculares.

Los pacientes con DM2 que consiguen el objetivo de LDL-colesterol siguen presentando alto riesgo de ECV, este riesgo residual tiene relación con muchos factores, como la elevación de proteínas rica en TG, el HDL-colesterol bajo y la presencia de partículas pequeñas y densas de LDL-colesterol. Un metanálisis ha confirmado los beneficios de los fibratos (un reductor de los niveles de triglicéridos) con una reducción de riesgo de sufrir eventos cardiovasculares del 10%, pero no en la mortalidad cardiovascular(141). Para pacientes con TG elevados también se recomienda la reducción de peso corporal y el abuso del alcohol cuando sean relevantes.

La concentración de HDL-colesterol se correlaciona inversamente con la ECV. Las herramientas farmacológicas actualmente disponibles para aumentar el HDL-colesterol en los pacientes diabéticos son escasas. El fenofibrato tiene una eficacia insignificante en este sentido, y la niacina tuvo que ser retirada del mercado por sus efectos secundarios de aumento de infección y de sangrado. Hasta ahora, las intervenciones sobre el estilo de vida, como el abandono del tabaquismo, el aumento de la actividad física, la reducción de peso y la disminución del consumo de hidratos de carbono de absorción rápida, sigue siendo la piedra angular del tratamiento para incrementar la concentración de HDL-colesterol.

8.5 Función plaquetaria.

Hay evidencia científica de que tanto la hiperglucemia posprandial como la persistente constituyen determinantes principales en la alteración de la activación y agregación

plaquetaria, hecho que desempeña un papel esencial en la iniciación y la progresión de la aterotrombosis.

En el tratamiento antiplaquetario tras un SCA se ha visto que el régimen estándar, principalmente a expensas del ácido acetil salicílico (AAS), es igualmente efectivo en cuanto a la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con ECV preexistente sintomática independientemente de la presencia de DM. Por lo tanto, no hay una razón clara para tratar a los pacientes con DM y ECV de modo diferente a los pacientes no diabéticos, y la dosis baja de AAS está recomendada tanto para el tratamiento agudo de los síndromes isquémicos como para la prevención secundaria.

En cuanto a la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con DM no se dispone de evidencia concluyente a favor del tratamiento con dosis bajas de AAS. En un metanálisis reciente se observó que el tratamiento con AAS en pacientes diabéticos sin enfermedad CV previa se asoció a una reducción no significativa del riesgo de padecer eventos coronarios o ACV(142). Por otro lado, el tratamiento con AAS se asoció con un aumento del riesgo de sangrado extracraneal (principalmente gastrointestinal) tanto en sujetos sin DM como en pacientes diabéticos.

8.6 Manejo de la enfermedad coronaria.

8.6.1 Tratamiento médico óptimo.

La mortalidad hospitalaria y a largo plazo por EAC ha disminuido en los últimos años, y sin embargo la DM se asocia con un peor pronóstico en estos pacientes tanto en fase estable como aguda. Debido a que hay muy pocos estudios farmacológicos dirigidos a los pacientes con DM, la información sobre la eficacia de los tratamientos suele basarse en análisis de subgrupos de estudios clínicos existentes(16).

Los bloqueadores beta-adrenérgicos se recomiendan para todo el espectro de la EAC. Alivian los síntomas de isquemia miocárdica y pueden proporcionar beneficios pronósticos, especialmente en pacientes diabéticos tras un IM al reducir la probabilidad de reinfarto, muerte súbita y arritmias ventriculares.

El tratamiento con IECA o ARA-II reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%, HTA

o enfermedad renal crónica que han sufrido un SCA. También se recomienda administrarlos a los pacientes con DM y CI estable.

Así mismo el tratamiento con estatinas en este tipo de pacientes mejora el pronóstico y la supervivencia, estando indicado en todos los subgrupos de pacientes.

No hay evidencia de que los nitratos tengan impacto en el pronóstico, pero se pueden utilizar para el alivio sintomático.

Para alivio sintomático y mejora del umbral de aparición de síntomas de isquemia se utiliza la Ranolazina, de mecanismo de acción compleja sin interacción con la frecuencia cardíaca y la presión arterial, que tiene un efecto especialmente relevante en los pacientes con DM.

Los antagonistas de los canales del calcio, como el verapamilo y el diltiazem, son eficaces para aliviar los síntomas isquémicos. Constituyen una alternativa a los bloqueadores beta cuando éstos estén contraindicados o puedan suponer una complicación de una enfermedad de base como la arteriopatía periférica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Debe evitarse su uso simultáneo con los bloqueadores beta por el riesgo de bradicardia o bloqueos A-V sintomáticos, siendo los antagonistas del calcio dihidropiridínicos en este caso una buena alternativa.

La ivabradina está indicada en el tratamiento de la angina estable crónica de pacientes con CI para quienes los bloqueadores beta estén contraindicados o en caso de intolerancia, o en combinación con los bloqueadores beta cuando el paciente permanezca sintomático o tenga una frecuencia cardíaca superior a 70 latidos por minuto, sobre todo si también hay disfunción ventricular izquierda. Se puede utilizar en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST si hay intolerancia a los bloqueadores beta o cuando se produzca una reducción insuficiente de la frecuencia cardíaca pese a usarse la dosis máxima tolerada de bloqueador beta. La frecuencia cardíaca elevada se asocia a peor resultado clínico en pacientes con DM y la ivabradina es efectiva para prevenir la angina en estos pacientes, sin problemas de seguridad o efectos adversos en el metabolismo de la glucosa.

En la prevención secundaria, el tratamiento antiplaquetario en forma de dosis baja de AAS (75-160 mg) o clopidogrel reduce el riesgo de accidente cerebrovascular, IM o muerte vascular. Otros antiagregantes de aparición más reciente como el prasugrel o el

ticagrelor reducen el riesgo de eventos cardiovasculares de los pacientes con SCA cuando se añaden al AAS, un efecto consistente en los pacientes con DM.

El aumento de la glucemia plasmática durante un SCA se asocia con un pronóstico más grave para los pacientes diabéticos que para los no diabéticos. Esta hiperglucemia puede relacionarse con alteraciones de la glucosa previamente no detectadas o por ser debida a la propia situación de estrés con liberación de catecolaminas. El tratamiento intensivo con insulina en la fase inicial ha arrojado resultados no concluyentes en cuanto a beneficios pronósticos. Por otro lado, hay una relación en J o en U entre la glucemia plasmática y el pronóstico, con la implicación de que tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia pueden favorecer la morbimortalidad CV.

8.6.2 Revascularización.

La revascularización en los pacientes con DM se ve dificultada por una mayor severidad de la enfermedad coronaria con una aterosclerosis más difusa, una mayor propensión a las reestenosis tras la intervención coronaria percutánea (ICP) y la oclusión del injerto de la vena safena tras la cirugía de revascularización coronaria (CABG) y por la progresión aterosclerótica incesante que causa nuevas estenosis. Todo esto produce más riesgo, incluso mayor mortalidad a largo plazo, que el observado en pacientes no diabéticos, independientemente de la modalidad de revascularización(143).

La evidencia muestra que en la EAC estable no hay diferencias en cuanto al pronóstico en pacientes diabéticos al comparar una estrategia de revascularización (ICP o CABG) con el tratamiento médico óptimo, aunque sí hay una disminución de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con CABG(144).

En cuanto al manejo del SCA, el beneficio de una estrategia invasiva precoz es similar en los pacientes con DM respecto a la población general. En el contexto del SCA con elevación persistente del segmento ST hay que señalar tratamientos de reperfusión significativamente más tarde y tras tiempos isquémicos más largos en pacientes diabéticos, lo que probablemente se relaciona con la presencia de síntomas atípicos que causan retrasos significativos en el momento de iniciar el tratamiento de reperfusión.

Respecto a la estrategia de revascularización de pacientes con DM se ha documentado repetidamente una mayor tasa de nuevas revascularizaciones tras ICP comparado con CABG(145). Además, en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria avanzada el tratamiento con CABG se asocia con una menor tasa de eventos cardiovasculares y mortalidad respecto a ICP. Hay que tener en cuenta que el desarrollo de stents farmacoactivos de nueva generación implica una importante mejoría en cuanto a la tasas de reestenosis y necesidad de nueva revascularización, con lo que ello supone en la incidencia de eventos cardiovasculares.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio.

Para la realización de este estudio se reclutaron de manera consecutiva durante 7 meses a todos los pacientes que iban a ser sometidos en el Hospital Central de Asturias (HUCA) a un procedimiento de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) una vez documentada una enfermedad coronaria significativa en el cateterismo diagnóstico, independientemente del motivo clínico que originó la petición del mismo. Se excluyeron los pacientes con IAM con elevación persistente del segmento ST debido a que durante el período de reclutamiento no existía un programa establecido de angioplastia primaria en el HUCA siendo la fibrinólisis el método empleado como terapia de reperfusión inicial. Así mismo se excluyeron a todos aquellos pacientes con el diagnóstico formal de DM previo al momento del ICP.

Un total de 661 pacientes fueron sometidos a un intervencionismo terapéutico durante el período de reclutamiento. Del total de pacientes 82 fueron excluidos por tratarse de IAM con elevación persistente del ST. Otros 167 se excluyeron por estar diagnosticados previamente de DM. Y otros 75 fueron no reclutados por distintos motivos: 41 se negaron a participar en el estudio, 31 se perdió el contacto y 3 pacientes fallecieron en los siguientes 15 días a la realización de la ICP.

Finalmente, un total de 337 pacientes sin diagnóstico previo de DM y que fueron sometidos a un ICP tras documentarse una enfermedad coronaria significativa en el estudio diagnóstico fueron incluidos en el estudio y seguimiento.

Antes del alta médica y tras la realización del cateterismo cardiaco se obtuvieron las siguientes variables clínicas de los pacientes incluidos mediante entrevista clínica: datos demográficos (fecha de nacimiento, área sanitaria a la que pertenecen, ámbito en el que viven (rural o urbano), nivel educativo, nivel de estrés en el momento de la realización del cateterismo, antecedentes familiares (AF) tanto de DM como de ECV, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular como HTA y Dislipemia, así como el tratamiento para dichas enfermedades, tabaquismo activo así como su grado de severidad, historia previa de IAM, angina, ICP previa, ACV o diagnóstico de enfermedad vascular periférica, así como de cirugía cardiaca.

Así mismo se registraron todos los eventos clínicos adversos acontecidos durante el ingreso y el tratamiento prescrito al alta.

Del procedimiento percutáneo y diagnóstico se registró la extensión de la enfermedad coronaria (número de vasos y de lesiones), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los tipos de stent empleados, si la revascularización fue completa o no, y si finalmente el procedimiento en su totalidad resultó exitoso.

Dos semanas tras el alta médica se realizó a todos los pacientes incluidos una consulta médica en la que se realizó la toma de las siguientes variables antropométricas: toma de TA y la medición del perímetro abdominal, y del peso y de la talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC). Así mismo se realizó una analítica de sangre y orina para el análisis de la glucemia en ayunas, la HbA1c, el perfil lipídico y hepático, la función renal y la posible presencia de microalbuminuria. También se realizó un TTOG mediante la toma de 75 gramos de glucosa y el análisis posterior de la glucemia a las 2 horas de la ingesta.

Se realizó una entrevista telefónica a los 12 meses del cateterismo para la evaluación de posibles eventos clínicos adversos durante ese período de tiempo: muerte, necesidad de un nuevo procedimiento percutáneo terapéutico, IAM, ACV o ingresos por insuficiencia cardíaca, angina o enfermedad vascular periférica. En dicha entrevista también se consultó por el tratamiento médico prescrito en ese momento.

A los 36 meses, es decir a los 3 años desde el cateterismo terapéutico, se realizó una nueva consulta médica presencial en la que se volvió a realizar la toma de las variables antropométricas antes reseñadas, la anotación de los nuevos casos de DM y el tratamiento pautado a tal efecto, el tratamiento médico completo prescrito en ese momento, la realización de una nueva analítica analizando los parámetros antes mencionados, y un nuevo TTOG, así como la reseña de nuevos eventos clínicos adversos acontecidos en este período de tiempo.

Respecto a la realización del TTOG en el momento 2 semanas y 36 meses después, se clasificaron a los pacientes siguiendo los criterios de la OMS: DM: $GPA > 125$ y/o $2hGP \geq 200$, IG: $GPA < 126$ y $2hGP \geq 140$ y ≤ 200 , GAA: $GPA \geq 100$ y < 126 y $2hGP < 140$ y Normogluceemia: $GPA < 110$ y $2hGP < 140$.

Durante el seguimiento se establecieron dos grupos de intervención. Uno constituido por los pacientes pertenecientes al área sanitaria IV en el que el seguimiento se realizó por un equipo multidisciplinar compuesto por un cardiólogo, un endocrinólogo y una

enfermera experta en educación diabetológica en el que se realizó un manejo intensivo de todos los factores de riesgo cardiovascular así como en el énfasis en las medidas higiénico-dietéticas para conseguir los objetivos terapéuticos. El otro constituido por el resto de áreas correspondió al grupo control, en el que se realizó un seguimiento convencional por su cardiólogo de área que recibió todos los resultados obtenidos en los distintos momentos del curso evolutivo incluyendo los dos TTOG hechos a las 2 semanas y a los 36 meses de la realización del cateterismo cardiaco terapéutico.

2. Objetivos.

2.1. Objetivo general.

Cuantificación de la mejoría de los pacientes con DM oculta que han sido sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, en función del manejo que se haya realizado de sus factores de riesgo durante 36 meses.

2.2. Objetivos específicos.

- Identificar las variables antropométricas, analíticas, etc. que más influyen sobre la variación (instante inicial y re-test a los 36 meses) de la prueba de sobrecarga oral de glucosa.
- Evaluar la influencia del control de los factores de riesgo sobre la variación en la prueba de sobrecarga oral de glucosa en el grupo de intervención.
- Desarrollo de modelos basados en técnicas de inteligencia artificial con el fin de:
 - Creación de grupos a priori de pacientes en función de su nivel de riesgo de DM oculta, con el fin de recomendar o no la realización de la prueba de sobrecarga oral de glucosa (modelo probabilístico).
 - Predicción de la tasa de variación en los resultados de la prueba de TTOG en función del nivel de intervención sobre los factores de riesgo.

3. Análisis estadístico.

El análisis estadístico comprendió las fases que se describen a continuación.

La fase de entendimiento de los datos comenzó con su recogida y continuó con las actividades que permitieron una familiarización con los mismos. En este proceso de caracterización, se calcularon medias, medianas, intervalos de confianza y desviaciones típicas. Hoy en día se define como inferencia estadística o estadística inferencial una parte de la Estadística que comprende los métodos y procedimientos para deducir propiedades (hacer inferencias) de una población, a partir de una muestra de la misma(146).

En la actualidad, la prueba más utilizada para la verificación de la igualdad de las medias de dos poblaciones es el test t(147). Cuando se aplica la mencionada prueba, se debe suponer que los datos siguen una distribución normal de población y que sus desviaciones estándar son iguales. Pero, en muchas ocasiones, estas dos hipótesis no se cumplen.

Con el fin de solucionar este problema, en el año 1952 los matemáticos W.H. Kruskal y W.A. Wallis(148), crearon una prueba no paramétrica que no requiere de suposiciones acerca de la forma de las poblaciones. A la prueba, se la conoce como test de Kruskal-Wallis. Para la realización de esta prueba, lo único que se requiere es la independencia de las muestras consideradas. Así, el test de Kruskal-Wallis se considera una generalización de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, la cual fue propuesta en 1.947 por los estadísticos H. B. Mann y D. R. Whitney(149) y que sirve para lo mismo que la de Krukak-Wallis pero solo permite la comparación de dos grupos. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes, y fueron analizadas con los test chi-cuadrado(150) y test exacto de Fisher(151). Las diferencias encontradas se consideraron estadísticamente significativas si la hipótesis nula se rechazaba con un 95% de confianza ($p < 0.05$). En lo relativo al análisis de la relevancia de las variables se emplearon modelos multivariantes de splines regresivos adaptativos denominados modelos MARS(152) así como árboles de regresión(153).

III. RESULTADOS

1. Características basales de la población.

Durante los 7 meses que duró el período de reclutamiento del estudio se realizó de manera consecutiva una ICP a un total de 662 pacientes de los cuales 82 fueron excluidos por corresponder a un IAM con elevación persistente del segmento ST, 167 por estar formalmente diagnosticados de DM y otros 76 por diversos motivos (negativa a participar en el estudio, pérdida de contacto o muerte prematura).

Los 337 pacientes restantes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 103 pertenecían al área sanitaria IV que constituyó el grupo de intervención en el que se realizó un manejo y seguimiento intensivo por un equipo multidisciplinar y los otros 234 al resto de áreas sanitarias del Principado Asturias y constituyeron el grupo control en el que se realizó un seguimiento estándar por su cardiólogo de área.

	Grupo intervención (n=103)	Grupo control (n=234)	Estadístico	p-valor
Edad	63,8 (11,4)	64,6 (11,4)	T=0,59	0,557
Hombres	76 (73,8%)	194 (82,9%)	X ² =3,734	0,0533
Medio urbano	84 (81,6%)	178 (76,1%)	X ² =1,244	0,2648
Nivel de estudios:				
básico	65 (64,4%)	172 (74,8%)	X ² =3,897	0,1425
medio	21 (20,8%)	36 (15,7%)		
superior	15 (14,8%)	22 (9,5%)		
AF de DM	22 (21,4%)	65 (27,8%)	X ² =1,539	0,2148
AF de ECV:				
AF ACV-AIT	3 (2,9%)	6 (2,6%)	X ² =0,72	0,6977
AF EAC	20 (19,5%)	37 (15,8%)		
No AF	80 (77,6%)	191 (81,6%)		
HTA	54 (52,4%)	112 (47,9%)	X ² =0,596	0,4401
Dislipemia	46 (44,7%)	117 (50%)	X ² =0,817	0,3662
Tabaquismo	31 (30,1%)	63 (26,9%)	X ² =0,358	0,5495
IAM previo	45 (43,7%)	79 (33,8%)	X ² =3,032	0,0817
ICP previa	14 (13,6%)	20 (8,6%)	X ² =2,007	0,1566
ACV previo	4 (3,9%)	12 (5,1%)	X ² =0,245	0,6206
EV periférica previa	14 (13,6%)	27 (11,5%)	X ² =0,282	0,5952

Tabla 1. Características basales

Los dos grupos de la población objeto del estudio, grupo de intervención y grupo control, resultaron homogéneos en cuanto a sus características sociodemográficas y de antecedentes médicos.

Así, como podemos observar en la tabla 1, la edad media de los dos grupos fue similar: en torno a los 64 años. La proporción de hombres fue por encima del 70% en ambos grupos (73.8% en el grupo intervención y 82.9% en el grupo control), bordeando esta diferencia el límite de la significación.

Las poblaciones tampoco difirieron significativamente en cuanto al nivel educativo. A este respecto destaca una proporción mayoritaria, por encima del 60% en ambos grupos, de pacientes con estudios básicos (64.4% en el grupo intervención y 74.8% en el grupo control). También es mayoritario el porcentaje de paciente que vive en ámbito urbano, por encima del 75% (81.6% en el grupo intervención y 76.1% en el grupo control).

Un 21.4% de los pacientes del grupo intervención tenía antecedentes familiares de DM, siendo este porcentaje ligeramente más elevado en el grupo control (27.8%) pero sin llegar a ser significativo. Apenas un 2% en ambos grupos tenían antecedentes familiares de enfermedad cerebrovascular. En cambio, los antecedentes de EAC eran más elevados, por encima del 15%, en los dos grupos (19.5% en el grupo intervención y 15.8% en el grupo control).

Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en ambos grupos: en torno al 50% de HTA, 45-50% de Dislipemia y 25-30% de tabaquismo.

También se observaron datos similares en cuanto al porcentaje de antecedentes personales de ECV, predominando los antecedentes de IAM previo (43.7% en el grupo intervención vs 33.8% en el grupo control). No se observaron diferencias en el número de ICP previa (13.6% vs 8.6%), ni en los ACV (3.9% vs 5.1%) o enfermedad vascular periférica previa (13.6% vs 11.5%).

2. Datos antropométricos y analíticos.

En la tabla 2 podemos observar los datos referentes a las características antropométricas de los pacientes y las características analíticas tras un análisis de sangre en ayunas y posteriormente un TTOG a las dos semanas de haber sido dados de alta tras la realización de la ICP.

	Grupo intervención (n=103)	Grupo control (n=234)	Estadístico	p-valor
TAS	131,2 (19,4)	135,6 (18,9)	T=1,95	0,053
TAD	68,9 (10,1)	69,9 (11,4)	T=0,83	0,407
Perímetro abdominal:	98,4 (9,4)	97,39 (7,75)	T=-0,96	0,341
Hombres	99,72 (8,56)	94,80 (10,80)	T=-1,95	0,053
Mujeres	94,80 (10,80)	96,75 (9,21)	T=0,78	0,438
Peso	78,3 (14,6)	78,2 (10,3)	T=-0,07	0,945
IMC:				
Normopeso	13 (12,6%)	36 (15,4%)	X ² =0,7036	0,7034
Sobrepeso	55 (53,4%)	114 (48,75%)		
Obesidad	35 (34%)	82 (35,85%)		
Glucemia basal:	102,3 (21,1)	103,7 (55,7)	T=0,33	0,744
Normoglucemia	87 (84,5%)	194 (82,9%)	X ² =0,1256	0,723
GAA	16 (15,5%)	40 (17,1%)		
TTOG:				
Normal	37 (35,9%)	107 (45,7%)	X ² =2,8189	0,2442
IG	41 (39,8%)	78 (33,3%)		
DM	25 (24,3%)	49 (21%)		
HbA1c:	4,985 (0,680)	5,03 (3,12)	T=0,21	0,83
≤6.4%	101 (98,06%)	230 (98,29%)		0,9999
>=6.5%	2 (1,94%)	4 (1,71%)		
LDL-colesterol	92,5 (31,4)	94,8 (33,8)	T=0,60	0,548
HDL-colesterol	44,0 (11,7)	47,4 (13,1)	T=2,37	0,019
Triglicéridos	141,8 (68,2)	130,6 (71,4)	T=-1,38	0,17
Filtrado glomerular	73,7 (20,5)	70,6 (23,0)	T=-1,24	0,217
Microalbuminuria	16,1 (34,3)	48 (21,5)	T=2,21	0,028

Tabla 2. Datos antropométricos y analíticos

La medición de la presión arterial en la consulta resultó similar en los dos grupos, con un aceptable grado de control: 131/68 milímetros de mercurio (mmHg) en el grupo de intervención vs 135/69 mmHg en el grupo control.

El perímetro abdominal tampoco difirió de manera significativa, con una media en torno a los 98 centímetros (cm) en ambos grupos. Sin embargo, al analizarlo por sexos sí que se observó una diferencia significativa en los hombres siendo mayor en el grupo intervención (99.72 cm vs 94.8 cm), no resultando así entre las mujeres (94.8 cm en el grupo intervención vs 96.75 cm en el grupo control).

El peso fue similar en los dos grupos, con una media de 78 kilogramos (kg) en ambos.

Tampoco se observaron diferencias significativas al analizar el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Alrededor de un 35% en ambos grupos eran obesos. Un 53.4% del grupo intervención y un 48.75% del grupo control presentaban sobrepeso. Y únicamente estaban en normopeso un 12.6% de los pacientes en el grupo intervención y un 15.4% en el grupo control.

Al realizar la analítica de sangre en ayunas, un 84.5% de los pacientes del grupo intervención y un 82.9% del grupo control presentaron una glucemia inferior a 110 miligramos por decilitro (mg/dL) (lo que se define como situación de normogluceemia). Por tanto, un 15.5% y 17.1% respectivamente de los pacientes tenían una GAA.

Al realizar el TTOG y analizar la glucemia a las dos horas se obtuvieron los siguientes resultados, sin observarse diferencias significativas entre los grupos de estudio:

- normal (35.9% del grupo intervención vs 45.7% del grupo control)
- IG (39.8% vs 33.3%)
- DM oculta (24.3% vs 21%)

Los niveles de HbA1c también fueron similares en ambos grupos, en torno al 5%. Tampoco se observaron diferencias en el porcentaje de paciente con una HbA1c superior al 6.5%, cercano al 2% en los dos grupos.

En el resto de la analítica basal los resultados fueron similares en los niveles de LDL-colesterol (92.5 mg/dL en el grupo de intervención vs 94.8 mg/dL en el grupo de control), de Triglicéridos (141 mg/dL vs 130 mg/dL) y en el Filtrado glomerular (73 cc/mL/min vs 70 cc/mL/min). Hay que destacar que sí se encontraron diferencias significativas en el HDL-colesterol con una media más elevada en los pacientes del grupo control (47 mg/dL) respecto del grupo intervención (44 mg/dL). También se vio

una diferencia significativa en cuanto a la Microalbuminuria con una cifra más elevada también el grupo control (48 mg/mL) en comparación con el de intervención (16.1 mg/mL).

3. Tratamiento tras la ICP.

En la tabla 3 se refleja el tratamiento que recibieron los pacientes al alta tras realizarse la ICP, lo que se podría definir como el momento cero o momento inicial.

	Grupo intervención (n=103)	Grupo control (n=234)	Estadístico	p-valor
B-bloqueantes	85 (82,5%)	167 (71,4%)	$X^2=4,485$	0,0342
Ca-antagonistas	22 (21,4%)	66 (28,2%)	$X^2=1,793$	0,1805
AAS	89 (86,4%)	219 (93,6%)	$X^2=5,377$	0,0204
Clopidogrel	100 (97,1%)	221 (94,4%)		0,5672
Nitratos	66 (64,1%)	129 (55,1%)	$X^2=2,226$	0,1357
Estatinas	92 (89,3%)	181 (77,4%)	$X^2=6,350$	0,0117
Ezetimiba	3 (2,9%)	9 (3,8%)	$X^2=0,187$	0,6653
IECAS/ARA-II	52 (50,5%)	80 (34,2%)	$X^2=7,811$	0,0052
Diuréticos	20 (19,4%)	25 (10,7%)	$X^2=4,648$	0,0311
Antialdosterona	3 (2,9%)	4 (1,7%)		0,4422

Tabla 3. Tratamiento al alta tras la ICP (momento cero)

El grupo intervención recibió de manera significativa un mayor porcentaje de B-bloqueantes (un 82.5%) respecto del grupo control (un 71.4%), de estatinas (89.3% vs 77.4%), de IECAS/ARA-II (50.5% vs 34.2%) y de diuréticos (19.4% vs 10.7%).

También difirieron de manera significativa, aunque en este caso en mayor proporción en el grupo control, en cuanto al tratamiento con AAS (86.4% en grupo intervención vs 93.6% en grupo control).

En el resto de los tratamientos pautados al alta no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos.

4. Datos hemodinámicos.

Los datos referentes al grado de severidad de la enfermedad coronaria, las características de la ICP y la función sistólica del ventrículo izquierdo se reflejan en la tabla 4.

No se objetivó una diferencia significativa en la extensión y severidad de la enfermedad coronaria en ambos grupos de pacientes. En los dos grupos se vieron porcentajes similares de enfermedad monovaso (48.55% en el grupo intervención y 45.72% en el grupo control) así como también de enfermedad multivaso (51.45% y 54.28% respectivamente) y de enfermedad significativa de tronco coronario izquierdo (TCI) (5.55% y 9.71% respectivamente). Tampoco se evidenciaron diferencias en el porcentaje de revascularización completa (56.31% vs 54.42%) y en la utilización de stents farmacoactivos (33.98% vs 42.74%).

Sí se objetivó una diferencia significativa en cuanto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, aunque de escasa magnitud, siendo ligeramente más elevada en el grupo control (55.6% en el grupo intervención vs 58.54% en el grupo control).

	Grupo intervención (n=103)	Grupo control (n=234)	Estadístico	p-valor
Enfermedad monovaso	50 (48,55%)	107 (45,72%)		0,9223
Enfermedad multivaso	53 (51,45%)	127 (54,28)		
Enfermedad de TCI (>50)	13 (5,55%)	10 (9,71%)	X ² =1,24	0,2655
Revascularización completa	58 (56,31%)	125 (54,42%)	X ² =0,241	0,6235
Uso de stent farmacoactivo	35 (33,98%)	100 (42,74%)	X ² =2,283	0,1308
Fracción de eyección	55,6 (11,8)	58,54 (9,23)	T=2,13	0,035

Tabla 4. Datos hemodinámicos

5. Evolución de datos antropométricos y analíticos a 3 años.

A los 36 meses del comienzo del estudio se realizó una nueva entrevista clínica en la que se analizaron nuevamente todas las variables antropométricas y analíticas realizadas en el momento inicial (a las 2 semanas tras el alta del ingreso en el que se realizó la ICP), con una nueva analítica en ayunas y posteriormente un nuevo TTOG.

En la tabla 5 se puede observar la evolución del grupo de intervención. Durante el seguimiento se perdieron 22 pacientes (un 21% de la muestra).

Hay que destacar que no se objetivaron cambios sustanciales en lo que respecta a los valores medios de las variables antropométricas. No hubo diferencias en la TA (131/68 en el momento inicial y 127/72 a los 3 años). El perímetro abdominal fue exactamente el mismo, con una media de 98 cm, con un ligero descenso no significativo de 2 cm en los varones y un aumento de 3 cm en las mujeres. Lo mismo hay que decir del peso,

siendo prácticamente el mismo (78.3 kg de peso medio en el momento inicial y 79.3 kg a los 3 años). A la hora de analizar el IMC se objetivaron porcentajes similares de normopeso (en torno a un 13%), sobrepeso (sobre un 50%) y obesidad (permaneciendo ésta en torno al 34% de manera inalterable).

	Grupo intervención (n=103)	Grupo intervención (n=81)	Estadístico	p-valor
	basal	3 años		
TAS	131,2 (19,4)	127,6 (12,3)	T=1,52	0,131
TAD	68,9 (10,1)	72,9 (10,4)	T=-2,64	0,009
Perímetro abdominal:	98,4 (9,4)	98 (14,9)	T=0,23	0,816
Hombres	99,72 (8,56)	97,9 (15,9)	T=0,78	0,436
Mujeres	94,80 (10,80)	98 (11,3)	T=-0,96	0,343
Peso	78,3 (14,6)	79,3 (14,1)	T=-0,47	0,641
IMC:				
Normopeso	13 (12,6%)	12 (14,8%)		0,8903
Sobrepeso	55 (53,4%)	41 (50,6%)		
Obesidad	35 (34%)	28 (34,6%)		
Glucemia basal:	102,3 (21,1)	106,2 (21)	T=-1,26	0,208
Normoglucemia	87 (84,5%)	68 (84%)		
GAA	16 (15,5%)	13 (16%)		
TTOG:				
Normal	37 (35,9%)	50 (61,7%)		<0,00001
IG	41 (39,8%)	23 (28,4%)		
DM	25 (24,3%)	8 (9,9%)		
HbA1c:	4,985 (0,680)	5,43 (0,52)	T=-4,86	<0,001
< 6.5%	101 (98,06%)	79 (97,5%)		
>=6.5%	2 (1,94%)	2 (2,5%)		
LDL-colesterol	92,5 (31,4)	78,6 (19,8)	T=3,66	<0,001
HDL-colesterol	44,0 (11,7)	45,9 (13,9)	T=-0,99	0,325
Triglicéridos	141,8 (68,2)	129,2 (91,5)	T=1,04	0,3
Filtrado glomerular	73,7 (20,5)	57,93 (5,68)	T=7,46	<0,001
Microalbuminuria	16,1 (34,3)	28,4 (74,7)	T=-1,26	0,211

Tabla 5. Evolución a los 3 años en el grupo intervención

El porcentaje de pacientes con GAA fue prácticamente idéntico en los dos momentos, en torno al 16%.

Donde sí se vieron diferencias fue tras la realización del TTOG. Aumentó significativamente el porcentaje de pacientes con una respuesta normal (del 35.9% al 61.7%), decreciendo tanto el porcentaje de IG (del 39.8% al 28.4%) y sobre todo de los pacientes diagnosticados de DM (reducción de un 24.3% a un 9.9%).

Aunque se observó un aumento significativo de las cifras medias de HbA1c (de 4.9% a un 5.4%) eso no se tradujo en un aumento del número de personas diagnosticadas de

diabetes por un porcentaje superior al 6.5% (que siguió siendo de 2 pacientes a los 3 años).

Se objetivó un descenso significativo de los niveles de LDL-colesterol (de 92.5 mg/dL a 78.6 mg/dL), no siendo así en los niveles de HDL-colesterol y Triglicéridos donde no se vieron diferencias significativas.

También se evidenció un empeoramiento significativo del filtrado glomerular (reducción de 73.7 cc/min a 57.9 cc/min a los 3 años). Así mismo se vio un ligero aumento no significativo en las cifras de microalbuminuria.

En la tabla 6 se pueden observar los hallazgos encontrados en la evolución del grupo control a los 3 años. En este caso se perdieron 67 pacientes de un total de 234 (lo que supone un 28% de la muestra).

	Grupo control (n=234) basal	Grupo control (n=167) 3 años	Estadístico	p-valor
TAS	135,6 (18,9)	140,4 (26,6)	T=-1,99	0,047
TAD	69,9 (11,4)	78,5 (10,6)	T=-7,79	<0,001
Perímetro abdominal:	97,39 (7,75)	97,3 (13,2)	T= 0,05	0,96
Hombres	97,52 (745)	97,8 (11,4)	T=-4,42	<0,001
Mujeres	96,75 (9,21)	95,0 (20,1)	T=-1,27	0,216
Peso	78,2 (10,3)	79,6 (10,8)	T=-1,26	0,207
IMC:				
Normopeso	36 (15,4%)	25 (15%)	X ² =0,8734	0,6462
Sobrepeso	114 (48,75%)	79 (47,3%)		
Obesidad	82 (35,85%)	69 (37,7%)		
Glucemia basal:	103,7 (55,7)	103,3 (15,9)	T=0,10	0,924
Normoglucemia	194 (82,9%)	137 (82,03%)		
GAA	40 (17,1%)	30 (18,0%)		
TTOG:				
Normal	107 (45,7%)	74 (59,2%)		<0,00001
IG	78 (33,3%)	35 (28%)		
DM	49 (21%)	16 (12,8%)		
HbA1c:	5,03 (3,12)	5,588 (0,436)	T=-2,65	0,009
< 6.5%	230 (98,29%)	109 (87,2%)		
>= 6.5%	4 (1,71%)	16 (12,8%)		
LDL-colesterol	94,8 (33,8)	95,8 (31,4)	T=-0,29	0,774
HDL-colesterol	47,4 (13,1)	49 (12)	T=-1,04	0,301
Triglicéridos	130,6 (71,4)	112,4 (61,2)	T=2,73	0,007
Filtrado glomerular	70,6 (23,0)	59,5 (11,5)	T=6,38	<0,001
Microalbuminuria	28 (15)	23,4 (18)	T=-0,30	0,763

Tabla 6. Evolución a los 3 años en el grupo control

Hay que destacar que se encontró un peor control de la TA (con un aumento significativo de 135/69 mmHg en el momento inicial a 140/78 mmHg a los 3 años).

Al igual que en el grupo intervención, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las cifras medias del perímetro abdominal, el peso y el IMC. El perímetro abdominal se mantuvo en 97 cm, sin diferencias ni en los hombres (se mantuvo exactamente en 97cm) como en las mujeres (un pequeño descenso no significativo de 96.7 a 95 cm). Se objetivó un pequeño aumento no significativo del peso (de 78.2 kg a 79.6 kg a los 3 años). Y los porcentajes de cada categoría de IMC se mantuvieron similares respecto al momento inicial (15% de normopeso, en torno a 47-48% de sobrepeso y alrededor de 35-37% de obesos).

No se vieron diferencias en el porcentaje de pacientes con GAA, manteniéndose en ambos grupos en torno al 18% de los pacientes.

A la hora de analizar los resultados del TTOG también se encontraron diferencias significativas, como en el grupo intervención. Aumentó el porcentaje de pacientes con una respuesta normal al TTOG (de un 45.7% a un 59.2%) a la vez que se redujo el número de IG (de un 33.3% a un 28%) y de DM (de un 21% a un 12.8%).

Se observó un aumento significativo de las cifras de HbA1c (de un 5% a un 5.5%) y del número de pacientes diabéticos por una HbA1c > 6.5% (de un 1.7% a un 12.8%).

Respecto al perfil lipídico no se objetivaron diferencias en las cifras de LDL-colesterol (en torno a 95 mg/dL) ni HDL-colesterol, y sí una reducción de los niveles de Triglicéridos (de 130 mg/dL a 112 mg/dL).

También se observó un empeoramiento del filtrado glomerular (con un descenso de 70.6 cc/min a 59.5 cc/min a los 3 años), sin diferencias en las cifras de microalbuminuria.

La comparativa a los 3 años entre los dos grupos se puede observar en la tabla 7.

La presión arterial fue significativamente más baja en el grupo intervención respecto del grupo control (TA 127/72 mmHg vs TA 140/78 mmHg).

No se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos en el perímetro abdominal (una media en torno a 97 cm en los dos grupos, sin diferencias tampoco por sexos), ni en el peso (una media de 79 kg en ambos grupos).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en las categorías de IMC (alrededor de 15% de normopeso, 47-50% de sobrepeso y 35-37% de obesidad).

	Grupo intervención (n=81)	Grupo control (n=167)	Estadístico	p-valor
	3 años	3 años		
TAS	127,6 (12,3)	140,4 (26,6)	H=20,79	<0,001
TAD	72,9 (10,4)	78,5 (10,6)	H=11,73	0,001
Perímetro abdominal:	98 (14,9)	97,3 (13,2)	H=0,01	0,7047
Hombres	97,9 (15,9)	97,8 (11,4)	H=0,06	0,815
Mujeres	98 (11,3)	95,0 (20,1)	H=0,08	0,776
Peso	79,3 (14,1)	79,6 (10,8)	H=0,15	0,699
IMC:			H=0,73	0,394
Normopeso	12 (14,8%)	25 (15%)	X2=0,7	0,7047
Sobrepeso	41 (50,6%)	79 (47,3%)		
Obesidad	28 (34,6%)	69 (37,7%)		
Glucemia basal:	106,2 (21)	103,3 (15,9)	H=0,67	0,412
Nomogluceemia	68 (84%)	137 (82,03%)	X2=1,304	0,521
GAA	13 (16%)	30 (18,0%)		
TTOG:			H=0,13	0,716
normal	50 (61,7%)	74 (59,2%)	X2=1,644	0,439
IG	23 (28,4%)	35 (28%)		
DM	8 (9,9%)	16 (12,8%)		
HbA1c:	5,43 (0,52)	5,588 (0,436)	H=5,79	0,016
< 6.5%	79 (97,5%)	109 (87,2%)		0,7229
>= 6.5%	2 (2,5%)	16 (12,8%)		
LDL-colesterol	78,6 (19,8)	95,8 (31,4)	H=20,06	<0,001
HDL-colesterol	45,9 (13,9)	49 (512)	H=1,07	0,624
Triglicéridos	129,2 (91,5)	112,4 (61,2)	H=2,28	0,279
Filtrado glomerular	57,93 (5,68)	59,5 (11,5)	H=1,17	0,279
Microalbuminuria	28,4 (74,7)	23,4 (18)	H=0,09	0,766

Tabla 7. Comparativa en la evolución a los 3 años.

Sin embargo, al analizar la evolución de cada grupo de manera individual durante estos 3 años sí se objetivó alguna diferencia.

En el grupo intervención se objetivó que 13 pacientes, de un total de los 81 a los que se mantuvo el seguimiento (lo que supone un 16%), mejoró de su nivel de IMC: 1 paciente con sobrepeso pasó a tener normopeso, y de los pacientes obesos 6 pasaron a sobrepeso y otros 6 incluso pasaron a normopeso. 9 pacientes de los 81 (11.11%) empeoraron de su IMC.

		3 años			
		IMC	normopeso	sobrepeso	obesidad
basal	normopeso		6	0	2
	sobrepeso		1	21	7
	obesidad		6	6	32

Por el contrario, en el grupo control, del total de los 167 pacientes a los que se mantuvo el seguimiento, 17 de ellos mejoraron en los parámetros de IMC (lo que supone un 10.17%): 8 pacientes con sobrepeso pasaron a normopeso, y 7 pacientes obesos pasaron a sobrepeso e incluso 2 pacientes obesos pasaron a tener normopeso. 20 pacientes (un 11.97%) empeoraron y aumentaron de su IMC.

		3 años			
basal	IMC	normopeso	sobrepeso	obesidad	
	normopeso	16	6	2	
	sobrepeso	8	66	12	
	obesidad	2	7	55	

No hubo diferencias en glucemia basal media (103-106 mg/dL) ni el porcentaje con GAA (en torno al 16-18%).

Tampoco se encontraron diferencias a la hora de analizar los resultados del TTOG a los 3 años del seguimiento. En torno al 60% de los pacientes presentaron un resultado normal, un 28% eran IG y alrededor de un 10-12% eran diabéticos.

Sin embargo, a la hora de analizar los resultados de manera individual en cada grupo los resultados no se modificaron de igual forma respecto del momento basal inicial.

En el grupo intervención se objetivó que 17 pacientes de los 81 (un 20.98% del total) mejoraron: 9 pacientes con IG pasaron a tener una respuesta normal, y 7 pacientes diabéticos pasaron a IG y 1 paciente diabético pasó a tener una respuesta normal. 10 pacientes (12.34%) empeoraron sus resultados.

		3 años			
basal	TTOG	normal	IG	DM	
	normal	23	6	0	
	IG	9	11	4	
	DM	1	7	4	

En el grupo control, de un total de 31 pacientes de los 167 que mantuvieron el seguimiento (un 18.56%) mejoraron en su respuesta al TTOG: 19 pacientes con IG pasaron a tener una respuesta normal, y de los pacientes diabéticos 9 pasaron a ser IG e incluso 3 pacientes tuvieron una respuesta normal. Por el contrario 19 pacientes (un 11.37%) empeoraron en su respuesta al TTOG.

		3 años			
basal	TTOG	normal	IG	DM	
	normal	50	12	2	
	IG	19	14	5	
	DM	3	9	9	

La HbA1c fue significativamente superior en el grupo control (5.43 en el grupo intervención vs 5.58% en el grupo control). Así mismo el porcentaje de paciente con una HbA1c superior al 6.5% fue más elevada en el grupo control (2.5% vs 12.8%).

El LDL-colesterol también fue más elevado en el grupo control (78.6 mg/dL vs 95.8 mg/dL).

En el resto de los parámetros analíticos no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos a los 3 años de seguimiento.

Para estudiar la relevancia de las variables que mejor predijeran el valor de 2hGP del TTOG se realizó un análisis según el modelo MARS, con un R^2 de 0.82, que se detalla en la figura 1.

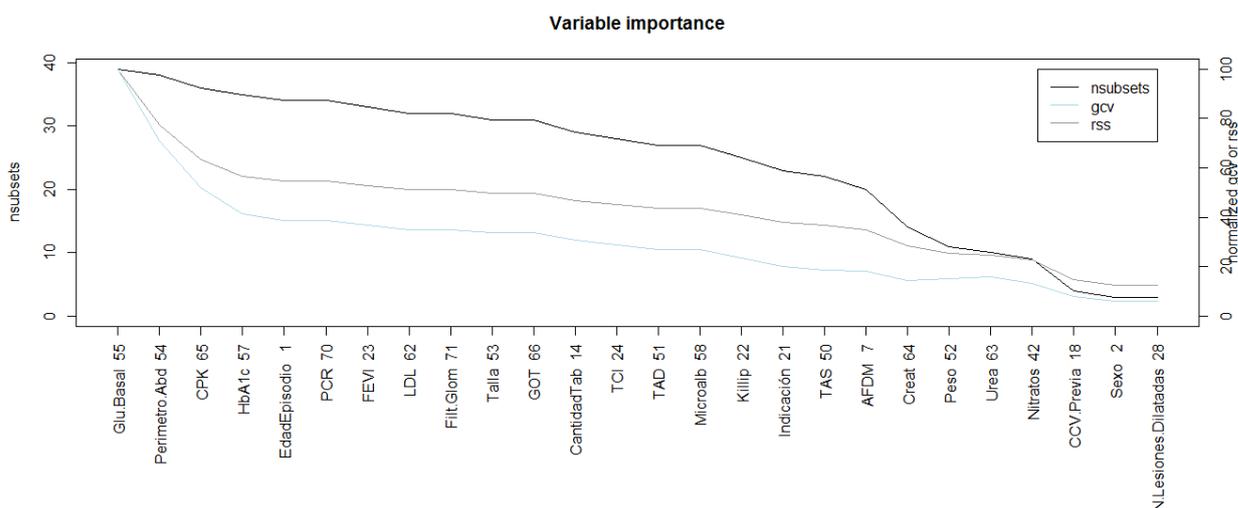


Figura 1. Variables que intervienen en el modelo MARS de predicción del valor de 2hGP por orden de importancia.

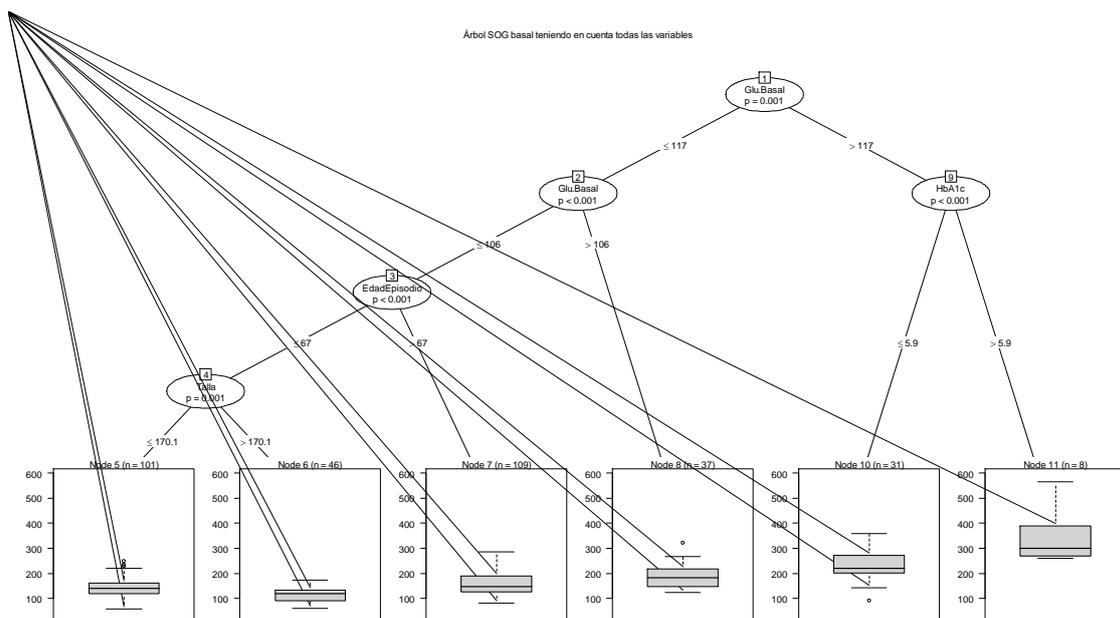
En la tabla 8 se puede observar el listado de variable por orden de importancia con los tres criterios más comunes para la determinación de la relevancia, que en este caso son congruentes entre sí.

Como podemos observar, entre las primeras variables más influyentes en la variación del valor 2hGP destacan la glucemia basal, el perímetro abdominal, la HbA1c y la edad.

MODELO GRADO N			
	nsubsets	gcv	rss
Glu.Basal	39	100,0	100,0
Perimetro.Abd	38	71,0	77,5
CPK	36	51,9	63,4
HbA1c	35	41,5	56,6
EdadEpisodio	34	38,9	54,5
PCR	34	38,9	54,5
FEVI	33	36,9	52,8
LDL	32	35,1	51,2
Filt.Glom	32	35,1	51,2
Talla	31	34,0	49,9
GOT	31	34,0	49,9
CantidadTab	29	30,8	46,9
TCI	28	28,8	45,3
TAD	27	27,1	43,8
Microalb	27	27,1	43,8
Killip	25	23,5	40,9
Indicación	23	20,0	38,1
TAS	22	18,8	36,9
AFDM	20	18,2	35,0
Creat	14	14,6	28,5
Peso	11	15,1	25,6
Urea	10	15,8	24,7
Nitratos	9	13,4	22,9
CCV.Previa	4	8,1	14,8
Sexo	3	6,2	12,6
N.Lesiones.Dilatadas	3	6,2	12,6

Tabla 8. Listados de variables influyentes en el resultado de 2hGP

Tomando estas variables influyentes y tras realizar un árbol de regresión se configuró el siguiente diagrama de decisión:



En este diagrama de variables aparecen finalmente todos los pacientes englobados en el estudio, de tal manera que si atendemos a los pacientes que tengan una glucemia > 106, una HbA1c > 5.9%, una edad mayor de 67 años y una talla > 170 cm (esta variable estaría relacionada con el IMC), tendríamos a la gran mayoría de pacientes que potencialmente darían un resultado alterado en el TTOG.

6. Evolución del tratamiento a 3 años.

En la tabla 9 se puede observar la evolución en el tratamiento recibido por los pacientes del grupo intervención.

El porcentaje de los tratamientos antiisquémicos disminuyó de manera significativa. Se pasó de un 82.5% de pacientes con B-bloqueantes en el momento inicial a un 77.1%, y de un 64.1% a un 43.4% en los Nitratos.

En cuanto al tratamiento antiagregante se mantuvo el porcentaje de tratamiento con AAS en torno al 85%. Como era de esperar se redujo de manera considerable el porcentaje de pacientes con Clopidogrel tras 3 años desde la realización de la ICP, aunque lo seguían tomando alrededor de un 30% de los pacientes.

	Grupo intervención basal (n=103)	Grupo intervención 3 años (n=81)	Estadístico	p-valor
B-bloqueantes	85 (82,5%)	64 (77,1%)	$X^2=22,476$	<0,001
Ca-antagonistas	22 (21,4%)	27 (32,5%)	$X^2=21,654$	<0,001
AAS	89 (86,4%)	71 (85,5%)	$X^2=19,068$	<0,001
Clopidogrel	100 (97,1%)	25 (30,1%)		0,1031
Nitratos	66 (64,1%)	36 (43,4%)	$X^2=11,622$	0,001
Estatinas	92 (89,3%)	79 (95,2%)		0,06924
Ezetimiba	3 (2,9%)	14 (16,9%)		0,1687
IECAS/ARA-II	52 (50,5%)	58 (69,9%)		<0,001
Diuréticos	20 (19,4%)	18 (21,7%)		<0,001
Antiadosterona	3 (2,9%)	6 (7,2%)		0,00441
ADOS	0	0		
Insulina	0	0		

Tabla 9. Evolución de tratamiento a 3 años en el grupo intervención.

Respecto al tratamiento hipolipemiente, el porcentaje de pacientes bajo tratamiento con Estatinas aumentó de un 89.3% a un 95.2%. Y lo mismo ocurrió con Ezetimiba, donde se aumentó de un 2.9% a un 16.9%.

También aumentó el porcentaje de pacientes con IECAS/ARA-II, pasándose de un 50.5% a prácticamente un 70%.

Los cambios en el tratamiento del grupo control a los 3 años se pueden ver en la tabla 10.

	Grupo control basal (n=)	Grupo control 3 años (n=)	Estadístico	p-valor
B-bloqueantes	167 (71,4%)	115 (61,5%)	$X^2=56,765$	<0,001
Ca-antagonistas	66 (28,2%)	58 (31%)	$X^2=49,908$	<0,001
AAS	219 (93,6%)	159 (85%)		<0,0001
Clopidogrel	221 (94,4%)	109 (58,3%)		0,1674
Nitratos	129 (55,1%)	96 (51,3%)	$X^2=50,259$	<0,001
Estatinas	181 (77,4%)	156 (83,4%)	$X^2=27,049$	<0,001
Ezetimiba	9 (3,8%)	27 (14,4%)		0,0043
IECAS/ARA-II	80 (34,2%)	72 (38,5%)	$X^2=78,005$	<0,001
Diuréticos	25 (10,7%)	35 (18,7%)	$X^2=37,480$	<0,001
Antialdosterona	4 (1,7%)	3 (1,6%)		0,0476
ADOS	0	9 (4,8%)		
Insulina	0	2 (1,1%)		

Tabla 10. Evolución de tratamiento a 3 años en el grupo control.

El porcentaje de pacientes con B-bloqueantes se redujo un 10% (de 71.4% a 61.5%) y el de Nitratos un 4% (de 55.1% a 51.3%).

También se redujo ligeramente el porcentaje de pacientes con AAS (de 93.6% a 85%) así como el porcentaje de pacientes que mantenían el tratamiento con Clopidogrel (de 94.4% a 58.3%).

Por otro lado, se incrementó el porcentaje de tratamiento con Estatinas (de 77.4% a 83.4%) así como de Ezetimiba (de 3.8% a 14.4%).

También se incrementó el porcentaje de pacientes con tratamiento con IECAS/ARA-II (de 34.2% a 38.5%).

La comparativa del tratamiento a 3 años entre ambos grupos se puede ver en la tabla 11.

Destaca el incremento significativo del tratamiento con Estatinas en el grupo intervención respecto al grupo control (95.2% vs 83.4%) y de IECAS/ARA-II (69.9% vs 38.5%).

También destaca un porcentaje significativamente superior de pacientes con B-bloqueantes en el grupo intervención (77.1% vs 61.5%).

	Grupo intervención (n=81)	Grupo control (n=187)	Estadístico	p-valor
	3 años	3 años		
B-bloqueantes	64 (77,1%)	115 (61,5%)	$X^2=6,27$	0,012
Ca-antagonistas	27 (32,5%)	58 (31%)	$X^2=0,061$	0,805
AAS	71 (85,5%)	159 (85%)	$X^2=0,012$	0,912
Clopidogrel	25 (30,1%)	109 (58,3%)	$X^2=18,246$	<0,001
Nitratos	36 (43,4%)	96 (51,3%)	$X^2=1,459$	0,227
Estatinas	79 (95,2%)	156 (83,4%)	$X^2=7,044$	0,008
Ezetimiba	14 (16,9%)	27 (14,4%)	$X^2=0,263$	0,608
IECAS/ARA-II	58 (69,9%)	72 (38,5%)	$X^2=22,669$	<0,001
Diuréticos	18 (21,7%)	35 (18,7%)	$X^2=0,321$	0,571
Antialdosterona	6 (7,2%)	3 (1,6%)	$X^2=5,644$	0,018
ADOS		9 (4,8%)	$X^2=0,172$	0,679
Insulina		2 (1,1%)		0,6694

Tabla 11. Comparativa de tratamiento entre grupos a 3 años.

Por el contrario, el porcentaje que mantenía el Clopidogrel a los 3 años fue significativamente más elevado en el grupo control (58.3%) respecto al grupo intervención (30.1%).

En el resto del tratamiento no se encontraron diferencias relevantes entre los dos grupos.

Por último, hay que destacar que únicamente en el grupo control se inició un tratamiento específico para la DM (a 9 pacientes se le prescribió antidiabéticos orales y 2 pacientes comenzaron con insulina).

7. Eventos a 3 años.

Los eventos adversos acontecidos durante el período de seguimiento están representados en la tabla 12.

	Grupo intervención	Grupo control (n=234)	Estadístico	p-valor
	(n=103)			
Combinado:	17 (16.5%)	81 (42.7%)	$X^2=11,3142$	0,000745
Muerte	0 (0%)	2 (0,9%)		0,4815
Nueva ICP	3 (2,9%)	9 (3,8%)		0,4735
IAM	3 (2,9%)	8 (3,4%)		0,5528
ACV	1 (1,0%)	6 (2,6%)		0,3150
Ingreso por ICC	1 (1,0%)	9 (3,8%)		0,1368
Ingreso por AI	9 (8,7%)	47 (20,1%)		0,0060

Tabla 12. Eventos a 3 años.

Durante los 3 años de seguimiento se produjeron de manera significativa más eventos en el grupo control respecto del grupo intervención.

En este período de seguimiento sólo se produjeron 2 muertes y ambas fueron en el grupo control. Así mismo fue necesario más ingresos para una nueva ICP en el grupo control (9 vs 3 del grupo intervención). También se objetivaron más episodios en el grupo control de IAM no fatal (8 en el grupo control vs 3 en el grupo intervención), de ACV (6 vs 1) y de ICC (9 vs 1). Todas estas diferencias no alcanzaron la significación estadística desde el punto de vista del análisis individual.

Donde se objetivó una mayor diferencia entre grupos fue en los reingresos por AI, siendo 5 veces más frecuente en el grupo control respecto al grupo intervención (45 ingresos vs 9, lo que supone un 20.1% de pacientes del grupo control en comparación con un 8.7% de pacientes del grupo intervención).

Por tanto, la diferencia del combinado de morbimortalidad cardiovascular objetivada entre ambos grupos fue a expensas fundamentalmente de un mayor número de ingresos por AI, si bien los porcentajes del resto de eventos fue ligeramente superiores siempre en el grupo control. Esto queda reflejado en la curva de supervivencia de la figura 2.

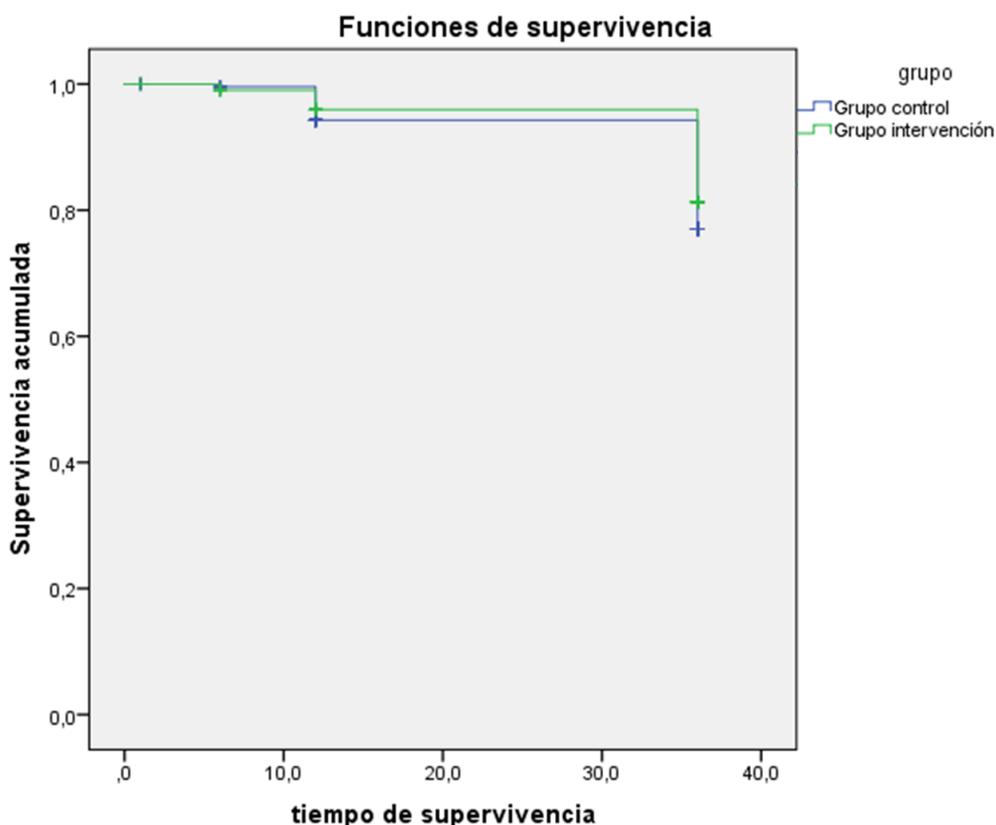


Figura 2. Curva de supervivencia libre de eventos a 3 años en el grupo intervención y grupo control.

IV. DISCUSIÓN

La DM representa un problema de salud de gran magnitud, con una incidencia creciente tanto en el mundo desarrollado como en los países en vías de desarrollo y con una implicación en costes sanitarios y de salud incuestionables. Según datos de la IDF unos 387 millones de personas en todo el mundo están diagnosticadas de DM, lo que supone una prevalencia del 8.3% de la población. Se calcula que en aproximadamente veinte años ese número va a aumentar en 205 millones, lo que supone que unos 592 millones de personas en el mundo tendrán DM. Además, una de cada dos personas desconoce que tiene la enfermedad. En 2014 la DM supuso la muerte de 4.9 millones de personas, lo que implica que cada siete segundos una persona muere de diabetes. Ese mismo año la DM supuso un gasto sanitario de 612.000 millones de dólares, eso implica que uno de cada nueve dólares en cuidados sanitarios se gasta en diabetes. Se trata de un problema que no afecta únicamente a los países desarrollados, de hecho, el 77% de personas que viven con DM pertenecen a países de ingresos medianos y bajos(2).

En España se describe una prevalencia de DM en la población general del 13.8%(28). Dentro de los enfermos con EC establecida esa prevalencia es aún mayor. En estudios previos realizados en pacientes con EC se ha visto una prevalencia de DM que se sitúa en torno al 25%(34)(107), que es bastante similar a la encontrada en nuestro estudio. Así, 167 pacientes de los 662 con EC documentada, a los que se les realizó una ICP durante los meses que duró el reclutamiento, tenían el diagnóstico formal previo de DM (lo que supone 25.22% del total de la muestra).

Es especialmente relevante la relación de la DM con las ECV, que condicionan la mayor parte de la morbimortalidad. Así, más del 75% de los ingresos hospitalarios de los pacientes diabéticos son debidos a manifestaciones clínicas de las complicaciones cardiovasculares y más del 80% de las muertes en los pacientes diabéticos son atribuibles a ECV (correspondiendo el 75% a la CI).

Las ECV constituyen la principal causa de morbimortalidad en nuestro país. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística en España las ECV suponen la primera causa de muerte (alrededor de un 33% del total de los fallecimientos, y dentro de éstas la CI juega un papel fundamental). Se trata de una patología con una prevalencia creciente a medida que aumenta la edad y que afecta más a hombres. En un estudio de diseño muy similar al nuestro (los pacientes también eran sometidos a una ICP) pero de un tamaño mucho mayor, con 4961 pacientes, la edad media era de 66 años, y el 71% eran

hombres(34). En nuestro estudio la edad media de los pacientes era inferior y se situaba en torno a los 60 años, y con un porcentaje de hombres superior, el 78%.

Los pacientes de nuestro estudio presentaron una prevalencia más elevada de los FRCV tradicionales respecto a la población general. El estudio DARIOS incluyó 11 estudios de base poblacional realizados en la primera década del siglo XXI, y se investigó sobre la prevalencia de los FRCV en la población general en España(52). Se vio que un 43% de la población tenía HTA, un 41% tenía Dislipemia, un 29% eran obesos y un 25% eran fumadores(52). En nuestro estudio alrededor de un 50% tenían HTA, un 48% tenían Dislipemia, un 35% eran obesos y alrededor de un 27% eran fumadores. En estudios previos se ha visto una prevalencia de los FRCV clásicos aún mayor. Así, en el trabajo de Bartnik el 65% de los pacientes eran hipertensos, el 62% tenían Dislipemia y un 22% eran fumadores habituales(34).

Estos pacientes también tienen un importante historial médico. En el estudio de Bartnik un 44% de los pacientes habían tenido un IAM previo, a un 35% se les había realizado una ICP previamente, un 5.5% habían sufrido un ACV en el pasado y un 15% estaban diagnosticados de enfermedad vascular periférica(34). Los pacientes de nuestro estudio tenían menos antecedentes, aunque nada despreciables. Se observó unos antecedentes previos de IAM en un 36% de los pacientes, de ICP previa en un 10%, de ACV en un 4.7% y de enfermedad vascular periférica en un 12 %.

Esta situación está influenciada por el estilo de vida de la sociedad occidental en el momento actual, con una urbanización creciente que conlleva a un aumento del consumo de alimentos ricos en energía y una disminución del gasto de ésta como consecuencia de una menor actividad física. De hecho, en nuestro estudio los pacientes pertenecientes al medio urbano superaban el 75%.

Por tanto, el sedentarismo y unos hábitos dietéticos con alimentos hipercalóricos ricos en azúcares y grasas saturadas conducen a un aumento alarmante de la obesidad. Como ya reflejó Hossain en su artículo de revisión, alrededor de 312 millones de personas en el mundo son obesas(4). Lo que representa un enorme problema de salud para las generaciones futuras, alrededor de 155 millones de niños en el mundo padecen de sobrepeso u obesidad.

En nuestro estudio alrededor de la mitad de los pacientes tenían sobrepeso y otro 35% más presentaban una obesidad franca. Esta proporción es ligeramente superior a lo observado en la población general española, como ya se ha comentado, en el estudio DARIOS se observó una prevalencia de obesidad en la población general española del 29%(52).

En nuestro estudio se observó un perímetro abdominal medio de unos 98 cm, que está en clara relación con los datos de obesidad y sobrepeso comentados, y que es muy similar a lo descrito en trabajos previos. Bartnik y colaboradores observaron un perímetro abdominal medio de 98 cm, el mismo que en nuestro estudio(34). Nuevamente estos hallazgos son superiores a la población general, donde la media del perímetro abdominal en la población española se situaba en 95 cm.

Como se ha descrito previamente en la introducción, esta obesidad central comporta un aumento de la grasa visceral que constituye un órgano metabólicamente muy activo que promueve un estado de resistencia insulínica y estado proinflamatorio. Todo ello aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y el desarrollo de EC como es el caso de nuestros pacientes.

Todos estos datos reseñados tienen una importancia capital a la hora de analizar los resultados observados en la realización del TTOG, que fue similar en los dos grupos analizados en nuestro estudio. Alrededor de un 22% de los pacientes eran diabéticos sin saberlo, y otro 35% presentaba intolerancia de los hidratos de carbono. Es decir, alrededor de dos tercios de los pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada y establecida presentaban algún tipo de alteración en la regulación de la glucosa sin saberlo. Estas cifras son similares a las observadas en estudios previos de pacientes con enfermedad coronaria, donde se observó un 32% de pacientes con IG y un 17.8% con DM(34). Esto contrasta con lo observado en la población general, donde la proporción de una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono es menor. Así, Zhou y colaboradores realizaron un estudio de screening de DM en población general utilizando el TTOG. Se observó un 29% de pacientes con IG y un 11% con DM(8).

Estos datos contrastan con lo observado a la hora de analizar la HbA1c. Mediante este método apenas un 2% se clasificaban como diabéticos en nuestro estudio. Esto quiere decir que alrededor de una quinta parte de todos los pacientes, que realmente eran diabéticos sin saberlo, se quedaban sin diagnosticar por este método. Esta circunstancia

ya se refleja en las últimas recomendaciones de las guías de práctica clínica en las que se recomienda la realización de un TTOG en el caso de que la GPA y la HbA1c no sean concluyentes(16). Esto ya se ha reflejado en un metaanálisis de 9 estudios y más de 25000 pacientes, realizado por Xu y colaboradores en el que se analizaba el grado de adecuación de la HbA1c utilizando el TTOG como método estándar, y concluyeron que la HbA1c es un método muy específico (95%) pero poco sensible (51.8%) para diagnosticar nuevos casos de DM, y que un 48.7% de los nuevos casos de DM detectados por el TTOG habrían quedado sin diagnosticar(10). De todas formas se trata de una herramienta diagnóstica que así mismo confiere un valor pronóstico, como se evidenció en el trabajo de Selvin y colaboradores, con más de 11000 pacientes, en el que valores superiores de HbA1c superiores al 6% en personas sin diagnóstico de DM suponen un mayor riesgo de desarrollo de DM y de morbilidad cardiovascular(11).

También se quedan pacientes sin diagnosticar si únicamente se utilizara la GPA. En nuestro estudio únicamente un 16% presentaba una GAA. Por tanto, más de la mitad de los pacientes quedarían sin diagnosticarse de una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono. Este hallazgo coincide en gran medida con lo observado en estudios previos. Así en el estudio de Bartnik sólo se diagnosticó de GAA en un 15%, cifra muy similar a nuestro estudio. Además hay que destacar que los niveles de GPA no tuvieron una significación pronóstica en los estudios en los que se comparó con las otras dos herramientas, al ajustar los eventos por la HbA1c o el TTOG(11)(19).

Por tanto, con el TTOG se identificaron muchos pacientes con diversos grados de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, que se hubieran quedado sin diagnosticar si únicamente se hubieran utilizado la GPA y la HbA1c. Este hecho ya se objetivó en el Silent Diabetes Study realizado por Doerr y colaboradores en el que observaron una diferencia significativa en cuanto a la capacidad diagnóstica entre el TTOG y la HbA1c en una población de pacientes muy similar a nuestro estudio: se trataba de pacientes que iban a ser sometidos a una ICP(17). Se diagnosticó de DM a un 14% de los pacientes utilizando el TTOG, en comparación con la HbA1c que sólo diagnosticó al 4%. Esto tiene una implicación pronóstica evidente, como se vio en el trabajo de Lenzen en el que los pacientes a los que se les realizaba una ICP y se les diagnosticaba de DM tras realizar un TTOG tenían peor pronóstico que los pacientes con IG y resultado normal tras el TTOG(87). Además, como se ha visto en el estudio

DECODE, que englobó a 13 estudios europeos con más de 18000 pacientes, el TTOG constituye no sólo una herramienta diagnóstica sino pronóstica con una relación lineal entre los valores del TTOG y la morbimortalidad cardiovascular(65).

Todos estos hallazgos de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono confirman lo observado previamente por Norhammar y colaboradores en pacientes ingresados por IAM y sin diagnóstico previo de DM(56). En su estudio se diagnosticó de DM a un 31% de los pacientes y de IG a un 35%, que como podemos ver son ligeramente superiores, aunque muy similares a lo encontrado en nuestro estudio pese a ser un perfil de pacientes distinto (de hecho, ese tipo de pacientes constituía un motivo de exclusión de nuestro estudio).

Este tipo de pacientes con EC establecida tienen una mayor alteración del metabolismo de los hidratos de carbono a lo observado en la población general. Así en el estudio Diabetes, un estudio de población general realizado en un punto de corte temporal, se analizó en la población general el estado del metabolismo de la glucosa mediante la realización de un TTOG de una manera similar a nuestro estudio. En comparación con los datos observados en nuestro estudio, solamente se observó una IG en el 9.2% de los participantes y otro 6% se diagnosticó de DM sin estarlo previamente(28).

Por otro lado, destaca el control sub-óptimo del perfil lipídico encontrado en los pacientes de nuestro estudio, que son de muy alto riesgo cardiovascular. Se encontró una cifra media de los niveles de LDL-colesterol en ambos grupos por encima de 90 mg/dL (cuando el objetivo es estar por debajo de 70 en este tipo de pacientes según las recomendaciones de las guías de práctica clínica). Esto viene a reforzar lo observado en estudios observacionales que reflejan un significativo control sub-óptimo de los principales factores de riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo, donde solamente un tercio de los mismos alcanzan cifras objetivo en el LDL-colesterol(135). Así, en el último estudio observacional multicéntrico europeo realizado a población general con alto riesgo cardiovascular (EUROASPIRE IV), realizado en 71 centros de 14 países europeos, se encontró que únicamente un 32% presentaban cifras de LDL-colesterol en rango de control(135).

Una explicación a este fenómeno puede ser la potencial mejora en el uso de estatinas y otros fármacos hipolipemiantes. En el caso de las estatinas, en nuestro estudio, un 89% de los pacientes las recibían en el grupo de intervención en el momento inicial, en

comparación con el grupo de control donde únicamente las recibían el 77%. Apenas un 3% estaban con Ezetimiba. De todas formas, el porcentaje de uso estatinas en nuestro estudio está muy por encima de lo visto en estudios previos de pacientes similares. En el estudio de Bartnik solamente un 53% estaba a tratamiento con estatinas(34).

Del resto de tratamientos recibidos al alta por los pacientes de nuestro estudio destaca la mayor utilización de B-bloqueantes en el grupo de intervención, un 82.5% frente a un 71.4% en el grupo de control. Estos porcentajes son sensiblemente más elevados a lo observado anteriormente en el estudio de Bartnik, donde sólo el 56% estaban con B-bloqueantes(34).

En nuestro estudio el 50.5% de los pacientes del grupo de intervención estaban a tratamiento con IECAS/ARA-II, porcentaje muy similar a estudios previos, y que era significativamente más elevado que en el grupo de control donde solamente lo recibían el 34.2% de los pacientes.

Por último, destaca la mayor utilización de diuréticos en el grupo de intervención en el momento inicial del estudio (un 19% frente a un 10% en el grupo de control). Este hecho puede estar en relación con una fracción de eyección significativamente más baja en este grupo respecto al grupo de control (un 55.6% frente a un 58.54%), siendo el resto de las variables hemodinámicas más relevantes muy similares en ambos grupos. Así, el porcentaje de enfermedad multivaso y de revascularización completa fue muy similar en ambos grupos de estudio.

Son conocidos los beneficios que reportan los cambios en el estilo de vida en la población con obesidad y sobrepeso y DM-II en cuanto a la mejora de su perfil antropométrico y metabólico(116), y en cuanto al pronóstico(113). En el estudio Look AHEAD, multicéntrico con más de 5000 pacientes con DM2 e IMC > 25, se seleccionaron aleatoriamente a los pacientes a recibir un seguimiento intensivo del estilo de vida y las medidas adoptadas por los pacientes y a recibir un seguimiento estándar. Al año de seguimiento se observó un descenso significativo del peso en el grupo de control intensivo (un 8.6% de reducción frente al 0.7% del grupo de seguimiento estándar). Esta reducción en el peso se acompañó de una mayor reducción en la GPA (21 mg/dL frente a 7 mg/dL) y de HbA1c (0.64% frente a 0.14%).

En nuestro estudio también se evidenciaron hallazgos beneficiosos en el grupo de intervención. Así, mientras un 64.1% de los pacientes presentaban algún tipo de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono en el momento inicial, al cabo de tres años (durante los cuales se realizó un seguimiento multidisciplinar con una intervención multimodal realizada por cardiólogos, endocrinólogos y enfermeras especializadas en educación de los hábitos de conducta) ese porcentaje se redujo a un 38.3%. En el momento inicial un 39.8% presentaban una IG tras la realización del TTOG y a los 3 años un 28.4%, esto significa una reducción del 11.4% tras realizarse un seguimiento intensivo en eso 3 años. En cuanto a los pacientes con DM, constituían un 24.3% en el momento inicial y un 9.9% a los 3 años, lo que supone una reducción del 14.4%.

En el grupo control, en el que se realizó un seguimiento estándar por su cardiólogo de área, un 54.3% presentaban algún tipo de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono en el momento inicial, y a los 3 años el porcentaje pasó a un 40.8%. Un 33.3% presentaban una IG y los 3 años pasó a ser del 28%, lo que supone una reducción del 5.3%. Los pacientes con DM pasaron de un 21% a un 12.8%, un 8.2% de reducción.

Por lo tanto, la magnitud de mejora es mayor tras realizarse un seguimiento intensivo en el que se incide en las medidas dietéticas, la promoción de la actividad física y la mejora en la adherencia en el tratamiento médico. Al analizar la evolución de manera individual se objetivó una mejora de los resultados del TTOG en el 21% de los pacientes en el grupo de intervención frente a un 18% en el grupo de control. En el grupo de intervención 9 pacientes que habían tenido IG en el momento inicial, tras las medidas de seguimiento intensivo durante 3 años, pasaron a tener una respuesta normal en la realización del TTOG a los 3 años. 7 pacientes que eran diabéticos disminuyeron su perfil de riesgo y pasaron a ser IG a los 3 años. Y, finalmente, incluso un paciente que era diabético pasó a tener una respuesta normal a los 3 años. Este fenómeno de mejora en el metabolismo de los hidratos de carbono tras adoptar medidas de seguimiento intensivo en pacientes con DM2 ya se ha visto previamente en otros estudios en los que se analizaban otros parámetros como la GPA y la HbA1c (con una reducción media de 52 mg/mL de la GPA y de 0.5% de HbA1c en comparación con un seguimiento estándar)(109).

Al contrario de lo observado en el estudio Look AHEAD llama la atención la ausencia de variación en cuanto a las cifras medias del perímetro abdominal y del IMC en ninguno de los dos grupos del estudio tras tres años de seguimiento. Sin embargo, este fenómeno ya se ha observado previamente en estudios realizados en diabéticos tipo 2. Gaede y colaboradores realizaron un estudio en el que se reclutó a 160 pacientes diabéticos en los que se comparaba un seguimiento intensivo con un control estándar, con una media de seguimiento de más de 7 años, y al final del mismo no se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a la disminución de su IMC(109). Este hecho viene a recalcar la dificultad en mantener a largo plazo la reducción de peso obtenida inicialmente con medidas de seguimiento intensivo (énfasis en una dieta saludable y con reducción de su contenido calórico, actividad física aeróbica mantenida y regular, y un correcto control y adherencia al tratamiento prescrito para los distintos factores de riesgo cardiovascular).

En nuestro estudio este hecho ocurre al analizar las cifras en promedio del IMC, porque si analizamos la evolución individual de los pacientes sí se observó una cierta mejora que fue superior en el grupo de intervención. Se evidenció una mejora en el 16% de los pacientes en cuanto a una reducción de su IMC en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control, en el que eran seguidos por su cardiólogo, donde sólo se observó una mejora en el 10% de los pacientes. De hecho, el porcentaje de pacientes que empeoró en este grupo, casi un 12% de pacientes aumentaron de IMC, fue mayor que el porcentaje con mejoría. En el grupo de intervención un paciente con sobrepeso en el momento inicial pasó a tener un peso normal, 6 pacientes que eran obesos pasaron a tener sobrepeso a los 3 años, e incluso 6 pacientes que eran obesos en el momento inicial pasaron a tener normopeso a los 3 años de seguimiento tras medidas de seguimiento intensivo.

Aunque no se llegó a alcanzar el nivel de significación estadística, la magnitud de mejora en el perfil antropométrico y del metabolismo glucémico fue superior en el grupo de intervención respecto al grupo de control. Una posible razón para explicar este hecho sea la insuficiente potencia del estudio y que sean necesarios estudios de mayor tamaño muestral para comprobar este fenómeno.

Donde sí se evidenció una diferencia significativa fue a la hora de analizar la HbA1c a los 3 años en los dos grupos. Mientras que en el grupo de intervención el porcentaje de

HbA1c \geq 6.5% se mantuvo en torno al 2% de los pacientes, en el grupo control pasó 1.7% a un 12.8% (que es exactamente el mismo porcentaje de pacientes diagnosticados de DM a los 3 años al realizarle el TTOG). Este grado de beneficio ya se objetivó en los trabajos de Gaede y Look AHEAD, en los que se analizó el grado de reducción en los niveles de HbA1c, y en ambos el porcentaje de reducción rondaba el 0.5% tras un seguimiento intensivo(109)(116).

A la hora de analizar las variables que tenían más peso a la hora de predecir el grado de variación en el TTOG, se vio que los niveles de GPA, el perímetro abdominal (que está directamente relacionado con el IMC), el porcentaje de HbA1c y la edad de los pacientes figuraban entre las 5 variables más influyentes. Este fenómeno no ha sido estudiado de una manera exhaustiva en la literatura con anterioridad. De hecho, no hemos encontrado ningún artículo que haga una especial mención al tema. Y nos parece de suma importancia porque este análisis ayudaría a identificar a los pacientes que más se beneficiarían de la realización de un TTOG para identificar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono que mediante los métodos alternativos (GPA y HbA1c) no se habrían detectado. De hecho, al realizar el árbol de regresión si tenemos en cuenta una glucemia $>$ 106 mg/dL, una HbA1c $>$ 5.9%, una edad $>$ 67 años y una talla $>$ 170 cm, se englobarían la gran mayoría de los pacientes con un potencial resultado anómalo en el TTOG, lo que implicaría una implementación en las medidas terapéuticas y de seguimiento. Como se ha visto previamente, existe una relación lineal entre la cifra de glucemia a las 2 horas de realizar el TTOG y la morbimortalidad(65). También se ha comentado que los pacientes a los que se realiza una ICP y que se les diagnostica de DM tras la realización de un TTOG tienen un peor pronóstico que el resto de pacientes con resultado menos grave(87).

Por otro lado, los efectos de un seguimiento intensivo también se reflejaron en el grado de control del perfil lipídico de los pacientes de nuestro estudio. Así, en el grupo de intervención se pasó de un nivel de LDL-colesterol de 92.5 mg/dL a 78.6 mg/dL a los 3 años de seguimiento, lo que supone una reducción de casi 14 mg/dL (aunque sigue sin alcanzarse las cifras objetivo recomendadas en las guías de práctica clínica). En cambio, en el grupo de control no hubo ningún grado de mejoría, incluso se objetivó un ligero incremento en las cifras: se pasó de 94.8 mg/dL a 95.8 mg/dL, lo que supone un incremento de 1 mg/dL a los 3 años de seguimiento, a pesar de ser pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.

Este fenómeno de mejora tras un seguimiento intensivo también se ha visto en la literatura. En el estudio de Gaede incluso se observó un porcentaje mayor de reducción al finalizar el período de seguimiento(109). En el grupo de seguimiento intensivo se objetivó una reducción de 47 mg/dL de LDL-colesterol, en comparación con el grupo de seguimiento convencional (en el que sí se observó una reducción a diferencia de lo encontrado en nuestro estudio) donde sólo se observó una reducción de 13 mg/dL. Hay que destacar que ese mayor porcentaje de reducción se explica en parte porque los pacientes partieron de cifras de LDL-colesterol más elevadas que los pacientes de nuestro estudio (en ambos grupos presentaban cifras de LDL-colesterol superiores a 120 mg/dL).

En nuestro estudio también se observó una diferencia en el grado de control de la presión arterial. En el grupo de intervención los pacientes experimentaron un ligero descenso de los valores al pasar de una cifra media de presión arterial de 131/68 mmHg a 127/72 mmHg a los 3 años. Por el contrario, en el grupo control se pasó de una cifra media de presión arterial 135/69 mmHg a 140/78 mmHg (lo que significa un empeoramiento significativo en el grado de control de la presión arterial).

Esto concuerda con lo observado en estudios previos. En el estudio de Gaede se observó una reducción de 14 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) y de 12 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD) en los pacientes a los que se realizó un seguimiento intensivo, en comparación con los pacientes que recibieron un seguimiento estándar donde el grado de reducción fue menor (3 mmHg en la PAS y 8 mmHg en la PAD)(109).

Estos hallazgos en un mejor control del perfil lipídico y de la presión arterial en parte se explican por el hecho de una mejor implementación del tratamiento a los 3 años. Así, en el grupo de intervención de nuestro estudio se produjo un incremento en la utilización de Estatinas pasándose de un 89.3% a un 95.2% (es decir, un incremento de casi un 6% en términos relativos) y un aumento del 2.9% a un 16.9% (un incremento de un 14%) en el uso de Ezetimiba. Por el contrario, en el grupo de control se produjo un incremento menor en el uso de Estatinas (pasándose de un 77.4% a un 83.4%, un 6% de incremento) y un incremento en el uso de Ezetemibe de un 3.8% a un 14.4% a los 3 años (un 10.6% de incremento).

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, en el grupo de intervención se pasó de un porcentaje de utilización de IECAS/ARA-II de un 50.5% a un 69.9% (casi un 20% de incremento relativo en el grado de uso de estos fármacos, especialmente indicados en el perfil de pacientes de nuestro estudio: alta prevalencia de HTA y sobrepeso/obesidad que implica una potencial alteración del metabolismo hidrogenado, que posteriormente se demostró). En cambio, en el grupo de control ese porcentaje de incremento relativo de este grupo de fármacos fue menor, con un incremento de apenas el 4% (se pasó de un 34.2% de uso en el momento inicial a un 38.5% a los 3 años).

Esta mayor implementación de tratamientos tan capitales como las estatinas y los IECAS/ARA-II ya se reflejó en estudios previos. En el trabajo de Gaede se produjo un incremento en la utilización de estatinas de un 55% en el grupo de seguimiento intensivo en comparación con el grupo de seguimiento convencional en el que el incremento únicamente se produjo en un 14% (siendo en ambos casos un porcentaje de utilización muy inferior a lo observado en nuestro estudio, y partiendo de porcentajes de uso más bajos que en nuestro estudio)(109).

En cuanto a la implementación del tratamiento de IECAS/ARA-II, en el estudio de Gaede (de un diseño muy similar al nuestro, aunque con un perfil de pacientes ligeramente distinto) se produjo en el grupo de intervención un aumento de la utilización de estos fármacos en un 69%, un incremento mucho más notable a lo observado en nuestro estudio (si bien se partía de un porcentaje de utilización mucho menor: un 15% de IECAS y nada de ARA-II), en comparación con el grupo de seguimiento estándar en el que este incremento se produjo en un 28% (partiendo también de porcentajes de uso más bajos que en nuestro estudio)(109).

Un dato sorprendente y que llama la atención es la utilización de antidiabéticos orales e insulina a los 3 años tras diagnosticarse de casos de DM. En el grupo de intervención no se inició ningún tratamiento en este sentido, en comparación con el grupo de control en el que se inició un tratamiento con antidiabéticos orales a casi el 5% e insulina al 1%.

En cuanto al control evolutivo y análisis de eventos a los 3 años hay que destacar que los pacientes del grupo de control tuvieron un peor pronóstico debido a un incremento significativo en el combinado de eventos adversos a los 3 años del seguimiento, con un aumento del 26.2% (un 42.7% en el grupo de control frente a un 16.5% en el grupo de intervención). Esta mayor proporción de eventos adversos en el grupo de control se

produjo fundamentalmente a expensas de un aumento muy significativo en el número de reingresos por angina inestable (20.1% en el grupo de control frente a 8.7% en el grupo de intervención). Además, hay que destacar que, aunque no se alcanzara el nivel de significación estadística, se produjo un mayor porcentaje del resto de eventos adversos en el grupo de control. Únicamente se constataron 2 muertes en el período de seguimiento y ambas fueron en el grupo de control. En el grupo de control se produjeron un 1% más de nuevas ICP, un 0.5% más de nuevos IAM, un 1.6% de ACV y un 2.8% de ingresos por ICC en comparación con el grupo de intervención.

Este beneficio en cuanto a la morbimortalidad coincide con lo observado en estudios previos. En el trabajo de Gaede también se objetivó una reducción significativa del 20% del combinado de eventos adversos en el grupo de seguimiento intensivo (en su estudio se necesitaba tratar a 5 pacientes para prevenir un evento adverso en el período de seguimiento que comprendió el estudio, y que fue de más de 7 años)(109).

Finalmente hay que volver a destacar la relevancia que tiene la alteración no conocida previamente del metabolismo hidrocarbonado de estos pacientes con una enfermedad coronaria establecida, con un porcentaje de estados patológicos (IG o DM) muy superior a lo observado en la población general. Por lo que podemos confirmar que un seguimiento multidisciplinar intensivo confiere un importante beneficio a estos pacientes. Se ha visto que implica ligeramente un mayor control del perfil antropométrico, con una mayor reducción del IMC. También comporta un mejor control del metabolismo de los hidratos de carbono, con un mayor porcentaje de mejora a la hora de repetir el TTOG. Se produce un mayor grado de control de la presión arterial y del perfil lipídico, que constituyen dos factores de riesgo cardiovascular muy importantes. Todo ello en parte gracias a una mejor implementación de los fármacos para el control de estos factores. Y como resultante final todo ello implica una menor morbimortalidad de los pacientes que se someten a un seguimiento intensivo multidisciplinar, en el que se pone énfasis en las medidas dietéticas, las habilidades del paciente para una mayor concienciación de su enfermedad y mejor adherencia a los tratamientos, la implementación de la actividad física como parte fundamental de las estrategias terapéuticas, un mejor control global de todos sus factores de riesgo cardiovascular y una mayor utilización de fármacos de incuestionable beneficio en cuanto al pronóstico de estos pacientes.

V. CONCLUSIONES

1. El seguimiento y control intensivo realizado por un equipo multidisciplinar de los pacientes que van a ser sometidos a un intervencionismo coronario percutáneo sin estar diagnosticados de Diabetes Mellitus supone un beneficio pronóstico con una menor tasa de eventos adversos respecto a un seguimiento y control estándar.
2. El seguimiento y control intensivo supone un mejor control del perfil somatométrico con una reducción del índice de masa corporal, y del metabolismo hidrocarbonado con una mejor respuesta en el test de tolerancia oral a la glucosa.
2. El seguimiento y control intensivo supone un significativo mejor control del perfil lipídico y de la presión arterial.
3. El seguimiento y control intensivo supone una mejor implementación del tratamiento farmacológico indicado en estos pacientes, como es el caso de las estatinas y los IECA/ARA-II.
4. Mediante el test de tolerancia oral a la glucosa se diagnostican una proporción significativa de estados prediabéticos y de diabetes mellitus oculta que quedan sin diagnosticar mediante los métodos diagnósticos alternativos (glucemia plasmática en ayunas y hemoglobina glucosilada).
5. La glucemia plasmática en ayunas, el perímetro abdominal, la hemoglobina glucosilada y la edad constituyen las variables que más influyen en el resultado de la glucemia a las dos horas de la realización del test de tolerancia oral a la glucosa.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Atlas de la Diabetes de la FID 6ª edición. Póster. Disponible en: https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf
2. Atlas de la Diabetes de la FID 6ª edición. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Definition and diagnosis of diabetes. 2015. Disponible en: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
4. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 18 de enero de 2007;356(3):213-5.
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. enero de 2003;26 Suppl 1:S5-20.
6. Hare MJL, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. *J Intern Med*. marzo de 2012;271(3):227-36.
7. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. abril de 2007;24(4):333-43.
8. Zhou X, Pang Z, Gao W, Wang S, Zhang L, Ning F, et al. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes defined by an oral glucose tolerance test in Qingdao, China. *Diabetes Care*. marzo de 2010;33(3):545-50.
9. de la Hera JM, Vegas JM, Hernández E, Lozano I, García-Ruiz JM, Fernández-Cimadevilla OC, et al. [Performance of glycated hemoglobin and a risk model for detection of unknown diabetes in coronary patients]. *Rev Esp Cardiol*. septiembre de 2011;64(9):759-65.
10. Xu N, Wu H, Li D, Wang J. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin compared with oral glucose tolerance test for diagnosing diabetes mellitus in Chinese adults: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. octubre de 2014;106(1):11-8.
11. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 4 de marzo de 2010;362(9):800-11.
12. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. septiembre de 2007;30(9):2399-400.
13. de Mulder M, Oemrawsingh RM, Stam F, Boersma E, Umans VA. Comparison of diagnostic criteria to detect undiagnosed diabetes in hyperglycaemic patients with acute coronary syndrome. *Heart Br Card Soc*. enero de 2012;98(1):37-41.

14. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart Br Card Soc.* enero de 2007;93(1):72-7.
15. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA_{1c} or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Hum Reprod Oxf Engl.* septiembre de 2013;28(9):2537-44.
16. Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. *Diab Vasc Dis Res.* mayo de 2014;11(3):133-73.
17. Doerr R, Hoffmann U, Otter W, Heinemann L, Hunger-Battefeld W, Kulzer B, et al. Oral glucose tolerance test and HbA_{1c} for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia.* noviembre de 2011;54(11):2923-30.
18. Alteraciones de la homeostasia de la glucosa y síndrome coronario agudo | Revista Española de Cardiología [Internet]. 2015 [citado 9 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/alteraciones-homeostasia-glucosa-sindrome-coronario/articulo/13147714/>
19. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet Lond Engl.* 21 de agosto de 1999;354(9179):617-21.
21. Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, Linseisen J, Rohrmann S, Möhlig M, et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* marzo de 2007;30(3):510-5.
22. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AMW, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ.* 2012;345:e5900.
23. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ.* 2011;343:d7163.
24. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* mayo de 2004;27(5):1047-53.

25. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care*. octubre de 2008;31(10):1991-6.
26. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. enero de 2003;26(1):61-9.
27. Arnetz L, Ekberg NR, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2014;7:409-20.
28. 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*. enero de 2012;55(1):88-93.
29. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. [10-year prospective study on the incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus]. *Med Clínica*. 28 de octubre de 2000;115(14):534-9.
30. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care*. septiembre de 2007;30(9):2258-63.
31. Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, Vasan RS, Levitzky YS, D'Agostino RB. Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 27 de junio de 2006;113(25):2914-8.
32. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet Lond Engl*. 31 de marzo de 2001;357(9261):995-1001.
33. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet Lond Engl*. 14 de marzo de 2009;373(9667):929-40.
34. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. noviembre de 2004;25(21):1880-90.
35. Ferreira-González I. The epidemiology of coronary heart disease. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. febrero de 2014;67(2):139-44.
36. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. mayo de 2006;29(5):1130-9.

37. Chiasson J-L, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes*. diciembre de 2004;53 Suppl 3:S34-38.
38. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 18 de abril de 2006;113(15):1888-904.
39. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 30 de septiembre de 2003;108(13):1655-61.
40. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. noviembre de 1985;110(5):1100-7.
41. Martínez-Hervas S, Carmena R, Ascaso JF, Real JT, Masana L, Catalá M, et al. Prevalence of plasma lipid abnormalities and its association with glucose metabolism in Spain: the di@bet.es study. *Clínica E Investig En Arterioscler Publ Of Soc Esp Arterioscler*. junio de 2014;26(3):107-14.
42. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 24 de mayo de 2011;123(20):2292-333.
43. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 22 de febrero de 2011;123(7):798-813.
44. Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, Angiolillo DJ, Martín P, Calle A, et al. Effect of an optimized treatment with insulin on platelet reactivity after discharge in patients with an acute coronary syndrome and hyperglycemia. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. enero de 2014;67(1):22-7.
45. Tiempo de evolución de la diabetes mellitus como factor determinante en la modificación de la reactividad plaquetaria | *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2015 [citado 10 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/tiempo-evolucion-diabetes-mellitus-como/articulo/90274064/>
46. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol*. 22 de diciembre de 2008;102(12A):5L-9L.
47. Tauler P, Bennasar-Veny M, Morales-Asencio JM, Lopez-Gonzalez AA, Vicente-Herrero T, De Pedro-Gomez J, et al. Prevalence of premorbid metabolic syndrome in Spanish adult workers using IDF and ATPIII diagnostic criteria: relationship with cardiovascular risk factors. *PloS One*. 2014;9(2):e89281.
48. Vegas-Valle JM, García-Ruiz JM, Hernández-Martín E, de la Hera JM. Metabolic syndrome, diabetes, and coronary artery disease: a very common association. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. enero de 2012;65(1):108-9.

49. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* agosto de 2012;32(8):1771-6.
50. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care.* octubre de 2003;26(10):2791-5.
51. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res.* 17 de marzo de 2006;98(5):596-605.
52. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. [Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]. *Rev Esp Cardiol.* abril de 2011;64(4):295-304.
53. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* junio de 2014;67(6):442-8.
54. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 30 de marzo de 2010;55(13):1310-7.
55. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl.* 26 de junio de 2010;375(9733):2215-22.
56. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 22 de junio de 2002;359(9324):2140-4.
57. 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. *N Engl J Med.* 23 de julio de 1998;339(4):229-34.
58. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* mayo de 2003;52(5):1210-4.
59. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, dos Anjos Carneiro-Leão AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia.* junio de 2011;54(6):1327-34.

60. Cañón-Barroso L, Cruces-Muro E, Fernández-Ochoa G, Nieto-Hernández T, García-Vellido A, Buitrago F. [Validation of 3 equations of coronary risk in diabetic population of a primary care center]. *Med Clínica*. 8 de abril de 2006;126(13):485-90.
61. Jimeno Mollet J, Molist Brunet N, Franch Nadal J, Serrano Borraz V, Serrano Barragán L, Gracia Giménez R. [Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus]. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria*. enero de 2005;35(1):30-6.
62. Lahoz-Rallo B, Blanco-Gonzalez M, Casas-Ciria I, Marín-Andrade JA, Mendez-Segovia JC, Moratalla-Rodriguez G, et al. Cardiovascular disease risk in subjects with type 2 diabetes mellitus in a population in southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. junio de 2007;76(3):436-44.
63. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. julio de 2005;28(7):1769-78.
64. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. mayo de 2007;30(5):1292-3.
65. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. marzo de 2003;26(3):688-96.
66. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. octubre de 2009;52(10):2001-14.
67. Grundy SM, Howard B, Smith S, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 7 de mayo de 2002;105(18):2231-9.
68. González-Clemente JM, Palma S, Arroyo J, Vilardell C, Caixàs A, Giménez-Palop O, et al. [Is diabetes mellitus a coronary heart disease equivalent? Results of a meta-analysis of prospective studies]. *Rev Esp Cardiol*. noviembre de 2007;60(11):1167-76.
69. Mena Martín FJ, Martín Escudero JC, Simal Blanco F, Carretero Ares JL, Herreros Fernández V. [Cardiovascular risk factors in diabetic patients. Cross-sectional study in general population: Ortega study]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. junio de 2003;20(6):292-6.
70. Liebl A, Mata M, Eschwège E, ODE-2 Advisory Board. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. julio de 2002;45(7):S23-28.

71. de la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Goday A. [Evaluation on the compliance of the metabolic control aims in outpatients with type 2 diabetes mellitus in Spain. The TranSTAR study]. *Med Clínica*. 5 de abril de 2003;120(12):446-50.
72. Ramón González-Juanatey J, Alegría Ezquerro E, María García Acuña J, González Maqueda I, Vicente Lozano J. [The role of diabetes mellitus in cardiac disease in Spain. The CARDIOTENS Study 1999]. *Med Clínica*. 19 de mayo de 2001;116(18):686-91.
73. Marrugat J, Sala J, Aboal J. [Epidemiology of cardiovascular disease in women]. *Rev Esp Cardiol*. marzo de 2006;59(3):264-74.
74. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. marzo de 2004;27(3):699-703.
75. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P, DIABHYCAR Study Group (type 2 DIABetes, Hypertension, CARDiovascular Events and Ramipril) study. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CARDiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*. marzo de 2003;26(3):855-60.
76. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 15 de junio de 1999;99(23):3028-35.
77. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana J-P, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. octubre de 2005;26(20):2142-7.
78. Criqui MH. Peripheral arterial disease--epidemiological aspects. *Vasc Med Lond Engl*. 2001;6(3 Suppl):3-7.
79. Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. febrero de 2000;19(2):174-7.
80. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, et al. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke J Cereb Circ*. abril de 2007;38(4):1154-60.
81. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. agosto de 2009;20(8):1813-21.
82. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. diciembre de 2009;32(12):2307-13.

83. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. mayo de 2013;36(5):1266-71.
84. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. octubre de 2011;34(10):2237-43.
85. Kitta Y, Nakamura T, Uematsu M, Sugamata W, Deyama J, Fujioka D, et al. Insulin resistance negatively affects long-term outcome in non-diabetic patients with coronary artery disease after therapies to reduce atherosclerotic risk factors. *J Cardiol*. diciembre de 2013;62(6):348-53.
86. Valdés S, Botas P, Delgado E, Díaz Cadórniga F. Mortality risk in spanish adults with diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes or pre-diabetes. The Asturias study 1998-2004. *Rev Esp Cardiol*. mayo de 2009;62(5):528-34.
87. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. diciembre de 2006;27(24):2969-74.
88. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 9 de octubre de 2012;126(15):1858-68.
89. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 5 de julio de 2005;46(1):178-80.
90. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia*. mayo de 2005;48(5):856-61.
91. Hu G, DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. mayo de 2003;46(5):608-17.
92. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care*. diciembre de 2004;27(12):2898-904.
93. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 14 de enero de 2006;332(7533):73-8.

94. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care*. enero de 1998;21(1):69-75.
95. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 1993;22(7):1788-94.
96. Fernández-Fúnez A, Cabrera R, Hernández A. [Cardiomyopathy in diabetes mellitus]. *Med Clínica*. 3 de junio de 2000;115(1):27-35.
97. Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. noviembre de 1999;22(11):1827-31.
98. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet Lond Engl*. 4 de marzo de 2000;355(9206):773-8.
99. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*. 26 de febrero de 2008;117(8):1018-27.
100. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. noviembre de 2004;25(22):1990-7.
101. Svensson A-M, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. julio de 2005;26(13):1255-61.
102. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. mayo de 2011;34 Suppl 2:S132-137.
103. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. septiembre de 1992;20(3):736-44.
104. Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H. Outcome of unstable angina in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. marzo de 1997;14(3):209-13.
105. Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C, Angelini GD. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 8 de julio de 2008;118(2):113-23.

106. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 3 de febrero de 2004;109(4):476-80.
107. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. agosto de 2003;146(2):351-8.
108. Pascual Figal DA, Valdés Chávarri M, García Almagro F, Garzón Rodríguez A, González Carrillo J, García Alberola A, et al. [Impact of diabetes mellitus on the late clinical outcome of coronary revascularization with stents]. *Rev Esp Cardiol*. marzo de 2001;54(3):261-8.
109. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 30 de enero de 2003;348(5):383-93.
110. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 27 de julio de 2010;122(4):406-41.
111. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. febrero de 2010;17(1):1-17.
112. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. junio de 2012;55(6):1577-96.
113. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*. 27 de septiembre de 2010;170(17):1566-75.
114. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. junio de 2008;15(3):239-46.

115. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 3 de mayo de 2001;344(18):1343-50.
116. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care.* junio de 2007;30(6):1374-83.
117. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD001800.
118. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation.* 6 de agosto de 2002;106(6):666-71.
119. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology.* 2005;103(3):113-7.
120. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 4 de mayo de 2011;305(17):1790-9.
121. Sénéchal M, Slaght J, Bharti N, Bouchard DR. Independent and combined effect of diet and exercise in adults with prediabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014;7:521-9.
122. Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJM, Mensink M, Saris WHM, Blaak EE. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* mayo de 2008;25(5):597-605.
123. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 5 de noviembre de 2005;366(9497):1640-9.
124. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev.* 2007;29:115-28.
125. Critchley JA, Capewell S. WITHDRAWN: Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de febrero de 2012;(2):CD003041.
126. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 12 de junio de 2008;358(24):2545-59.

127. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 de junio de 2008;358(24):2560-72.
128. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. noviembre de 2009;52(11):2288-98.
129. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 9 de octubre de 2008;359(15):1577-89.
130. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 21 de junio de 2011;123(24):2799-2810, 9 p following 810.
131. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 5 de marzo de 1998;338(10):645-52.
132. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet Lond Engl*. 23 de marzo de 2002;359(9311):1004-10.
133. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 29 de junio de 2010;56(1):77-85.
134. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 11 de noviembre de 2009;302(18):1993-2000.
135. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*. 16 de septiembre de 2016;
136. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 de enero de 2008;371(9607):117-25.
137. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. junio de 2011;32(11):1409-15.

138. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 13 de noviembre de 2010;376(9753):1670-81.
139. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2 de febrero de 2016;67(4):353-61.
140. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet Lond Engl.* 27 de febrero de 2010;375(9716):735-42.
141. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 29 de mayo de 2010;375(9729):1875-84.
142. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care.* junio de 2010;33(6):1395-402.
143. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 4 de abril de 2009;373(9670):1190-7.
144. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 11 de junio de 2009;360(24):2503-15.
145. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2 de febrero de 2010;55(5):432-40.
146. Asadoorian MO, Kantarelis D. *Essentials of Inferential Statistics.* 5^a ed. Leham, Maryland, Estados Unidos de América: University Press of America. 2008.
147. Fay MP, Proschan, MA. Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Statistics Surveys.* 2010; 4:1-39.
148. Kruskal WH K, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association.* Diciembre 1952;47(260): 583–621.

149. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Annals of Mathematical Statistics*. 1947;18(1):50–60.
150. Greenwood PE, Nikulin MS. *A guide to chi-squared testing*. Wiley, New York. 1996.
151. Fisher RA. *Statistical Methods for Research Workers*. Oliver and Boyd. ISBN 0-05-002170-2. 1954.
152. Friedman JH. Multivariate Adaptive Regression Splines (with discussion). *Annals of Statistics*. 1991;19:1-141.
153. Clark LA, Pregibon D. Tree-based models. J.M. Chambers and T.J. Hastie, editors, *Statistical Models in S*. 1992;9.