

## Actualización en factores de riesgo cardiovascular y diabetes mellitus

Luis Ávila Lachica

Médico de familia del Centro de Salud Axarquía Oeste, Consultorio Almácha (Málaga)

María del Carmen Gómez García

Unidad de Gestión Clínica Vélez-Norte, Vélez (Málaga)

### RESUMEN

El tratamiento de la diabetes mellitus no debe basarse en el control glucémico exclusivamente, sino que es fundamental controlar todos los factores de riesgo cardiovascular de forma conjunta. Como los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares es clave un enfoque multifactorial que aborde los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

Por este motivo es fundamental la evaluación detallada del riesgo cardiovascular del paciente con diabetes. Una vez calculado, este riesgo cardiovascular lo debemos considerar al iniciar el tratamiento con fármacos antihiper glucemiantes que hayan demostrado eficacia en la reducción del riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** riesgo cardiovascular, SCORE-2.

**Keywords:** cardiovascular risk, Systematic Coronary Risk Estimation-2 (SCORE-2).

### INTRODUCCIÓN

Las directrices actuales subrayan la importancia de un enfoque multifactorial que aborde no solo la disglucemia, sino también la hipertensión, la dislipidemia y la hipercoagulabilidad, porque los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) con sus manifestaciones de enfermedad arterial coronaria (EAC), insuficiencia cardíaca (IC), fibrilación auricular (FA) e ictus, así como arteriopatías aórtica y periférica. Además, la diabetes es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad renal crónica (ERC), que en sí misma está asociada al desarrollo de ECV. La combinación de diabetes con estas comorbilidades cardiorrenales aumenta el riesgo no solo de eventos cardiovasculares (CV), sino también de mortalidad CV y por cualquier causa<sup>1</sup>.

En los últimos años hemos asistido a la publicación de numerosos ensayos clínicos con diferentes fármacos como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y algunos antagonistas de los receptores de los mineralocorticoide no esteroideos como la finerenona, que han incrementado las posibilidades terapéuticas de los pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular.

Pero el riesgo cardiovascular no comienza con el diagnóstico de diabetes sino que empieza mucho antes, cuando el paciente cumple los criterios ya conocidos de prediabetes. Dentro de los criterios utilizados para el diagnóstico de diabetes, numerosos estudios sugieren que la hemoglobina glicosilada es tan buena o mejor predictor del riesgo cardiovascular que la glucemia basal, la glucemia al azar o la glucemia tras una sobrecarga<sup>2</sup>.

A la hora de evaluar el riesgo CV en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es importante tener en cuenta los antecedentes médicos y familiares, los síntomas, los hallazgos de la exploración, los resultados de las pruebas de laboratorio y otras pruebas diagnósticas, y la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o lesión de órgano diana (LOD) grave. No existen pruebas suficientemente sólidas que sugieran que la evaluación del calcio arterial coronario (CAC) o del grosor de la íntima media ayuden a reclasificar el riesgo CV en personas con DM2.

La LOD acompaña el incremento del riesgo cardiovascular al demostrar que ya hay lesiones debidas a las alteraciones metabólicas que acompañan a la DM2. La LOD grave se define como:

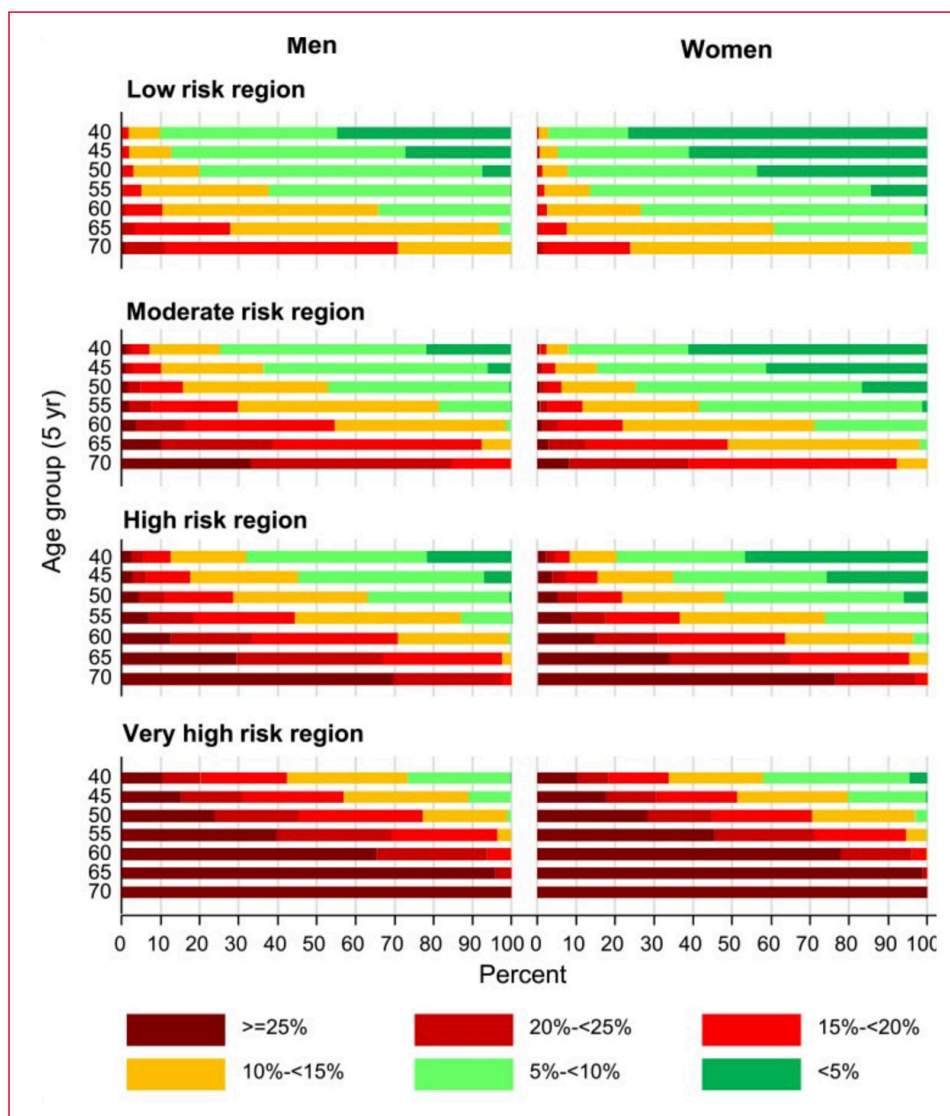
- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> independientemente de la albuminuria.
- TFGe de 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y microalbuminuria (relación albúmina/creatinina urinaria (UACR) 30-300 mg/g; estadio A2).
- Proteinuria (UACR > 300 mg/g; estadio A3).
- Presencia de enfermedad microvascular en al menos tres localizaciones diferentes (por ejemplo, microalbuminuria (estadio A2) más retinopatía más neuropatía<sup>3-5</sup>).

Para aquellos pacientes mayores de 40 años, sin antecedentes de LOD o enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, se recomienda estimar el riesgo cardiovascular utilizando alguna

de las tablas existentes, siendo la última publicada la tabla SCORE-2, que intenta subsanar las limitaciones existentes en otras anteriores teniendo en cuenta las variaciones sustanciales del riesgo que existen entre los diferentes países y que podrían llegar a un cálculo erróneo del riesgo en determinadas circunstancias<sup>6</sup>.

Las tablas SCORE-2 se han calibrado para diferentes riesgos cardiovasculares según las tasas de mortalidad cardiovascular del país del que estemos hablando y existen tablas para pacientes con (Figura 1)<sup>7</sup> y sin diabetes (Figura 2)<sup>6</sup>. En España nos consideran dentro de los países que tienen un bajo riesgo cardiovascular (Figura 2, Tabla A).

**Figura 1.** Tablas SCORE-2 de cálculo de riesgo cardiovascular en función del país de residencia en pacientes con diabetes mellitus. Europa entra dentro de la tabla A de países con bajo riesgo cardiovascular.



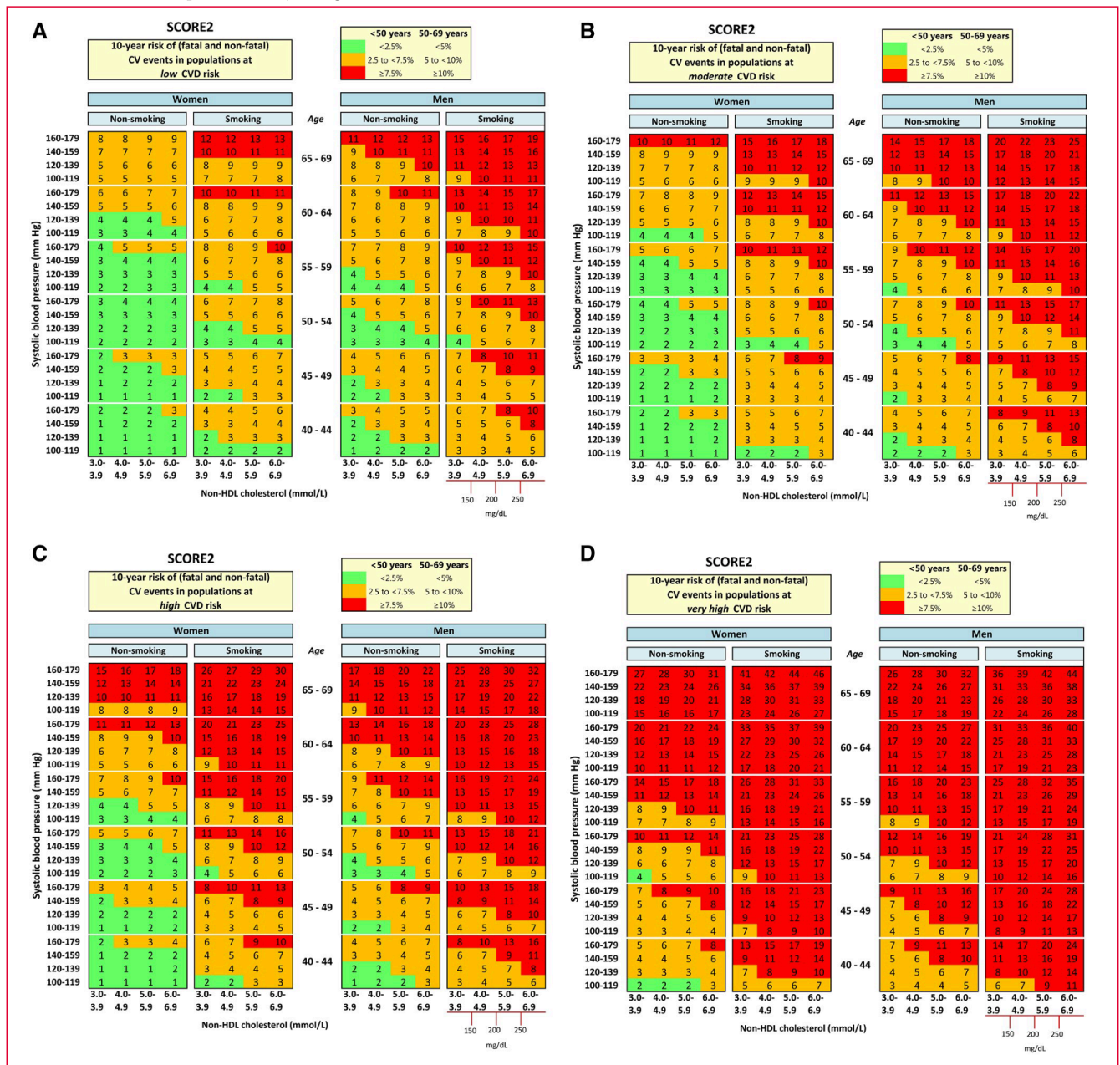
Fuente: extraída de la colaboración entre el Grupo de Trabajo SCORE2-Diabetes (SDWG) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).<sup>7</sup>

MANEJO DEL PACIENTE CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV)

Desde que aparecieron nuevos grupos terapéuticos, las estrategias de manejo del riesgo cardiovascular en el paciente con DM2 han cambiado de un perfil glucocéntrico a un manejo mucho más integral del paciente teniendo en cuenta todas las comorbilidades y riesgos asociados. El cambio del manejo, de

solo la hiperglucemia a un manejo más integral, es debido a las propiedades pleiotrópicas demostradas por los iSGLT-2 y por los arGLP-1<sup>8</sup>, llevando a las guías a recomendar elegir estas nuevas drogas en los pacientes con DM2 que ya han tenido un evento cardiovascular previo o que son de alto riesgo cardiovascular<sup>9</sup>.

Figura 2. Tablas SCORE-2 de cálculo de riesgo cardiovascular en función del país de residencia en pacientes sin diabetes mellitus. España entra dentro de la tabla A de países con bajo riesgo cardiovascular.



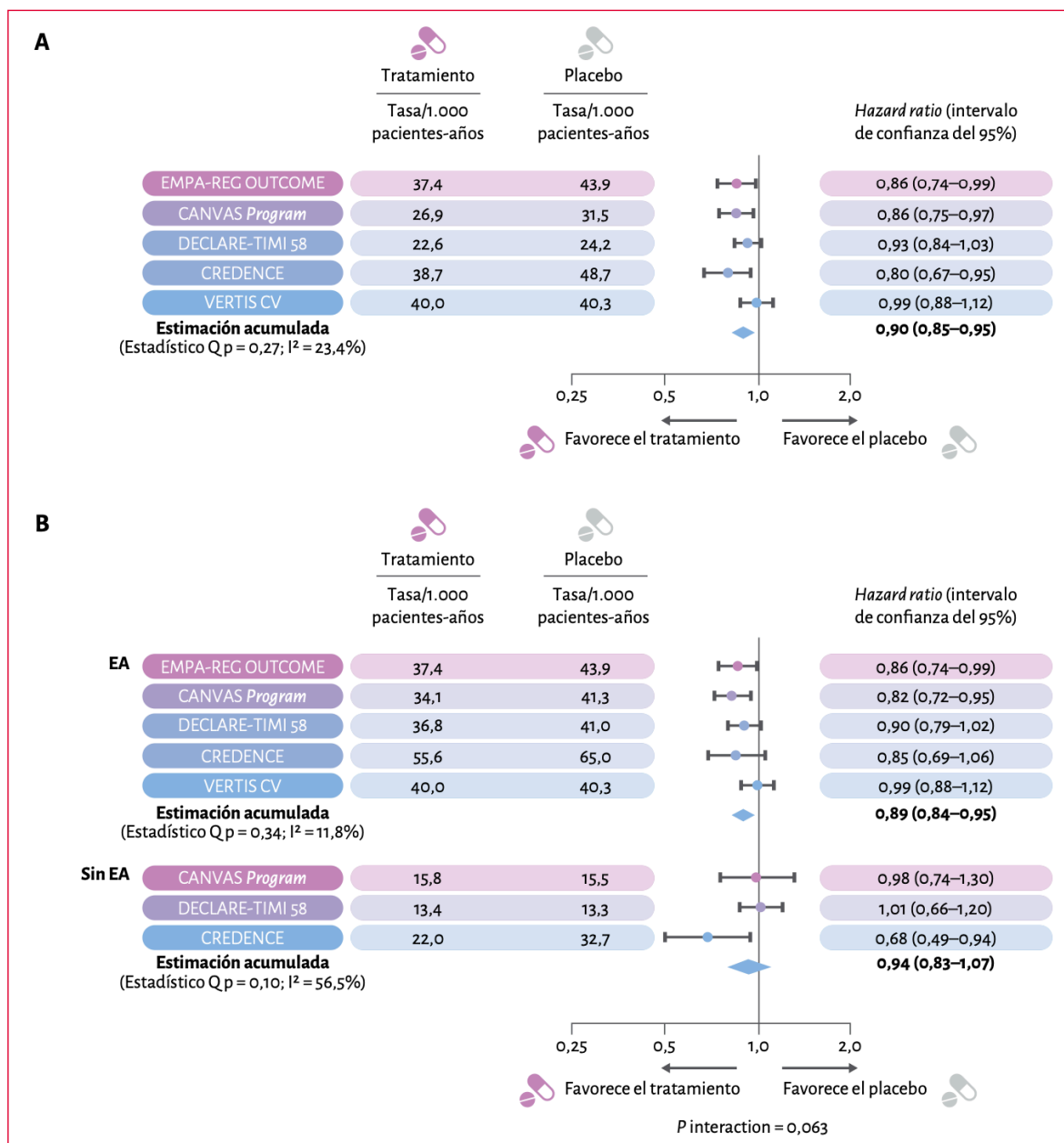
Fuente: extraída de la colaboración entre el Grupo de Trabajo SCORE2 y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).<sup>6</sup>

Los iSGLT-2 han demostrado la eficacia para disminuir el riesgo cardiovascular: estudios como el EMPAREG-OUTCOME con empagliflozina<sup>10</sup>, CANVAS con canagliflozina<sup>11</sup>, DECLARE-TIMI 58 con dapagliflozina<sup>12</sup>, CREDENCE también con canagliflozina<sup>13</sup>, VERTIS con ertugliflozina<sup>14</sup> y SCORED con sotagliflozina<sup>15</sup>. En un metaanálisis desarrollado con estos seis estudios se demuestra una disminución de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, *major adverse cardiovascular event*) más marcada en pacientes con ECV previamente establecida (Figura 3).

También los arGLP-1, como podemos apreciar en la Figura 4, moléculas como liraglutida<sup>16</sup>, semaglutida<sup>17</sup>, albiglutida<sup>18</sup> o dulaglutida<sup>19</sup>, han demostrado no solo disminuir el riesgo cardiovascular, sino también un efecto beneficioso sobre la función renal.

Sin embargo, como hemos dicho anteriormente, en los paciente con DM2 no basta con realizar un control estricto de la glucemia independientemente de que los hagamos con unos fármacos u otros, sino que además tendremos que incidir en el

**Figura 3.** Metaanálisis de los resultados de los iSGLT-2 en pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo cardiovascular.



Fuente: Marx *et al.*<sup>1</sup>



control del resto de los factores de riesgo cardiovascular, tanto la hipertensión como la dislipidemia, como el control del peso o la prevención y el control de la enfermedad cardiovascular si

ya estuviese establecida, así como plantearnos la utilización de antiagregantes plaquetarios en aquellos pacientes en los que esté indicado.

Figura 4. Resultados CV, de mortalidad y renales con arGLP-1 en DM2: revisión sistemática y metaanálisis de los principales ensayos.

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER-6	overall
	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide	Albiglutide	Dulaglutide	Semaglutide o	
3 MACE	<b>1.02</b> 0.89-1.17	<b>0.87</b> 0.78-0.97	<b>0.74</b> 0.58-0.95	<b>0.91</b> 0.83-1.00	<b>0.78</b> 0.68-0.90	<b>0.88</b> 0.79-0.99	<b>0.79</b> 0.57-1.11	<b>0.88</b> 0.82-0.94
Muerte CV	<b>0.98</b> 0.78-1.22	<b>0.78</b> 0.66-0.93	<b>0.98</b> 0.65-1.48	<b>0.88</b> 0.76-1.02	<b>0.93</b> 0.73-1.19	<b>0.91</b> 0.78-1.06	<b>0.49</b> 0.27-0.92	<b>0.88</b> 0.81-0.96
 IAM fatal o no fatal	<b>1.03</b> 0.87-1.22	<b>0.86</b> 0.73-1.00	<b>0.81</b> 0.57-1.16	<b>0.97</b> 0.85-1.10	<b>0.75</b> 0.61-0.90	<b>0.96</b> 0.79-1.15	<b>1.18</b> 0.73-1.90	<b>0.91</b> 0.84-1.00
Ictus fatal o no fatal	<b>1.12</b> 0.79-1.58	<b>0.86</b> 0.71-1.06	<b>0.65</b> 0.41-1.03	<b>0.85</b> 0.70-1.03	<b>0.86</b> 0.66-1.14	<b>0.76</b> 0.62-0.94	<b>0.74</b> 0.35-1.57	<b>0.84</b> 0.76-0.93
Muerte por cualquier causa	<b>0.94</b> 0.78-1.13	<b>0.85</b> 0.74-0.97	<b>1.05</b> 0.74-1.50	<b>0.86</b> 0.77-0.97	<b>0.95</b> 0.79-1.16	<b>0.90</b> 0.80-1.01	<b>0.51</b> 0.31-0.84	<b>0.88</b> 0.83-0.95
 Hospitalización por insuficiencia cardiaca	<b>0.96</b> 0.75-1.23	<b>0.87</b> 0.73-1.05	<b>1.11</b> 0.77-1.61	<b>0.94</b> 0.78-1.13	<b>0.71</b> 0.53-0.94	<b>0.93</b> 0.77-1.12	<b>0.86</b> 0.48-1.44	<b>0.91</b> 0.83-0.99
Resultado renal compuesto	<b>0.84</b> 0.68-1.02	<b>0.78</b> 0.67-0.92	<b>0.64</b> 0.46-0.88	<b>0.88</b> 0.76-1.01		<b>0.85</b> 0.77-0.93		<b>0.83</b> 0.78-0.89
 Empeoramiento de la función renal	<b>1.16</b> 0.74-1.83	<b>0.89</b> 0.67-1.19	<b>1.28</b> 0.64-2.58	<b>0.88</b> 0.74-1.05		<b>0.70</b> 0.57-0.85		<b>0.87</b> 0.73-1.03
Incidencia de macroalbuminaria	<b>0.81</b> 0.66-0.99	<b>0.74</b> 0.60-0.91	<b>0.54</b> 0.37-0.78	<b>0.79</b> 0.64-0.97		<b>0.77</b> 0.68-0.87		<b>0.76</b> 0.68-0.86

Fuente: Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Oct;7(10):776-785.

Con respecto a la hipertensión arterial, esta se define como una presión arterial mayor o igual a 130/80 mmHg, basada en la media de dos o más mediciones monitorizadas en casa. El objetivo de control es mantener una presión arterial inferior a 130/80 mmHg si se puede hacer de forma segura. Numerosos estudios avalan mantener el control más intensivo posible de la tensión arterial<sup>20,21</sup>. Los fármacos indicados para el tratamiento de la hipertensión son, en primera instancia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA-2).

En cuanto al tratamiento de la hiperlipemia y la obesidad, la dieta mediterránea y el ejercicio físico son recomendaciones que no debemos olvidar en ningún momento. La terapia con estatinas se debe utilizar en todos aquellos pacientes en prevención primaria con el objetivo de tener un colesterol LDL por debajo de 70 mg/dl en pacientes con moderado o alto riesgo cardiovascular, pero en aquellos de muy alto riesgo cardiovascular o que ya han tenido un evento, se aconseja un objetivo de colesterol LDL inferior a 55 mg/dl<sup>9</sup>. Para conseguir esto utilizaremos estatinas de alta potencia y, en caso necesario, asociadas a ezetimiba o

al inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9). Para aquellos intolerantes a las estatinas podemos utilizar el ácido bempedoico.

La utilización de antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico 75-160 mg/día) está indicada en aquellos pacientes en prevención secundaria y en aquellos de muy alto riesgo cardiovascular después de evaluar con el paciente las ventajas y los riesgos de sangrado<sup>22</sup>.

En resumen, podemos decir que la evaluación detallada del paciente con diabetes nos marcará el riesgo cardiovascular, que podemos medirlo mediante las tablas SCORE-2; que este riesgo cardiovascular lo debemos considerar a la hora de iniciar el tratamiento con fármacos anti hiperglucemiantes que hayan demostrado eficacia en la reducción del riesgo cardiovascular, como fundamentalmente iSGLT-2 y arGLP-1; y que el tratamiento de la diabetes no debe basarse exclusivamente en el control glucémico, sino que es fundamental controlar la obesidad, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, el tabaquismo y todos los factores de riesgo cardiovascular de forma conjunta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 14 de octubre de 2023 [citado 12 de mayo de 2024];44(39):4043-140. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA*. 26 de marzo de 2014;311(12):1225-33.
3. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. julio de 2016;4(7):588-97.
4. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 10 de noviembre de 2012;380(9854):1662-73.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. noviembre de 2022;102(5S):S1-127.
6. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454.
7. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 Jul 21;44(28):2544-2556.
8. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes - PubMed [Internet] [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/28131656/>
9. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024 | Diabetes Care [Internet] [citado 17 de enero de 2024]. Disponible en: [https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement\\_1/S52/153956/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment](https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S52/153956/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment)
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 26 de noviembre de 2015 [citado 5 de octubre de 2021];373(22):2117-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17 de agosto de 2017;377(7):644-57.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 de enero de 2019;380(4):347-57.
13. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol* [Internet]. diciembre de 2017;46(6):462-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253846> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5804835>
14. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 8 de octubre de 2020 [citado 2 de enero de 2021];383(15):1425-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
15. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 14 de enero de 2021;384(2):129-39.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(4):311-22. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603827>
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 15 de septiembre de 2016 [citado 29 de octubre de 2016];0(0):null. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
18. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-Week Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Albiglutide Compared With Placebo, Sitagliptin, and Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Taking Metformin. *Diabetes Care* [Internet]. 4 de junio de 2014 [citado 8 de abril de 2015];DC\_140024. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2014/06/02/dc14-0024>
19. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 13 de julio de 2019;394(10193):121-30.
20. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 26 de noviembre de 2015;373(22):2103-16.
21. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of Combined Cardiovascular Risk Factor Management Strategies in Type 2 Diabetes: The ACCORD Randomized Trial. *Diabetes Care* [Internet]. junio de 2014;37(6):1721-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595629> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4030092> <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc13-2334>
22. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 18 de octubre de 2018;379(16):1529-39.