



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**NUEVOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR:  
HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES NO DIABÉTICOS**

**TESIS DOCTORAL**

Eduardo M. Carmona Nimo

2015

**ÍNDICE:**

## **Contenido**

1. INTRODUCCIÓN .....	5
1.1 INTRODUCCIÓN.....	6
1.2 EPIDEMIOLOGIA .....	10
1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	13
1.3.1 Enfermedad Coronaria.....	13
1.3.2 Hipertrofia Ventricular Izquierda. Insuficiencia cardiaca..	13
1.3.3 Ictus.....	14
1.3.4 Enfermedad renal crónica .....	14
1.3.5 Enfermedad arterial periférica .....	15
1.4 CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO HABITUAL: .....	16
1.4.1 Riesgo absoluto .....	16
1.4.2 Riesgo Relativo.....	17
1.4.3 Escalas Cualitativas.....	17
1.4.4 Escalas cuantitativas .....	18
1.5 MANEJO TERAPEUTICO:.....	23
1.5.1 Prevención primaria.....	23
1.5.2 Prevención secundaria.....	25
1.6 Riesgo Residual.....	28
1.7 Nuevos factores de riesgo vascular. Factores Emergentes...	31
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....	33
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	36

3.1 Selección de pacientes .....	37
4. RESULTADOS .....	40
4.1 Análisis estadísticos de los resultados .....	41
4.1.1 Estudio descriptivo de la población.....	41
4.1.2 Resultado estadístico .....	43
5. DISCUSIÓN.....	48
5.1 Discusión .....	49
6. CONCLUSIONES.....	53
7. BIBLIOGRAFÍA .....	55

# **1. INTRODUCCIÓN**

### 1.1 INTRODUCCIÓN

La *enfermedad cardiovascular* supone en España el 36% de todas las defunciones (un 31% en varones y un 41% en mujeres), por lo que es la primera causa de muerte. (1)

Dentro de ellas, la *cardiopatía coronaria* representa el 31% de mortalidad (39% en varones, 24% en mujeres), la *enfermedad cerebrovascular* el 29% (27% en varones, 32% en mujeres) y la *insuficiencia cardíaca* el 16% (12% en varones, 19% en mujeres).

La mortalidad cardiovascular varía de unas comunidades autónomas a otras (fig. 1).

Desde mediados de los años setenta se ha observado un descenso de la mortalidad cardiovascular ajustada a la edad (preferentemente de la mortalidad cerebrovascular) pero debido al envejecimiento de la población el número de muertes ha aumentado, con lo que el impacto demográfico, el sanitario y el social aumentarán durante las próximas décadas.

*Mapa de la tasa de mortalidad cardiovascular en las diferentes Comunidades Autónomas, 1999. (Del Informe de la Sociedad Española de Arterioesclerosis 2003.)*

---

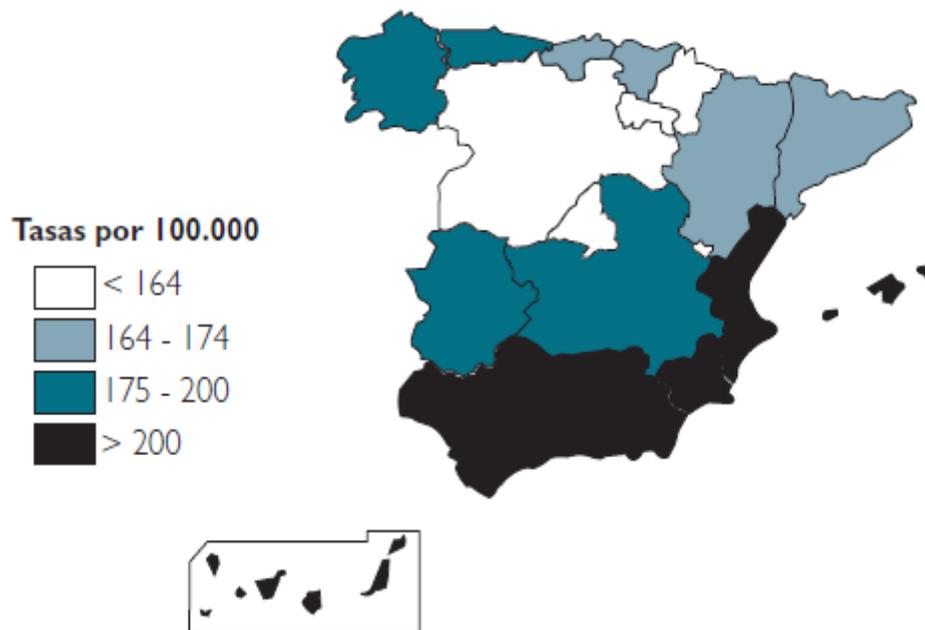


Figura 1

En 1999, (2) las enfermedades cardiovasculares causaron 131.774 muertes (59.982 en varones y 71.792 en mujeres), lo que supone un 36% de todas las defunciones: un 31% en varones y un 41% en mujeres. En las figuras 2 y 3 se pueden observar las principales causas de mortalidad en varones y mujeres, y la mortalidad proporcional por las distintas enfermedades circulatorias en ambos sexos en España.

*Mortalidad proporcional por todas las causas en varones y mujeres. España, 1999. (Tomada de: Plan Integral de Cardiopatía Isquémica)*

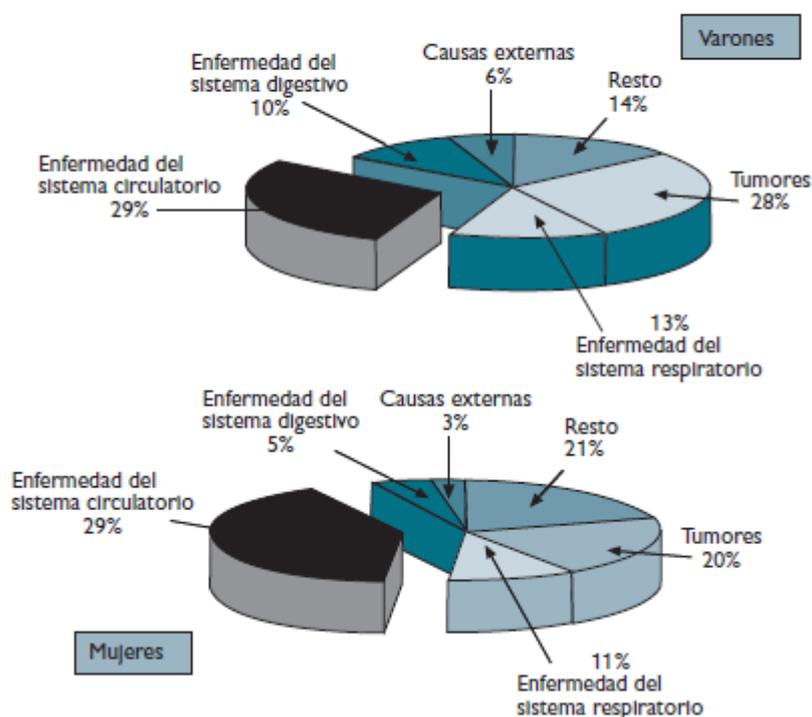


Figura 2

*Mortalidad proporcional por las distintas enfermedades del sistema circulatorio en ambos sexos. España, 1999. (Tomada de: Plan Integral de Cardiopatía Isquémica<sup>1</sup>.)*

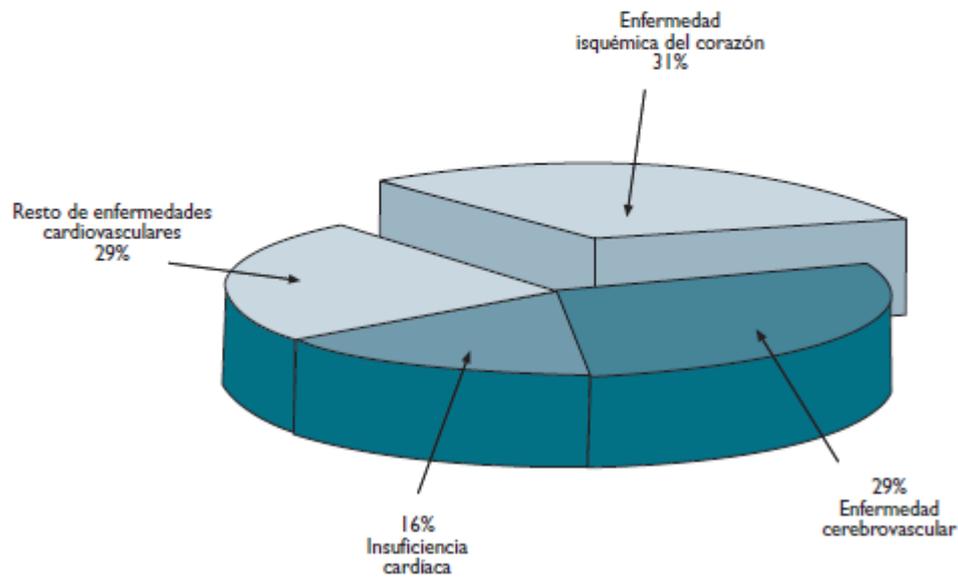


Figura 3

La morbilidad cardiovascular es también muy elevada y costosa, con una incidencia de más de 1.300 ingresos hospitalarios por cada 100.000 habitantes, lo que supone algo más de 5 millones de estancias. De ellas, la enfermedad coronaria representa el 32% en varones y el 18% en mujeres, y la enfermedad cerebrovascular, el 18% en varones y el 20% en mujeres.

### 1.2 EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial compuesta por factores de riesgo con diferente grado de importancia que se potencian entre sí y que, en muchas ocasiones, se presentan asociados.

Estos factores de riesgo se pueden clasificar desde un punto de vista epidemiológico (3) (tabla 1) en *causales* (o mayores), cuando existe una clara evidencia en la relación causal independiente (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabaquismo, edad), *condicionales*, cuando existe una clara asociación pero no se puede establecer una evidencia definitiva de su relación causal (hipertrigliceridemia, aumento de homocisteinemia, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno [PAI] o lipoproteína(a) [LP(a)], microalbuminuria), y *predisponentes*, que ejercen su acción a través de FR intermedios (obesidad, sedentarismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, ser varón).

Desde un punto de vista clínico es interesante considerar los factores de riesgo modificables (o sobre los que se puede intervenir terapéuticamente para disminuir el potencial de riesgo cardiovascular en la población) de los que no son modificables.

El abordaje más adecuado en la prevención cardiovascular es la valoración conjunta de ellos para evaluar una estimación del riesgo (estratificación de riesgo).

## *Principales factores de riesgo cardiovascular.*

---

### **Factores de riesgo causales**

- *Hipercolesterolemia* ( ↑ colesterol total, ↓ cHDL, ↑ cLDL)
  - *Hipertensión arterial*
  - *Diabetes mellitus*
  - *Tabaquismo*
  - *Edad*
- 

### **Factores de riesgo predisponentes**

- *Obesidad/obesidad abdominal*
  - *Sedentarismo*
  - *Antecedentes familiares de cardiopatía coronaria temprana*
  - *Varones*
  - *Factores psicosociales*
- 

### **Factores de riesgo condicionales**

- *Hipertrigliceridemia*
  - ↑ *proteína C reactiva*
  - ↑ *LDL-oxidado*
  - ↑ *homocisteína*
  - ↑ *lipoproteína(a)*
  - *Microalbuminuria*
  - ↑ *factores protrombóticos (fibrinógeno, PAI, etc.)*
- 

*En cursiva, aparecen los factores de riesgo modificables, sobre los que es conveniente la intervención. (Adaptada de Grundy, 1990.)*

*cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno.*

Fracción poblacional (%) atribuible a diferentes factores de riesgo cardiovascular. (Adaptada de Banegas et al, 2002) (tabla 2).

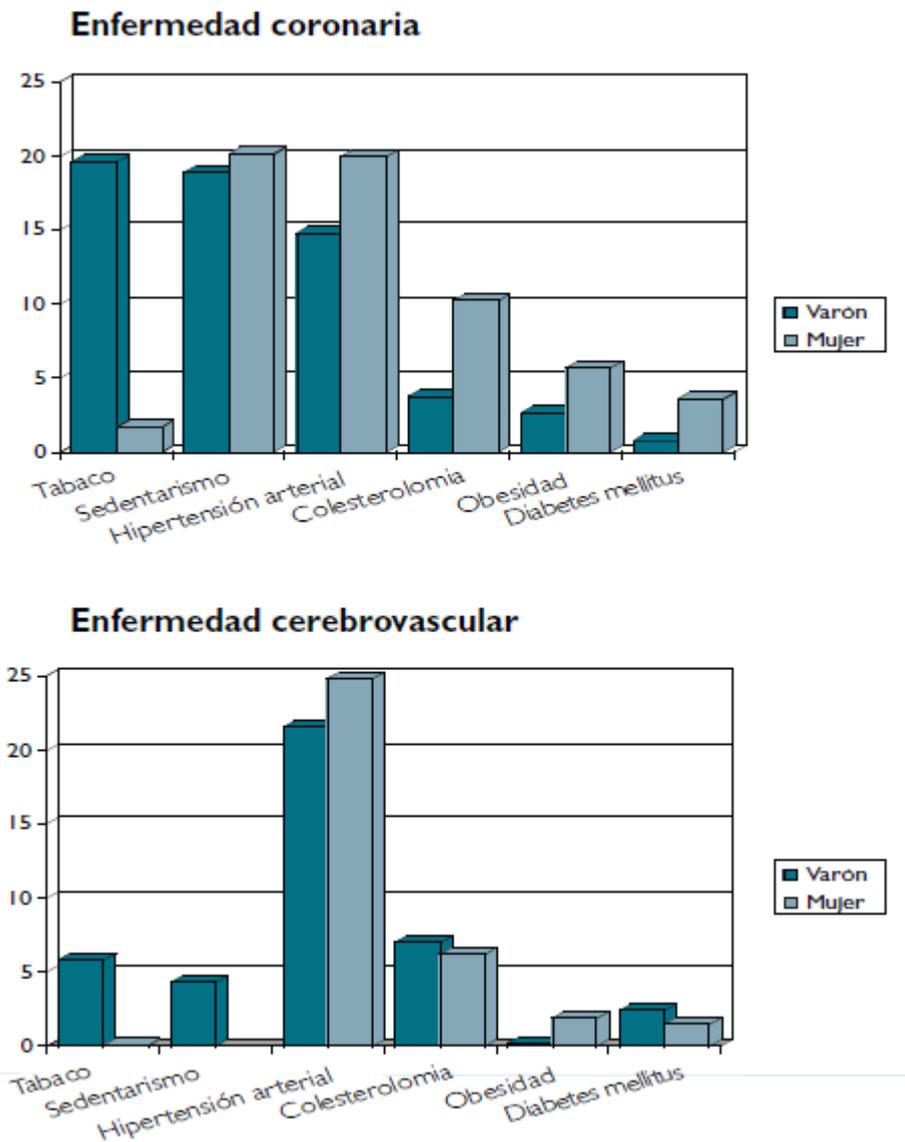


Tabla 2

### 1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### 1.3.1 Enfermedad Coronaria

Es bien conocido el origen multifactorial de la enfermedad coronaria, por lo que se puede estimar el riesgo coronario a partir de los principales factores de riesgo, como la edad, las cifras de presión arterial, los valores de colesterol total o el cociente entre colesterol total/colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el hábito tabáquico<sup>2</sup>, partiendo de que el riesgo en pacientes diabéticos es claramente superior y similar al de pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria ya establecida.

#### 1.3.2 Hipertrofia Ventricular Izquierda. Insuficiencia cardiaca

La hipertrofia ventricular izquierda representa un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular e incrementa la morbilidad y la mortalidad cardiovascular<sup>6</sup>. Incluso el remodelamiento cardíaco, medido mediante ecocardiografía, sin hipertrofia del ventrículo izquierdo, manifestado mediante un incremento del llamado grosor relativo de la pared, incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad vascular<sup>8</sup>.

## 1.3.3 Ictus

La HTA es un factor de riesgo que incrementa no sólo la morbilidad y mortalidad por ictus sino también las alteraciones cognitivas y la demencia. La incidencia de ictus se incrementa proporcionalmente con el aumento de la presión arterial, y la HTA es el factor de riesgo prevenible más importante.

Es bien conocido que la HTA puede acelerar el proceso aterosclerótico en los vasos arteriales extracerebrales de gran calibre, pero el daño hipertensivo en la circulación cerebral se puede producir en distintas zonas.

## 1.3.4 Enfermedad renal crónica

La evidencia actual es clara sobre el papel de la enfermedad renal crónica como grupo de alto riesgo de padecer episodios cardiovasculares, por lo que las actuales directrices la incluyen como una situación en la que el abordaje terapéutico del conjunto de factores de riesgo cardiovascular y las metas terapéuticas han de ser más agresivos que en otros pacientes.

## 1.3.5 Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica es una manifestación común de enfermedad arteriosclerótica sistémica, que sin embargo ha sido tradicionalmente menos comentada que otras manifestaciones como la coronaria o la cerebrovascular. La importancia de este tema es que los pacientes con enfermedad arterial periférica presentan el triple de riesgo de mortalidad total y un riesgo de enfermedad coronaria 6 veces mayor.

La prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad arterial periférica oscila entre el 20-60%, si nos basamos en la historia clínica, exploración física y electrocardiograma, pero alcanza hasta el 90% en pacientes en los que se realiza una angiografía.

En los últimos años se ha introducido la medición del índice tobillo / brazo como medida no invasiva con mayor sensibilidad y especificidad que la anamnesis y exploración física.

Una disminución de dicho índice ( $< 0,9$ ) es común en población anciana, y tanto en dicho grupo poblacional como en sujetos de edad media, la presencia de una reducción del índice brazo / tobillo se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad total, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva<sup>15</sup>.

Datos recientemente publicados del estudio de Framingham han mostrado que una reducción del índice brazo/tobillo se asocia su vez con el riesgo de ictus o accidente isquémico transitorio en el anciano.

### 1.4 CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO

#### HABITUAL:

##### 1.4.1 Riesgo absoluto

Riesgo, o riesgo absoluto, es la proporción de sujetos de una población que presentan cierta condición a lo largo de determinado período.

Si la condición es un episodio coronario hablaríamos de *riesgo coronario*. Pero si es un suceso en cualquier territorio arterial hablaríamos de *riesgo cardiovascular o vascular*.

Si se considera el conjunto de sujetos que no han presentado episodios cardiovasculares previos, que es lo habitual, se está hablando de riesgo en un ámbito de prevención primaria. Si se considera a la población global con y sin episodios previos se puede calcular el riesgo tanto en prevención primaria como secundaria.

El riesgo a escala individual se podría definir como la probabilidad que tiene un sujeto de sufrir un acontecimiento determinado a lo largo de cierto período.

## 1.4.2 Riesgo Relativo

Es el cociente entre el riesgo de un sujeto y el riesgo de otro sujeto tomado como referencia, por ejemplo, un sujeto con los factores de riesgo cardiovascular controlados.

Si un sujeto tiene un riesgo relativo de 3 significa que su riesgo es 3 veces mayor que el de un sujeto de la misma edad y sexo con los factores de riesgo cardiovascular controlados.

## 1.4.3 Escalas Cualitativas

Nos dan un valor aproximado o categórico del riesgo (p. ej., riesgo moderado).

- a. Estratificación del riesgo según la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión, 2003 (tabla 3).

*Tabla para la estratificación del riesgo cardiovascular, según la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión (2003).*

	Presión arterial (mmHg)		
	140-159/90-99 (HTA grado I)	160-179/100-109 (HTA grado II)	≥ 180/110 (HTA grado III)
Ausencia de factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
1 o 2 FR	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo alto
> 2 FR o LOD o CCA	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto

FR: factor de riesgo; LOD: lesión de órgano diana; CCA: condición clínica asociada.

Tabla 3

## b. Estratificación del riesgo según las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología, 2003 (tabla 4).

Estratificación del riesgo para valorar el pronóstico

Otros FR y enfermedades previas	Presión Arterial (mmHg)				
	Normal PAS 120-129 ó PAD 80-84	Normal-Alta PAS 130-139 ó PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 ó PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 ó PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥ 180 ó PAD ≥ 110
Sin otros FR	Riesgo promedio	Riesgo promedio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 FR	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 ó mas FR ó AOD ó Diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
CCA	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FR: factores de riesgo, AOD: afectación de órganos diana, CCA: condiciones clínicas asociadas

Tabla 4

### 1.4.4 Escalas cuantitativas

Nos dan un resultado numérico concreto (p. ej., el 17%), en la mayoría de los métodos cuantitativos se acepta como riesgo bajo un riesgo inferior al 10%; riesgo medio cuando el resultado es entre el 10 y el 20%, y riesgo alto cuando es igual o superior al 20%.

Hay otras subdivisiones, aunque de menos interés, como riesgo muy alto, bajo-moderado y moderado-alto. Una excepción importante a esta regla de conversión entre riesgo cuantitativo y cualitativo es el que ofrece el método SCORE, en el que el punto de corte para definir riesgo alto es el 5%, ya que valora riesgo cardiovascular fatal.

- a. Tabla de Framingham “clásica”, de Anderson (1991) (tabla 5 y 6).

*Tabla por puntos para el cálculo del riesgo coronario según la tabla clásica de Anderson, del estudio Framingham. Sumar los puntos que corresponden a los valores de cada variable. Según el total de puntos, se obtiene el riesgo coronario a los 10 años en la parte inferior de la tabla.*

**Tabla clásica de predicción del riesgo coronario del estudio de Framingham**

Mujeres (edad)	Puntos	Hombres (edad)	Puntos	cHDL (mg/dl)	Puntos
30	-12	30	-2		7
31	-11	31	-1	27-29	6
32	-9	32-33	0	30-32	5
33	-8	34	1	33-35	4
34	-6	35-36	2	36-38	3
35	-5	37-38	3	39-42	2
36	-4	39	4	43-46	1
37	-3	40-41	5	47-50	0
38	-2	42-43	6	51-55	-1
39	-1	44-45	7	56-60	-2
40	0	46-47	8	61-66	-3
41	1	48-49	9	67-73	-4
42-43	2	50-51	10	74-80	-5
44	3	52-54	11	81-87	-6
45-46	4	55-56	12	88-96	-7
47-48	5	57-59	13		
49-50	6	60-61	14		
51-52	7	62-64	15		
53-55	8	65-67	16		
56-60	9	68-70	17		
61-67	10	71-73	18		
68-74	11	74	19		

Tabla 5

**Puntos y riesgo coronario a los 10 años**

| Puntos/riesgo |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| ≤ 1/< 2       | 9/5           | 14/9          | 18/14         | 22/21         | 26/29         | 30/38         |
| 2-4/2         | 10-11/6       | 15/10         | 19/16         | 23/23         | 27/31         | 31/40         |
| 5-6/3         | 12/7          | 16/12         | 20/18         | 24/25         | 28/33         | 32/42         |
| 7-8/4         | 13/8          | 17/13         | 21/19         | 25/27         | 29/36         |               |

Tabla 6

- b. Tablas de Framingham del Tercer Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (2001) (tabla 7).

CATEGORIA DE RIESGO	Meta de C-LDL	Inicio de Tratamiento No Farmacológico	Inicio de Fármacos
EQUIVALENTE CORONARIO	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl
≥ 2 FACTORES DE RIESGO	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
≤ 1 FACTOR DE RIESGO	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl

Tabla 7

## c. Tablas calibradas del estudio de Framingham en España (2003)(tabla 8) (4)

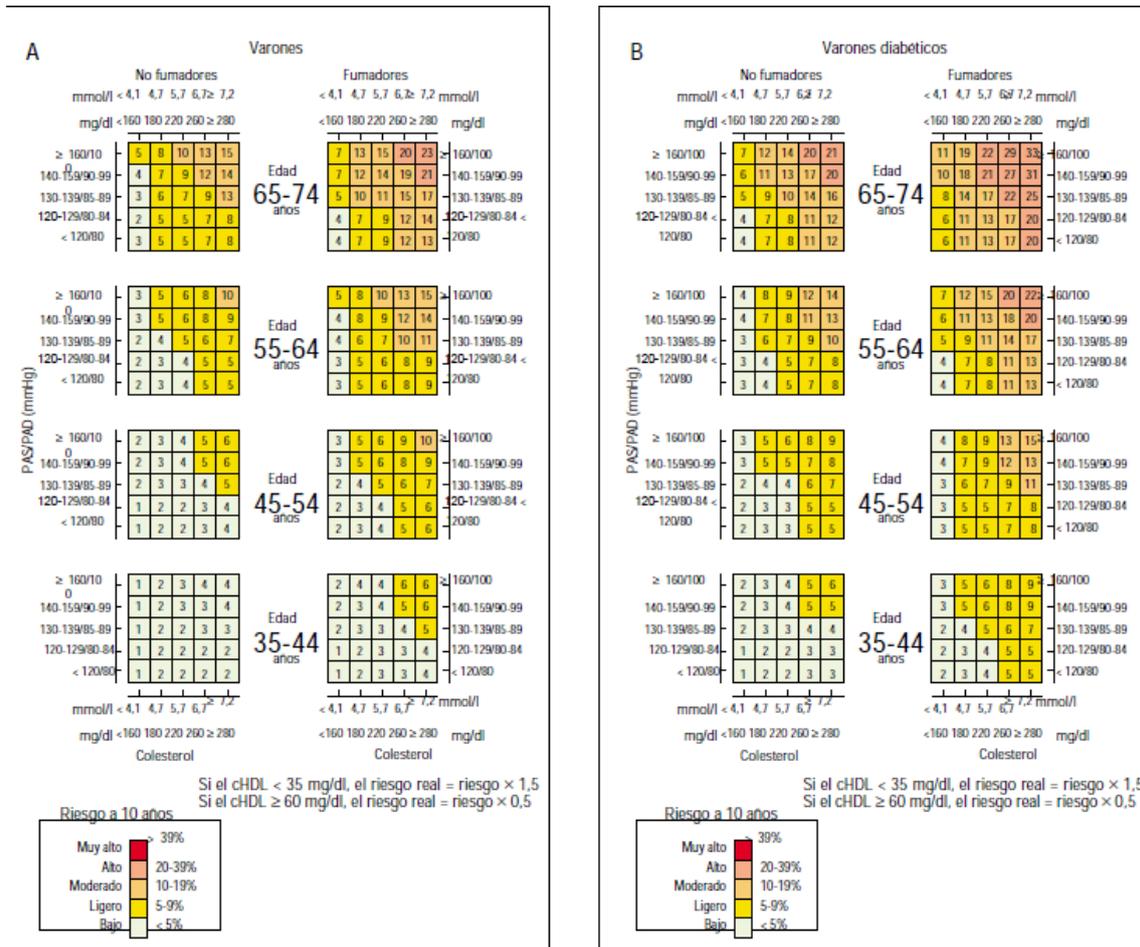


Tabla 8

d. Proyecto Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (2003) (tabla 9).

*Tabla de colores para el cálculo del riesgo cardiovascular fatal, según el proyecto SCORE, para países de bajo riesgo cardiovascular, como España. Elegir la cuadrícula que corresponda al paciente según edad, sexo y tabaquismo, y obtener el riesgo según los valores de presión arterial sistólica y de colesterolemia. (Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.)*

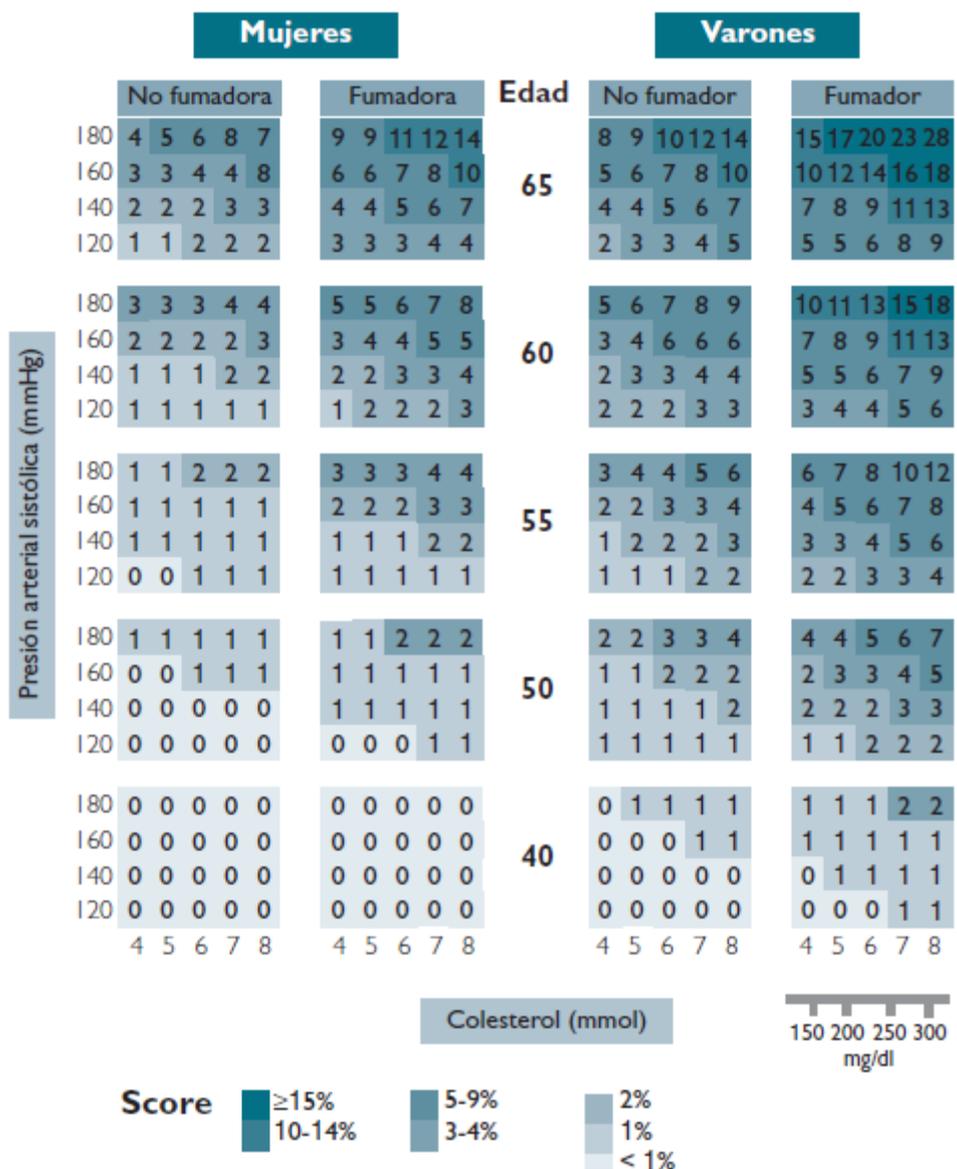


Tabla 9

### 1.5 MANEJO TERAPEUTICO:

#### 1.5.1 Prevención primaria

La prevención primaria es la aplicación de medidas encaminadas a controlar los factores de riesgo cardiovascular, una vez ya presentes, para disminuir la incidencia de la enfermedad. Es preciso conocer de cada individuo el nivel de riesgo, del que dependerá la intensidad de las actividades preventivas que se deben implantar (5).

Para implementar estrategias de prevención primaria, hay que conocer el riesgo cardiovascular de la población a la que atendemos. Este riesgo se estratifica según los factores y escalas descritas previamente.

Además de los FRCV comentados, hay algunas características clínicas que confieren especial riesgo de enfermedad cardiovascular:

- a. *Diabetes Mellitus*. considerada por algunos desde hace tiempo como un equivalente de enfermedad coronaria en cuanto a su pronóstico, por lo que se la ha excluido de las escalas tradicionales
- b. *Síndrome metabólico*. Persiste la controversia de que realmente exista este «síndrome» como tal, con una fisiopatología común, o que sólo se trate de un agrupamiento de varios factores de riesgo vascular (obesidad abdominal, elevación de triglicéridos, reducción de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL], aumento de presión arterial e hiperglucemia o diabetes). (6)

- c. *Insuficiencia renal.* En los últimos años se está prestando mucha atención a la relación entre enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal. Más recientemente, se ha comprobado que los pacientes de bajo riesgo según los criterios clásicos pero con filtrado glomerular < 60ml/min sufrían más eventos cardiovasculares y obtenían mayor beneficio del tratamiento con estatinas que aquellos con filtrado normal, independientemente de que el valor lipídico fuera elevado (7)
- d. *Edad avanzada.* Una de las limitaciones de la mayoría de las escalas que nos permiten conocer el riesgo cardiovascular es que sólo abarcan una franja de edad de la que quedan excluidos los más jóvenes y también las personas de edad avanzada, lo que cada vez tendrá más trascendencia por el envejecimiento de la población; por ejemplo, en España hay aproximadamente 8 millones de personas mayores de 65 años, a las que ya no son aplicables los datos clásicos de estratificación de riesgo (8).
- e. *Sexo femenino.* Algunas particularidades de los factores de riesgo y de la enfermedad cardiovascular en la mujer se analizan en un apartado específico.

### 1.5.2 Prevención secundaria

Las medidas de prevención secundaria están encaminadas a evitar la aparición de nuevos episodios cardiovasculares y reducir la mortalidad en sujetos con cardiopatía isquémica establecida.

La prevención secundaria, inicialmente, fue designada para pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio. Más recientemente, el término se usa para abarcar a pacientes con una evidencia objetiva de enfermedad coronaria, cerebrovascular o periférica.

Las actuaciones actualmente en prevención secundaria se basan en: abandono de hábito tabáquico (figura 4), control de hipertensión arterial, dislipemia, obesidad (figura 5), y sedentarismo.

La modificación de los factores de riesgo cardiovascular puede reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con enfermedad cardiovascular. Además, varios grandes estudios aleatorizados han confirmado los beneficios de administrar una serie de fármacos, particularmente antiagregantes, bloqueadores beta, estatinas e IECA.

En los últimos 15 años, las guías de práctica clínica se han adaptado para tomar en consideración los hallazgos derivados de los estudios de intervención. Hoy se recomienda el uso de estatinas en todos los pacientes en prevención secundaria, independientemente de las concentraciones basales de colesterol total (figura 6 y 7).

## Reducción del riesgo de IAM no mortal en pacientes con enfermedad coronaria previa que dejan de fumar.

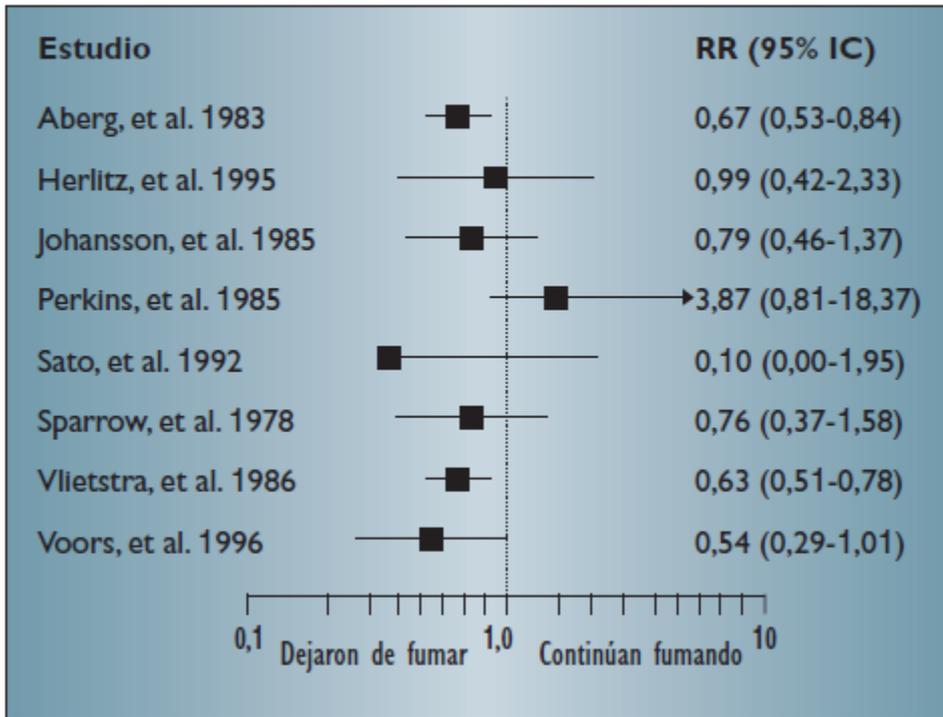


Figura 4

## Asociación de la enfermedad cardiovascular con el sobrepeso y la obesidad en España.

	Sobrepeso IMC: 25.29,9 kg/m <sup>2</sup> RP (IC del 95%)	Obesidad IMC: ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> RP (IC del 95%)	p para la tendencia lineal
<b>Varones</b>			
< 55 años	1,93 (1,38-2,67) **	3,83 (2,54-5,72)**	< 0,001
≥ 55 años	1,16 (0,95-1,40)	1,16 (1,27-1,99)	< 0,001
<b>Mujeres</b>			
< 55 años	2,67 (2,00-3,55) **	4,32 (3,06-6,02)**	< 0,001
≥ 55 años	1,147 (1,26-1,71)	1,84 (1,55-2,16)**	< 0,001

Med. Clin (Barc) 2002;118(16):616-8.

Figura 5

## Evolución de las Guías NCEP.

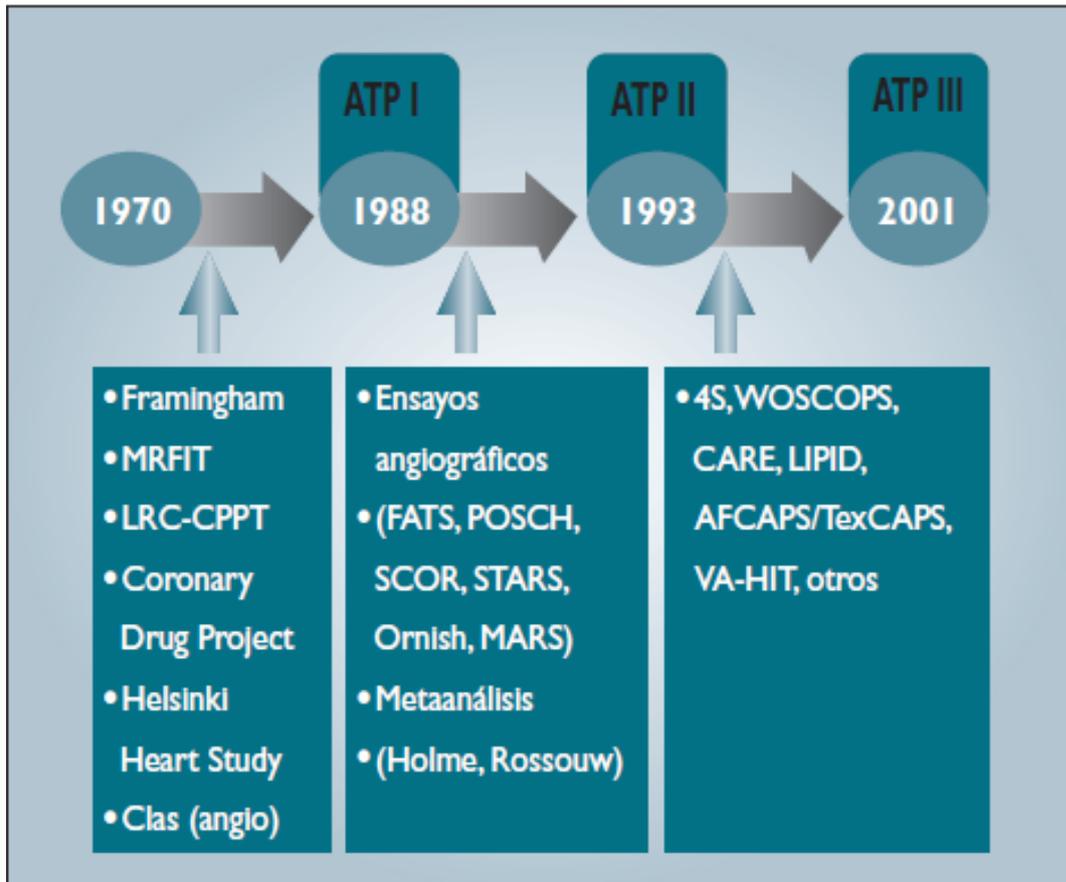


Figura 6

## Dislipemias en ensayos clínicos en prevención secundaria.

	4S	CARE	LIPID	HPS	VA-HIT
↓ riesgo relativo	34%	24%	23%	12%	22%
↓ riesgo absoluto	7,7%	3,2%	3%	1,8%	4,3%
NNT	13	32	33	55	23

NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

Riesgo absoluto: placebo-estatina (P-E).

Riesgo relativo: P-E/P.

Número necesario a tratar para evitar un evento:  $100/(P-E)$ .

Figura 7

### 1.6 Riesgo Residual

Se define como el exceso de riesgo que persiste en el paciente con una enfermedad cardiovascular a pesar del control de los factores de riesgo vascular, entre ellos el control del cLDL (9)

Este riesgo residual se encuentra directamente relacionado con las complicaciones macrovasculares y, en el caso del diabético, en el que el riesgo residual es especialmente trascendente, con las complicaciones microvasculares.

Así valorado como el riesgo de presentar un episodio cardiovascular en los siguientes 5 años a pesar de mantener un tratamiento estándar de los factores de riesgo, se ha calibrado en un 65-67% en comparación con un grupo control. En otras palabras, con el tratamiento estándar actual podemos ser capaces de, en el mejor de los casos, reducir el riesgo en una tercera parte, pero se mantienen unas dos terceras partes del riesgo inicial (tabla 10).

De ahí la necesidad de identificar y establecer la magnitud y peso específico de los posibles componentes del riesgo residual. Esto no es fácil por la complejidad que acarrea el hecho de que los distintos FRCV que influyen se encuentren, frecuentemente, interrelacionados entre sí.

Estudios prospectivos que ponen de manifiesto el alto riesgo cardiovascular residual, a pesar de un tratamiento óptimo con estatinas

Estudio	n	Objetivo principal	Tasa absoluta de episodios (%)		Reducción del RR (%)	Riesgo residual
			Control	Estatina		
<i>Prevención secundaria</i>						
4S <sup>2</sup>	4.444	IM no mortal y muerte por ECC	28,0	19,0	34	66
CARE <sup>3</sup>	4.159	IM no mortal y muerte por ECC	13,2	10,2	24	76
LIPID <sup>4</sup>	9.014	IM no mortal y muerte por ECC	15,9	12,3	24	76
<i>Prevención primaria y secundaria</i>						
HPS <sup>3</sup>	20.536	IM no mortal y muerte por ECC	11,8	8,7	27	73
		Episodios vasculares mayores <sup>a</sup>	25,2	19,8	24	76
PROSPER <sup>6</sup>	5.804	IM no mortal y muerte por ECC o ictus no mortal	16,2	14,1	15	85
		IM no mortal y muerte por ECC	12,2	10,1	19	81
ASCOT-LLA <sup>7</sup>	10.305	IM no mortal y muerte por ECC	3,0	1,9	36	64
ALLHAT-LLT <sup>8</sup>	10.355	IM no mortal y muerte por ECC	8,1	7,4	9	91
ASPEN <sup>9,d</sup>	2.410	Episodios mayores de ECV <sup>b</sup>	15,0	13,7	10	90
<i>Prevención primaria</i>						
WOSCOPS <sup>10</sup>	6.595	IM no mortal y muerte por ECC	7,9	5,5	31	69
AFCAPS/TexCAPS <sup>11</sup>	6.605	Episodios coronarios mayores <sup>c</sup>	5,5	3,5	37	63
CARDS <sup>12</sup>	2.838	Episodios CV mayores <sup>e</sup>	9,0	5,8	37	63

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT-LLT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; ASPEN: Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; CV: cardiovascular; ECC: enfermedad cardíaca coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HPS: Heart Protection Study; IM: infarto de miocardio; LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; RR: riesgo relativo; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study.

<sup>a</sup>Definidos como la combinación de IM no mortal, muerte por ECC, ictus mortal o no mortal, y revascularización coronaria o no coronaria.

<sup>b</sup>Definidos como la combinación de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal, revascularización, puntaje aortocoronario, paro cardíaco reanimado, y agravamiento de angina o angina inestable que requiere hospitalización.

<sup>c</sup>Definidos como la combinación de IM mortal o no mortal, angina inestable o muerte súbita cardíaca.

<sup>d</sup>Sólo incluía pacientes con diabetes.

<sup>e</sup>Definidos como la combinación de síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o ictus.

Tabla 10

El Grupo de Reducción de Riesgo residual (R3i) (10) pretende disminuir el riesgo residual de los pacientes que tienen un buen control de los factores de riesgo tradicionales, sobre todo la dislipemia, para disminuir los episodios cardiovasculares, siendo los 2 pilares fundamentales el estilo de vida y el tratamiento farmacológico.

La llamada “dieta mediterránea” y el ejercicio físico para mantener un normopeso son, junto con el abandono del tabaco, los 3 pilares fundamentales para contribuir a la reducción del riesgo residual cardiovascular.

## 1.7 Nuevos factores de riesgo vascular.

### Factores Emergentes

A lo largo de los últimos años han surgido con fuerza estudios que proponen la introducción de nuevos factores de riesgo vascular, o “emergentes”, con la pretensión de que sean incorporados en la evaluación y la estratificación del riesgo cardiovascular en los individuos y en las poblaciones (11) (tabla 11).

Factores de riesgo cardiovascular emergentes
<b>Factores de riesgo lipídicos</b> Cociente colesterol total/colesterol HDL Apolipoproteínas Subclases de las HDL Triglicéridos Partículas de LDL “pequeñas y densas” Lipoproteínas residuales o remanentes
<b>Factores de riesgo no lipídicos</b> Marcadores de inflamación Homocistinemia Glucemia en ayunas alterada Factores trombogénicos/hemostáticos
HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 11

Un hallazgo persistente de los estudios poblacionales sobre diabetes ha sido que una proporción notable del total de personas con diabetes detectadas no había sido diagnosticada previamente como tal.

El estudio STENO-2 (figura 8) aporta datos concluyentes sobre el manejo de todos los factores, no sólo los asociados a la hiperglucemia (12).

Especial importancia, para este trabajo, tiene la *hiperglucemia*, no sólo en los caso asociados a diabetes mellitus, sino de forma específica en los que presentan de forma esporádica hiperglucemia durante la fase aguda de un evento vascular.

La categorización de estos *nuevos factores emergentes* es la piedra angular en la que se basa el intento de reducción del riesgo residual de los pacientes que han sufrido un evento vascular.

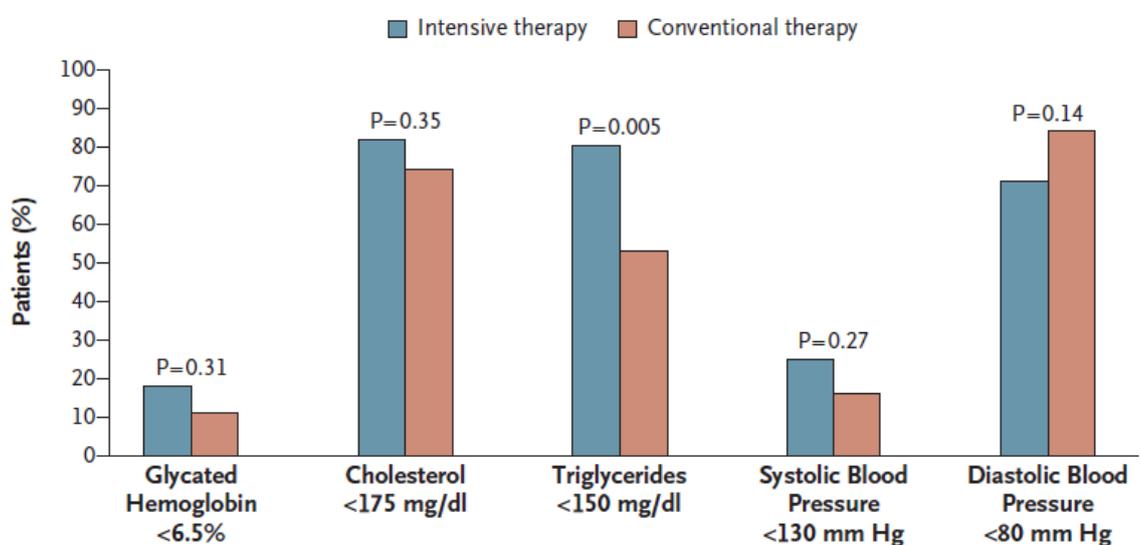


Figura 8

Estudio STENO-2

**2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## Hipótesis de Trabajo y Objetivos

La mortalidad asociada a eventos cardiovasculares sigue siendo muy elevada. En países desarrollados, la primera causa de muerte (2).

Los costes sociales, tanto desde el punto de vista económico como en años y calidad de vida son muy importantes (13).

A pesar del control exhaustivo de factores de riesgo tradicionales, existe un porcentaje importante de pacientes que siguen sufriendo eventos vasculares, fracasando por tanto, la prevención secundaria (14) (15) (16)

La identificación y categorización de nuevos factores emergentes puede ayudar a disminuir ese riesgo residual.

La selección de la hiperglucemia como tal factor de riesgo, está basada en el posible efecto de las hormonas de estrés (17) sobre el evento vascular así como el efecto global en la arterioesclerosis de la hiperglucemia en los diabéticos.

En la literatura está descrito este efecto negativo sobre la evolución clínica en la esfera cardiológica, pero en mucho menor medida en los ictus y en la arteriopatía periférica.

*La hiperglucemia en pacientes no diabéticos*, durante la fase aguda de un evento vascular, podría ser un factor de riesgo independiente.

Nos podría ayudar a determinar que pacientes tendrían más riesgo de fallecer durante el ingreso o reingresar a medio-corto plazo.

# Hipótesis de Trabajo y Objetivos

Por todo ello los objetivos de nuestro trabajo son los siguientes:

- Determinar una posible relación entre hiperglucemia al ingreso y la tasa de mortalidad en pacientes no diabéticos ingresados por un evento isquémico agudo
- Determinar si existe una posible relación entre hiperglucemia al ingreso y el mayor o menor número de reingresos.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### 3.1 Selección de pacientes

Se estudiaron los ingresos habidos en las unidades de Medicina Interna y Neurología del Hospital Virgen Macarena en el periodo comprendido entre el 1 de enero y 30 de abril del 2013, procedentes de Urgencias. Casos seleccionados con criterios demográficos y de pluripatología homogéneos, emparejados por índice de Charlson (18).

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Hombres y Mujeres mayores de 18 años no diabéticos ingresados en las Unidades de Gestión Clínica de Medicina Interna y Neurología desde enero a abril de 2013 con juicio clínico al alta de evento isquémico agudo.

Definimos evento isquémico agudo:

- Síndrome coronario agudo
  - ★ Síndrome coronario con elevación del segmento ST
  - ★ Síndrome coronario sin elevación del segmento ST
- Ictus de causa isquémica
- Arteriopatía periférica aguda

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus tipo 2, o que no conste en el registros, HbA1c >6,5% o constancia de un tratamiento hipoglucemiante.
- Tratamiento con hipoglucemiantes en el momento de ingreso.
- Procesos no aterotrombóticos como causa del evento cardiovascular.

Se registraron *los valores de glucemia al ingreso*, ácido úrico, HDL/LDL, función renal y HbA1c, así como estancia media, reingresos y complicaciones, incluyendo mortalidad.

Se utilizaron de referencia, para la inclusión en el estudio, los niveles glucémicos a la llegada del paciente a urgencias independientemente de la hora y tiempo transcurrido desde la última ingesta.

El resto de parámetros se extrajeron en las primeras 48 horas de forma reglada.

Se subdivieron den tres subgrupos según los niveles de glucemia.

### **Se subdividieron en subgrupos según glucemia:**

- Glucemia < 100 mg/dl
- Glucemia 101-125 mg/dl
- Glucemia >126 mg/dl

Datos obtenidos de H<sup>a</sup> clínica a través de Diraya (programa corporativo Servicio Andaluz de Salud) siguiendo la evolución de cada caso hasta junio 2014.

La media de seguimiento fue de 17 meses.

### **Análisis estadístico**

- Estudio observacional retrospectivo.
- Obtención de datos de programa DIRAYA, programa corporativo del Servicio Andaluz de Salud.
- Cálculo de la muestra para un nivel de confianza de 95%
- Análisis de chi-cuadrado para análisis de dos variables cualitativas (nivel de glucemia al ingreso y reingreso durante el año de seguimiento).
- Los datos fueron procesados en el programa estadístico *SPSS*, versión 22.

## **4. RESULTADOS**

## 4.1 Análisis estadísticos de los resultados

### 4.1.1 Estudio descriptivo de la población

Se estudiaron de forma consecutiva **136 ingresados** en el hospital entre el 1 enero de 2013 y 30 abril 2013 en Planta de Medicina Interna y Neurología.

Un 47 % de los pacientes eran hombres y un 52,9% mujeres (figura 9).

Estancia media de pacientes fue de aproximadamente 9 días. La edad media de los pacientes fue de 77 años.

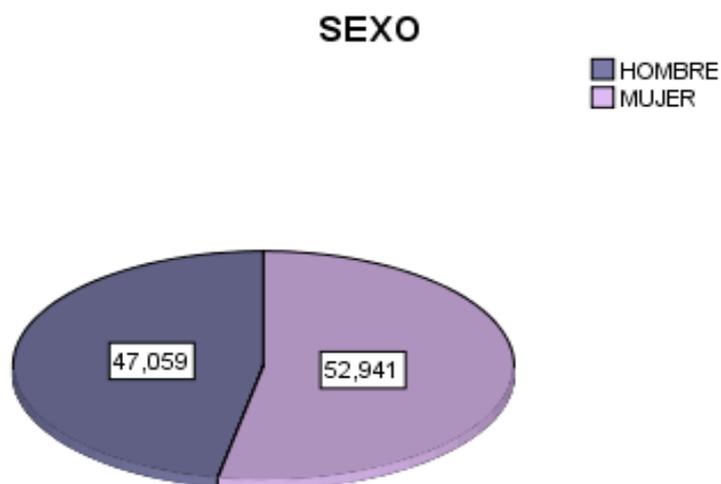


Figura 9

La causas de ingreso se han distribuido en un 41.9% cardiopatía isquémica, 47.1% causa isquémica cerebral y un 11% por arteriopatía periférica (figura 10).

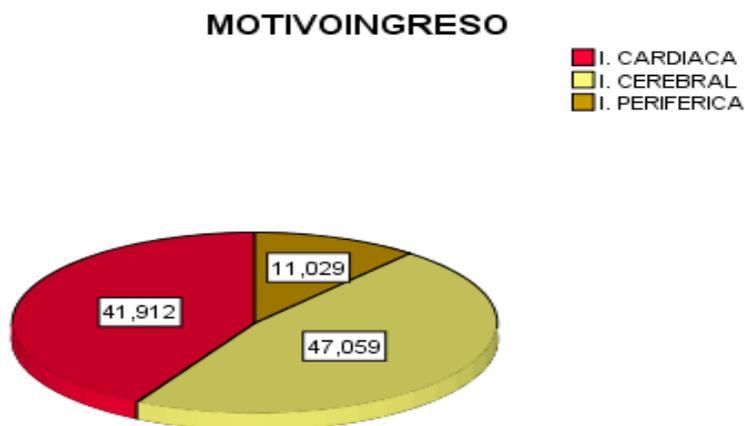


Figura 10

## Unidad hospitalización

- 94 Medicina Interna (69%).
- 42 Neurología (31%).

## 4.1.2 Resultado estadístico

La media de glucemia medida durante el estudio en pacientes fue de 128,24 mg/dl (figura 11).

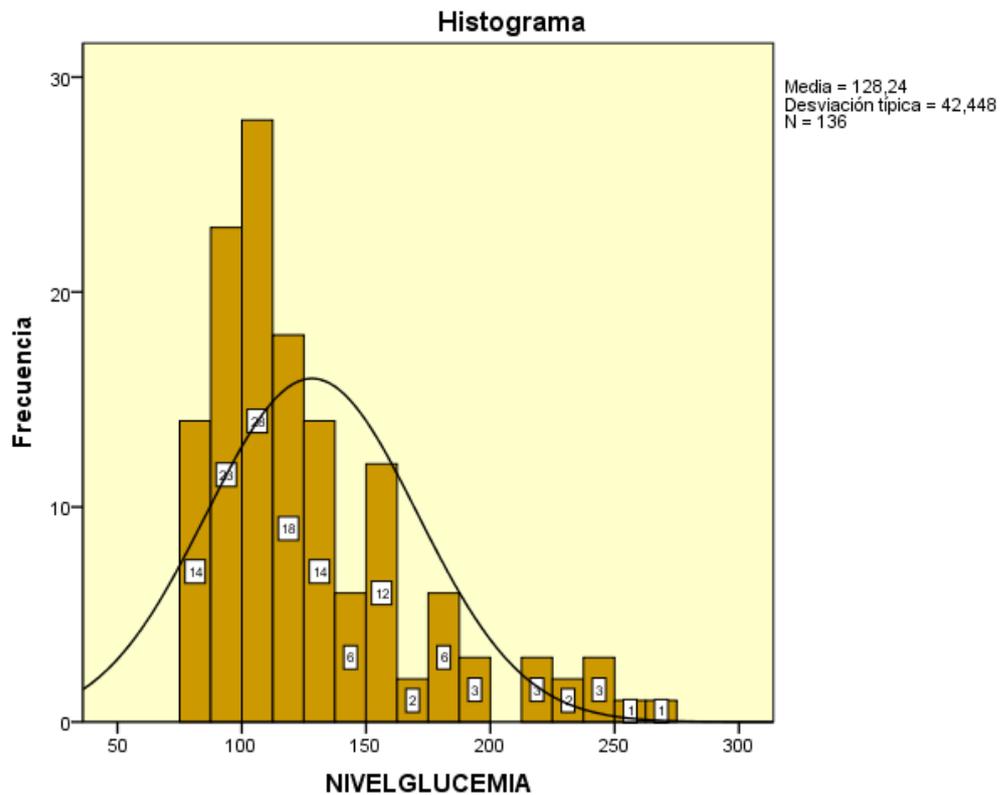


Figura 11

Distribución de glucemias (figura 12).

- 37 casos con glucemia <100 mg/dl
- 43 casos glucemia 100-125 mg/dl
- 53 casos glucemia >126 (39%) mg/dl

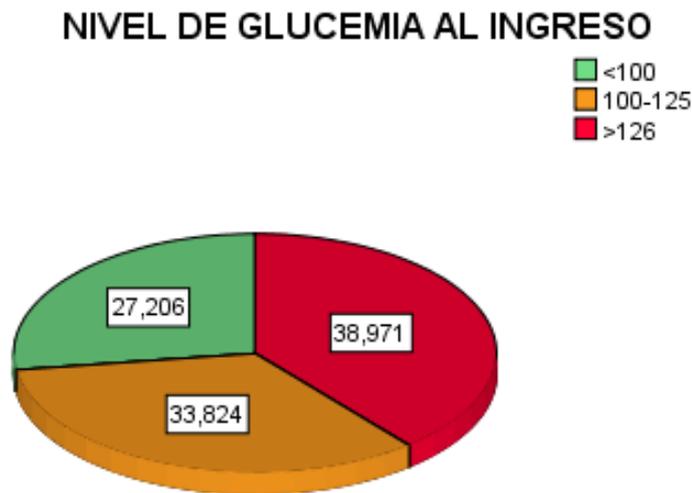


Figura 12

Se subdivieron los resultados en tres grupos para intentar determinar si la hiperglucemia es el factor determinante para justificar los éxitos y reingresos y si el nivel de dicha hiperglucemia también tiene importancia clínica.

Planteamos los niveles en 100 y 126 por ser los niveles que definen la glucemia basal alterada y la diabetes mellitus respectivamente.

En cuanto a mortalidad:

De los 136 casos, se observaron **41 éxitus (30.1%)**, por cualquier causa (se consideraron cualquier causa de muerte).

Al relacionar nivel de glucemia y mortalidad obtuvimos relación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (figura 13 y 14) en los distintos análisis efectuados, comparando glucemias de  $<100$ , entre 100 y 125 y  $>126$  mg/dl.

Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de mortalidad, tanto al comparar el grupo de menos de 126 mgr/dl de glucemia al ingreso con el grupo que superaba este límite, como al comparar los 3 subgrupos anteriormente mencionados, de forma que, tal como se observa en las tablas, el grupo de glucemia al ingreso superior a 126 mgr/dl mostraba un mayor porcentaje de mortalidad.

<b>GLUCEMIA</b>	<b>MORTALIDAD</b>	
	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>
$<126$	65	17
$>126$	29	24

**p=0.002**

Figura 13

GLUCEMIA	MORTALIDAD	
	NO	SÍ
<100	29	8
100-125	36	9
>126	29	24

Figura 14

En cuanto a reingresos:

Del total de pacientes seleccionados, 61 no reingresaron (44,85%).

17 fallecieron en el primer ingreso (12,5%).

**58 pacientes reingresaron (42,64%)** durante el tiempo de seguimiento (figura 15 y 16). Se tuvieron en cuenta cualquier motivo de reingreso.

También se han comparado los subgrupos <100, entre 100 y 125 y >126 mg/dl

# Conclusiones

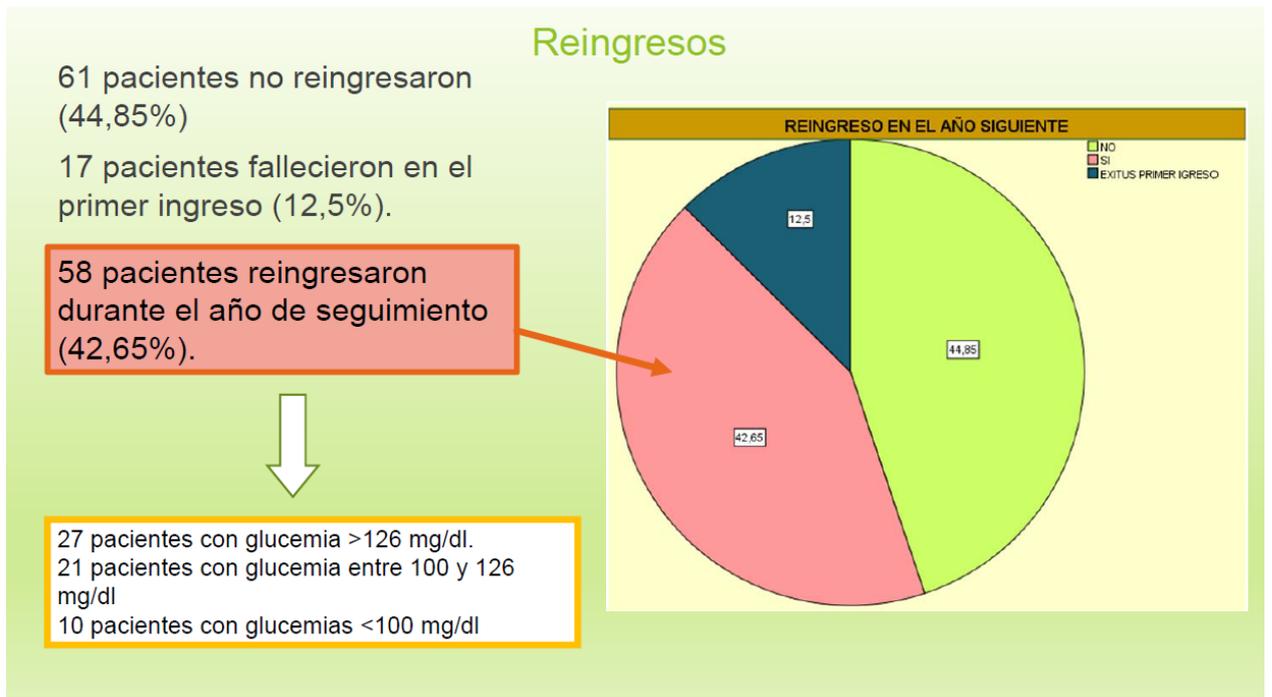


Figura 15

Se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre nivel de glucemia al ingreso  $\geq 126$  mg/dl (chi cuadrado=11,44;  $p=0,003$ ) y el número de reingresos

		REINGRESO EN EL AÑO SIGUIENTE		
		NO	SI	EXITUS PRIMER INGRESO
		Recuento	Recuento	Recuento
GLUCEMIA126	<126	46	31	6
	>126	15	27	11

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson		
	Chi cuadrado	REINGRESO EN EL AÑO SIGUIENTE
GLUCEMIA126	11,440	
gl	2	
Sig.	,003*	

En el desglose por glucemias (chi cuadrado=14,476;  $p=0,006$  entre el nivel de glucemia (<100,  $\geq 100-126$ ,  $\geq 126$  mg/dl) y el número de reingresos.

		REINGRESO EN EL AÑO SIGUIENTE		
		NO	SI	EXITUS PRIMER INGRESO
		Recuento	Recuento	Recuento
NIVEL DE GLUCEMIA AL INGRESO	<100	24	10	3
	100-125	22	21	3
	>126	15	27	11

	Chi cuadrado	REINGRESO EN EL AÑO SIGUIENTE
NIVEL DE GLUCEMIA AL INGRESO	14,476	
gl	4	
Sig.	,006*	

Figura 16

## **5. DISCUSIÓN**

## 5.1 Discusión

La enfermedad vascular es la causa más frecuente de muerte en los países desarrollados (2)

Las manifestaciones más frecuentes de este proceso son la afectación cardiaca, de miembros inferiores y el ictus.

Además de la mortalidad antes expuesta, es un motivo de pérdida de años de vida tanto en calidad como en cantidad (13).

Actualmente, a pesar del tratamiento exhaustivo existen un porcentaje elevado de pacientes que sufren nuevos eventos a pesar de cumplir los objetivos terapéuticos. Por tanto, existe un riesgo residual latente que es el causante de estos nuevos episodios agudos (19).

Existen factores de riesgo vascular tradicionales y otros emergentes. La caracterización de estos últimos podría ayudar a disminuir el riesgo residual y disminuir por tanto la mortalidad actual de esta enfermedad (9).

La base actual del estudio de este riesgo residual, está basado en el efecto perjudicial para la salud vascular de la partículas de lipoproteínas no-LDL (20). Hay pocos datos que hagan referencia a otros factores que pudieran intervenir este riesgo residual.

La hiperglucemia en pacientes no diabéticos podría ser un factor a tener en cuenta como marcador pronóstico en los pacientes que ingresan por un evento isquémico agudo.

Guardaría relación, como apunta nuestro estudio, con un incremento de la mortalidad y de los reingresos.

A mayor glucemia en el momento del ingreso por el evento cardiovascular, mayor es la mortalidad. Por tanto, podemos inferir que la hiperglucemia “per se” es un pronóstico clave.

No está definida, en la literatura actual, la hiperglucemia en pacientes no diabéticos en relación al mejor o peor pronóstico de estos eventos agudos. Especialmente en el ictus y en la arteriopatía periférica.

A nivel cardiaco, sí que está descrito la asociación de la hiperglucemia en pacientes no diabéticos en el momento de admisión por urgencias y la mayor mortalidad cardiovascular (21). A pesar de estos estudios, su implementación actual en las guías de manejo de estos pacientes no está aclarada.

Independientemente de la causa última de esta hiperglucemia, podríamos definirla como un marcador más, útil en la estratificación de riesgo de estos pacientes junto al resto de factores tradicionales y emergentes.

De manera característica, este riesgo es aún mayor en los pacientes que no eran previamente diabéticos. Por tanto la identificación de estos pacientes con mayor riesgo tanto de muerte como de un probable reingreso posterior, sería de una especial importancia tanto para el manejo de forma más agresiva como para añadir nuevas medidas terapéuticas.

En este campo se abre un abanico de posibilidades por la amplitud del arsenal terapéutico para control de la glucemia.

La insulinización precoz, la búsqueda de objetivos de glucemia durante la fase aguda del evento o incluso el uso de nuevos tratamientos, que actualmente se encuentran en pleno desarrollo de investigación, nos abre unas expectativas muy interesantes.

Nuestro estudio alimenta todas estas hipótesis, ampliando el campo para nuevos estudios más específicos basados en nuestra investigación.

Queda pendiente, por tanto, la ampliación del estudio correlacionado varias variables así como el seguimiento a más largo plazo de estos pacientes comprobando así la evolución posterior

Independientemente de la causa última de esta hiperglucemia, podríamos definirla como un marcador más, útil en la estratificación de riesgo de estos pacientes junto al resto de factores tradicionales y emergentes.

El estudio tiene algunas limitaciones: población muestral pequeña y de seguimiento a corto plazo. Se trata de un estudio retrospectivo, con las limitaciones intrínsecas a este tipo de muestras y además cabe considerar que la hiperglucemia de estrés, podría ser una variable de confusión pero no creemos que pueda justificar en su totalidad los datos obtenidos tan significativamente en nuestro estudio.

Actualmente está en marcha una ampliación del estudio para correlacionar esta hiperglucemia con otros factores de riesgo vascular bien identificados.

Queda en el aire la necesidad de realizar un ensayo clínico para tratar de forma precoz a estos pacientes y comprobar si hay algún cambio en la tendencia de mortalidad y reingreso.

## **6. CONCLUSIONES**

1. La hiperglucemia al ingreso es un marcador pronóstico independiente de mortalidad por cualquier causa.
2. La hiperglucemia al ingreso es un marcador pronóstico independiente de reingreso por cualquier causa
3. A mayor glucemia, mayor consistencia en esa asociación estadística de mortalidad y reingreso por cualquier causa.
4. Es una técnica sencilla y de bajo coste que nos ayuda a valorar precozmente a estos pacientes y priorizar la atención a pacientes con eventos vasculares agudos.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Sociedad Española de Medicina. Protocolos de Riesgo Vascular; Segunda Edición.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 1999. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2002..
3. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk factor assessment equations. A statement for health care professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999; 100(1281-92).
4. Jaume Marrugata, Pascual Solanas, Ralph D'Agostino, Lisa Sullivan, José Ordoñas, Ferran Cordón, Rafael Ramos, Joan Sala, Rafael Masià, Izabella Rohlf, Roberto Elosua y William B. Kannel. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56(3): p. 253-261.
5. Mazón-Ramos P. Riesgo cardiovascular en el siglo XXI. Cómo detectarlo en prevención primaria. Cómo controlarlo en prevención secundaria. *Revista Española de Cardiología*. 2012; 65(Supl.2)(3-9).
6. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and

- Blood institute; American Heart Association; World Heart Federation; international. *Circulation*. 2009; 120(1640-5).
7. Ridker P, MacFadyen J, Cressman M, Glynn R. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPiTER. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(1266-73).
  8. Sans S, Fitzgerald A, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(476-86).
  9. Núñez-Cortés, Teresa Mantilla Moratóa y Jesús Millán. Concepto y componentes del riesgo residual. *Clin Invest Arterioscl*. 2012; 24(Supl 1)(8-13).
  10. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vas Dis Res*. 2008; 5(319-35).
  11. Nicolás Terrados, Gracia Valcárcel y Rafael Venta. Los nuevos factores de riesgo cardiovascular y la actividad física. *Apunts Med Esport*. 2010; 45(167): p. 201-208.
  12. Peter Gæde, M.D., D.M.Sc., Henrik Lund-Andersen, M.D., D.M.Sc., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc, and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc. Effect of a Multifactorial Intervention

- on Mortality in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine. 2008 Febrero 7; 358(6): p. 1-12.
13. SNS. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo ; 2008.
  14. Guallar E, Banegas JR, Blasco-Colmenares E, Jiménez FJ, Dallongeville J, Halcox JP, et al. Excess risk attributable to traditional cardiovascular risk factors in clinical practice settings across Europe - The EURIKA Study. BMC Public Health. 2011; 11: p. 704.
  15. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007; 14(SP2): p. 1-112.
  16. Royo MA, Lobos J, Millán J, Villar F, Brotons C, Camafort M, et al. Dislipemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. Med Clin (Barc). 2011; 137(30): p. e1-e13.
  17. Jesús Enrique Calvo-Colindrez, Jesús Duarte-Mote, Víctor Enrique Lee Eng-Castro, Rogelio F Espinosa López, Socorro Romero-Figueroa, Graciela Sánchez-Rojas. Hiperglucemia por estrés. Med Int Mex. 2013;(29): p. 164-170.

18. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*. 2044; 4: p. 94.
19. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Faergeman G, Pyörälä K, Miettinen T, Wilhelmsen L, Olsson AG, Wedel H. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*. 1994; 344(8934): p. 1383-9.
20. José Ramón González-Juanatey, Alberto Cordero, Gustavo C. Vitale, Belén González-Timón, Pilar Mazona y Vicente Bertomeu. Magnitud y características del riesgo residual lipídico en pacientes con antecedentes de revascularización coronaria: estudio ICP-Bypass. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(10): p. 862-868.
21. Mikhail Kosiborod M, Saif S. Rathore M, Silvio E. Inzucchi M, Frederick A. Masoudi M, Yongfei Wang M, Edward P. Havranek M, et al. Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction mplications for Patients With and Without Recognized Diabetes. *Circulation*. 2055; 111(23): p. 3078-86.