

ORIGINAL

Influencia de la presencia y tipo de enfermedad cardiovascular sobre el riesgo de mortalidad de los pacientes con diabetes tipo 2: estudio DIABET-IC



José Antonio Gimeno Orna^{a,*}, Ana Belén Mañas Martínez^a,
Luis Rodríguez Padial^b, Manuel Anguita Sánchez^c, Vivencio Barrios^d,
Javier Muñiz García^e y Antonio Pérez Pérez^f, en representación de los investigadores
del estudio DIABET-IC[◇]

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, HCU Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Zaragoza, España

^b Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica, Universidad de Córdoba. CIBER cardiovascular, Córdoba, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^e Universidad da Coruña, Grupo de Investigación Cardiovascular, Departamento de Ciencias de la Salud e Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). CIBERCV, A Coruña, España

^f Servicio de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Barcelona, España

Recibido el 3 de marzo de 2024; aceptado el 25 de marzo de 2024

Disponible en Internet el 29 de mayo de 2024

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Mortalidad;
Enfermedad
cardiovascular

Resumen

Introducción: El riesgo de mortalidad total y de mortalidad cardiovascular (MCV) de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) puede ser muy elevado ante la existencia de enfermedad cardiovascular (ECV). Nuestro objetivo fue cuantificar este riesgo considerando las diferentes manifestaciones de ECV.

Materiales y métodos: El estudio DIABET-IC es un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo y analítico, con reclutamiento consecutivo de pacientes con DM2 procedentes de consultas externas hospitalarias.

Se recogieron variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas, con clasificación de los pacientes en dependencia de la presencia y tipo de ECV: insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria (EACo), enfermedad arterial cerebrovascular (EACe) y enfermedad arterial periférica (EAPe).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jagimeno@salud.aragon.es (J.A. Gimeno Orna).

◇ El listado de investigadores se presentan en el [Anexo 1](#).

Las variables dependientes analizadas fueron mortalidad total y MCV. Se calcularon las tasas por cada 1.000 pacientes-año y se realizaron modelos de Cox para determinar el riesgo de mortalidad asociado a cada tipo de ECV.

Resultados: Se incluyeron 1.246 pacientes de 67,3 (DE: 9,9) años, 31,6% mujeres y con prevalencia inicial de ECV del 59,3%. Durante un seguimiento de 2,6 años, hubo 122 fallecimientos (46 cardiovasculares). Las tasas asociadas a existencia de EAPe (85,6/1.000 mortalidad total y 33,6/1.000 MCV) e insuficiencia cardíaca (72,9/1.000 mortalidad total y 28,7/1.000 MCV) fueron las más elevadas.

En análisis multivariante, la insuficiencia cardíaca aumentó el riesgo de mortalidad total (HR: 1,63; IC 95%: 1,03-2,58; $p=0,037$) y MCV (HR: 3,41; IC 95%: 1,68-6,93; $p=0,001$).

Conclusiones: La mortalidad de los pacientes con DM2 está incrementada, especialmente ante la existencia de insuficiencia cardíaca y EAPe, lo que justifica su cribado para intensificar las medidas terapéuticas.

© 2024 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Mortality;
Cardiovascular
disease

Impact of the presence and type of cardiovascular disease on the risk of mortality in type 2 diabetic patients: The DIABET-IC trial

Abstract

Introduction: All-cause mortality and cardiovascular mortality (CVM) risk can be very high in adults with type 2 diabetes mellitus (DM2) with previous cardiovascular disease (CVD). Our objective was to determine this risk among the different clinical spectrum of CVD.

Material and methods: The DIABET-IC trial is a multicenter, prospective, observational, and analytical study. Consecutive subjects with DM2 attending our outpatients' clinics were recruited. Data on clinical features, lab test results, and echocardiographic measures were collected.

Patients were categorized depending on the presence and type of CVD: heart failure (HF), coronary artery disease (CAD), cerebrovascular disease (CVD) and peripheral artery disease (PAD).

All-cause mortality and CVM were the dependent variables analyzed. Mortality rate was expressed as deaths per 1000 patients-year. Cox proportional hazards regressions models were used to establish the mortality risk associated with every type of CVD.

Results: We studied a total of 1246 patients (mean age, 6.3 (SD: 9.9) years; 31.6%, female) with an initial prevalence of CVD of 59.3%. A total of 122 deaths (46 due to CVD) occurred at the 2.6-year follow-up. All-cause and CVM rates associated with the presence of PAD (85.6/1000 and 33.6/1000, respectively) and HF (72.9/1000 and 28.7/1000 respectively) were the most elevated of all.

In multivariate analysis, HF increased all-cause mortality risk (HR: 1.63; 95% CI: 1.03-2.58; $P=.037$) and the risk of CVM (HR: 3.41; 95% CI: 1.68-6.93; $P=.001$).

Conclusions: Mortality among DM2 patients is highly increased in the presence of HF and PAD. This justifies the screening of these conditions to intensify therapeutic strategies.

© 2024 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La presencia de diabetes mellitus (DM) incrementa el riesgo de mortalidad¹⁻³. En un metaanálisis de 97 estudios prospectivos realizados entre los años 1961 y 2007 (*Emerging Risk Factors Collaboration*), con inclusión de más de 12 millones de personas-año en el seguimiento, el riesgo de mortalidad total y de mortalidad cardiovascular (MCV) estuvo significativamente elevado en los pacientes con DM¹; este hecho se produjo tanto en las personas sin enfermedad cardiovascular (ECV) inicial (HR: 1,80 para mortalidad total y HR: 2,32 para MCV), como en aquellas con existencia de ECV (HR: 1,65 para mortalidad total y HR: 1,89 para MCV). Datos del

UK Biobank² han demostrado que, en ausencia de ECV prevalente, los pacientes con DM, en análisis ajustado para otros factores de riesgo, tienen un incremento del 50% en el riesgo de mortalidad respecto a la población sin DM; no obstante, este riesgo se multiplica por un factor de 3,6 a 4,9 ante la presencia simultánea de diabetes y de diferentes manifestaciones de ECV. Un reciente análisis combinado del *Emerging Risk Factors Collaboration* y del UK Biobank³ ha comprobado que cada década de diagnóstico más precoz de la DM incrementa un 14% el riesgo de mortalidad total y un 19% el riesgo de MCV.

Específicamente en la DM tipo 2 (DM2), la aplicación en la práctica clínica de los resultados de ensayos que han

demostrado la eficacia del control glucémico⁴, del control de la presión arterial (PA)⁵, del control lipídico⁶ y del abordaje simultáneo de todos los factores de riesgo vascular⁷, debería haberse traducido en una mejora del pronóstico de los pacientes¹. Datos del Registro de Diabetes Nacional Sueco confirman una reducción de mortalidad total del 21% y de MCV del 46% en pacientes con DM2 entre 1998 y 2014, aunque este descenso es menor que en la población general⁸.

Es necesario recopilar datos actualizados sobre la mortalidad de los pacientes con diabetes, dada la reciente disponibilidad de fármacos hipoglucemiantes (inhibidores de SGLT2 [i-SGLT2] y agonistas del receptor de GLP1 [AR-GLP1]) con capacidad de modificar el pronóstico de la ECV⁹. Aunque es ampliamente conocido que la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)¹⁰ y de insuficiencia cardíaca¹¹ incrementa el riesgo de mortalidad total y de MCV, es preciso cuantificar el incremento de riesgo conferido por cada una de estas complicaciones para estratificar eficazmente el riesgo de los pacientes. Es prioritario identificar los grupos de pacientes con DM2 con mayor riesgo de fallecer, ya que, en ellos, a igualdad de reducción de riesgo relativo, se producirá una mayor reducción de riesgo absoluto; este hecho se ha comprobado en un metaanálisis de ensayos de i-SGLT2 y AR-GLP1, con tasas de MCV en los grupos placebo que variaron entre 7 y 125 por cada 1.000 pacientes-año¹².

Nuestra hipótesis fue que, en el momento actual, el riesgo de mortalidad de los pacientes con DM2 seguiría siendo muy variable en dependencia de sus características iniciales. Mediante el seguimiento prospectivo de una cohorte de pacientes con DM2, procedente de las consultas externas de distintos hospitales de nuestro país, nuestro objetivo fue evaluar el riesgo de mortalidad en dependencia de la presencia y del tipo de ECV inicial. Asimismo, analizamos la prevalencia de uso y la eficacia clínica sobre la reducción de mortalidad del empleo de i-SGLT2 y AR-GLP1.

Material y métodos

Diseño

El estudio DIABET-IC fue planificado como un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo y analítico promovido conjuntamente por la Sociedad Española de Diabetes y la Sociedad Española de Cardiología. Fue llevado a cabo en 58 hospitales del territorio nacional español, con el objetivo de evaluar la prevalencia y la incidencia de insuficiencia cardíaca, así como el pronóstico vital en dependencia de la presencia y del tipo de ECV. Los datos de incidencia de insuficiencia cardíaca se presentarán en artículos adicionales.

El diseño planteado fue observacional y pragmático, con seguimiento de los pacientes en una situación de práctica clínica rutinaria, sin indicaciones específicas de prescripción terapéutica. El protocolo inicial contemplaba una visita inicial y tres visitas de seguimiento. No obstante, debido a la situación de pandemia por COVID-19, el protocolo fue modificado para intentar alcanzar en el mayor número posible de pacientes al menos la visita de cierre del estudio.

El trabajo se realizó siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético del Complejo Hospitalario de Toledo el 28 de marzo de 2018

(código de identificación 243). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la participación en el estudio.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes con una edad igual o superior a 18 años y con un diagnóstico de DM2 según criterios de la *American Diabetes Association*¹³ desde al menos 1 año antes de la visita de inclusión. Podían reclutarse pacientes con y sin ECV. Los criterios de exclusión fueron un diagnóstico de DM tipo 1, la participación concomitante en algún ensayo clínico, la incapacidad para otorgar consentimiento informado, la presencia de enfermedad renal crónica estadio 5 y una esperanza de vida estimada inferior a 3 años por patologías acompañantes.

El reclutamiento de pacientes se completó de forma consecutiva y balanceada entre consultas externas hospitalarias de endocrinología y cardiología. En cada centro participante un endocrinólogo y un cardiólogo realizaban de forma conjunta la evaluación de los pacientes.

El tamaño muestral calculado inicialmente fue de 2.400 pacientes, para conseguir una estimación de la prevalencia de insuficiencia cardíaca con una precisión de $\pm 1,4\%$, con un nivel de confianza del 95%. Para ello originalmente se ofreció la participación a 60 hospitales, con selección de los primeros 40 pacientes en cada hospital que cumplieren los criterios de inclusión (20 procedentes de consultas externas de endocrinología y 20 procedentes de consultas externas de cardiología).

Variable dependiente (punto final clínico)

Cada investigador documentó, en caso de producirse, mediante consulta de la historia clínica, la fecha de mortalidad y si la muerte era o no de causa cardiovascular. Se consideró MCV la debida a síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, muerte arritmica o muerte súbita, rotura de aneurisma arterial o ictus.

Variables recogidas en la visita inicial

1. Variables demográficas: edad y género.
2. Comorbilidades y factores de riesgo vascular:
 - Tabaquismo clasificado en fumador actual, exfumador y no fumador (con agrupamiento posterior en fumador actual o no fumador actual).
 - Hipertensión arterial (HTA), definida como presión arterial sistólica (PAS) confirmada ≥ 140 mmHg, presión arterial diastólica (PAD) confirmada ≥ 90 mmHg o toma de antihipertensivos.
 - Dislipemia, definida como toma de hipolipemiantes o cifras de colesterol total > 240 mg/dl y/o colesterol LDL > 160 mg/dl y/o triglicéridos > 200 mg/dl y/o colesterol HDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres.
 - Diagnóstico de cáncer.
 - Índice de comorbilidad de Charlson.

3. Presencia inicial de ECV, definida como la constatación de una o más de las siguientes patologías:
 - Insuficiencia cardíaca según criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁴ y clasificada como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), intermedia (ICFEm) o preservada (ICFEp).
 - Enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA): presencia de enfermedad arterial coronaria y/o enfermedad cerebrovascular y/o enfermedad arterial periférica. Se generó adicionalmente una variable ordinal con tres categorías: no afectación, afectación de 1 territorio y afectación de > 1 territorio vascular.
 - Enfermedad arterial coronaria (EACo): documentación de infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o estenosis coronaria > 50%.
 - Enfermedad arterial cerebrovascular (EACe): documentación de ictus isquémico o hemorrágico o estenosis carotídea > 50%.
 - Enfermedad arterial periférica (EAPe): documentación de arteriopatía de miembros inferiores.
4. Antecedentes relacionados con la DM: duración de la enfermedad, presencia de retinopatía, presencia de enfermedad renal crónica (ERC).
5. Exploración física: PAS, PAD, peso (kg), talla (metros), índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m², perímetro de la cintura (cm).
6. Datos de laboratorio (obtenidos en cada hospital mediante métodos rutinarios): glucemia (mg/dl), HbA1c (%), perfil lipídico con colesterol, triglicéridos, cLDL, cHDL y colesterol no-HDL (colesterol total – cHDL) expresados en mg/dl, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) mediante fórmula CKD-EPI en ml/min/1,73 m², excreción de albúmina urinaria (EAU) en mg/g de creatinina, hemoglobina (g/dl).
7. Electrocardiograma, con constatación de la presencia de fibrilación auricular (FA).
8. NT-proBNP y ecocardiograma, con cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), para determinar la presencia y la clasificación de insuficiencia cardíaca¹⁴. Posteriormente se agruparon los pacientes con insuficiencia cardíaca en dependencia de que la FEVI fuese < 40% o ≥ 40%.
9. Medicación administrada en el momento de la finalización de la visita inicial.

Métodos estadísticos

Se realizó la descripción de las variables cuantitativas mediante la media y la desviación estándar (DE) o mediante la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se describen con su distribución de frecuencias (%).

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la t de Student de muestras independientes o ANOVA, con aplicación de pruebas no paramétricas en el caso de que no se cumpliesen los supuestos de normalidad. La comparación de variables cualitativas fue realizada con test de chí-cuadrado o test de Fisher.

Se realizó seguimiento de los pacientes hasta su fallecimiento, abandono del estudio o visita final programada de

cierre del estudio en junio de 2022. Las tasas de incidencia (TI) de mortalidad se expresan por cada 1.000 pacientes-año. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y comparación de las tasas de mortalidad según características iniciales de los pacientes mediante log-rank-test.

El incremento del riesgo de mortalidad total y de MCV según presencia inicial, tipo de ECV y número de territorios vasculares afectados (codificado como ninguno, uno o más de uno) se evaluó mediante modelos de regresión de Cox uni y multivariante. Se presentan las hazards ratio (HR) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Para el análisis estadístico se agruparon las categorías de ICFEm e ICFEp debido al limitado número de sujetos. El ajuste multivariante se realizó mediante criterios estadísticos (significación de las variables en análisis univariante) y su sentido clínico.

Se consideraron significativas las asociaciones con $p < 0,05$.

Resultados

Entre mayo de 2018 y marzo de 2020 se evaluaron 1.543 pacientes, con participación de 110 investigadores de 58 hospitales con representación de todo el territorio nacional español. En el presente análisis se incluyen los 1.246 pacientes en los cuales se pudo obtener información sobre mortalidad en la visita de cierre del estudio.

La edad media de los participantes fue de 67,3 (DE: 9,9) años, con un porcentaje de mujeres del 31,6%. La prevalencia inicial de ECV total fue del 59,3%, con la siguiente distribución de entidades: insuficiencia cardíaca 39,4% (ICFEr 17,3%, ICFEm 8,1% y ICFEp 14%), ECVA 49,9% (con 10,9% de los pacientes presentando más de un territorio vascular afectado por patología aterosclerótica), EACo 43,1%, EACe 8,2% y EAPe 10,8%. En la [tabla 1](#) se refleja el porcentaje de pacientes con un determinado tipo de ECV que tienen simultáneamente otro tipo de ECV. Es de destacar que, entre los pacientes con EAPe, casi el 70% tenían EACo, el 16% EACe y el 55% insuficiencia cardíaca.

Las características de los pacientes en su totalidad, y en dependencia de que tuviesen o no alguna manifestación de ECV, quedan plasmadas en la [tabla 2](#). Como puede comprobarse, los pacientes con ECV tenían mayor edad y puntuación de Charlson, menor proporción de mujeres, menor IMC, una TFGe más reducida acompañada de una EAU más elevada, y valores de NT-proBNP más altos, junto con una menor FEVI. Los pacientes con ECV tenían mejor control de los factores de riesgo vascular, con menor proporción de fumadores activos y valores inferiores de PA y lípidos (cLDL y colesterol no-HDL), lo cual puede justificarse por la mayor utilización de hipotensores e hipolipemiantes. No obstante, solo el 46,3% de los sujetos con ECV tenían una HbA1c < 7%, el 43,8% tenían una PAS < 130 mmHg y el 30,8% tenían un colesterol no-HDL < 85 mg/dl. En pacientes con ECV había una elevada utilización de estatinas (90,3%), pero el uso de ezetimiba (22,3%) y de i-PCSK9 (1,3%) era bajo, a pesar de una proporción elevada de pacientes que no cumplían los objetivos terapéuticos lipídicos. Respecto al tratamiento hipoglucemiante, el 39,4% de los pacientes con ECV estaban tratados con i-SGLT2 y el 12% con AR-GLP1.

Tabla 1 Afectación cardiovascular cruzada entre territorios vasculares

	EACo (n = 537)		EACe (n = 102)		EAPe (n = 135)		IC con FE < 40% (n = 215)		IC con FE ≥ 40% (n = 275)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
EACo			52	50,98	94	69,63	133	61,86	124	45,09
EACe	52	9,68			22	16,3	24	11,16	26	9,45
EAPe	94	17,5	22	21,57			33	15,35	41	14,91
IC con FE < 40%	133	24,77	24	23,53	33	24,44				
IC con FE ≥ 40%	124	23,09	26	25,49	41	30,37				

EACe: enfermedad arterial cerebrovascular; EACo: enfermedad arterial coronaria; EAPe: enfermedad arterial periférica; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; %: porcentaje de pacientes con un determinado tipo de ECV que tienen simultáneamente otro tipo de ECV.

Durante una media de 2,6 años de seguimiento se produjeron 122 fallecimientos, de los cuales 46 fueron por causa cardiovascular. Las características de los participantes clasificados en aquellos que fallecieron o no y clasificados en aquellos que murieron o no por causa cardiovascular quedan resumidas, respectivamente, en las [tablas 3 y 4](#). Los pacientes que fallecieron tenían mayor edad y puntuación de Charlson, una prevalencia más alta de diagnóstico de cáncer, valores más altos de EAU y valores más bajos de PA, IMC, cHDL, hemoglobina, TFG_e y FEVI, así como mayores prevalencias de complicaciones micro y macrovasculares. El patrón era similar en aquellos en los que la causa de la muerte fue de origen cardiovascular.

En la [tabla 5](#) se describen las TI de mortalidad total y cardiovascular en dependencia del tipo de ECV inicial, y en la [figura 1](#) se presentan las curvas de supervivencia. Como comparación, se incluye también la TI de mortalidad de los pacientes diagnosticados con cáncer. Los pacien-

tes sin ECV tenían una TI de mortalidad de 19/1.000 y de MCV de 4,5/1.000. Puede comprobarse, como era de esperar, que cualquier manifestación de ECV incrementaba las tasas de mortalidad total y de MCV. Específicamente, las TI más elevadas de mortalidad total y de MCV se produjeron en los pacientes con EAPe (85,6/1.000 y 33,6/1.000 pacientes-año, respectivamente), ante la afectación de más de un territorio vascular (79,1/1.000 y 27,4/1.000, respectivamente) y en aquellos diagnosticados de insuficiencia cardiaca (72,9/1.000 y 28,7/1.000, respectivamente). Hay que resaltar que la TI más alta de MCV se observó en los pacientes con ICFer (36,5/1.000). Las TI fueron inferiores en los sujetos con EACo (47,6/10.00 y 18,1/1.000 para mortalidad total y MCV, respectivamente).

En análisis univariante, las patologías cardiovasculares que más incrementaron el riesgo de mortalidad ([tabla 3](#)) fueron la insuficiencia cardiaca (HR: 4,4; p < 0,001) y la EAPe (HR: 2,6; p < 0,001). Es de destacar que los pacientes tra-

Tabla 2 Características de los pacientes en dependencia de la presencia inicial de ECV

Variables cuantitativas	Grupo total			No ECV			ECV			p
	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	
Edad (años)	1.246	67,35	9,92	507	65,41	10,18	739	68,69	9,51	< 0,001
Índice de Charlson (puntos)	1.246	1,95	1,01	507	1,55	0,82	739	2,23	1,03	< 0,001
PAS (mmHg)	1.243	134,59	19,37	506	138,43	19,57	737	131,95	18,8	< 0,001
PAD (mmHg)	1.246	75,42	11,4	506	77,72	11,78	737	73,84	10,88	< 0,001
IMC (kg/m ²)	1.231	30,3	5,29	504	30,97	5,58	727	29,84	5,03	< 0,001
Perímetro cintura (cm)	1.090	104,73	14,34	456	105,42	13,95	634	104,23	14,61	0,261
Valores FEVI basales (%)	1.174	54,74	13,68	451	61,14	9,64	723	50,74	14,3	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	952	982	2464	351	468	1268	601	1281	2904	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	1.229	14,04	1,78	497	14,2	1,7	732	13,93	1,83	0,024
TFG _e (ml/min/1,73 m ²)	1.237	73,43	22,88	505	79,75	22,45	732	69,08	22,15	< 0,001
EAU (mg/g de creatinina)	1.072	77,75	302,25	444	53,2	166,4	628	95,1	368,4	0,117
cLDL (mg/dl)	1.209	79,91	29,9	489	88,77	29,25	720	73,88	28,84	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	1.235	152,28	85,59	504	150,12	84,17	731	153,77	86,57	0,232
cHDL (mg/dl)	1.214	44,05	12,36	491	47,55	12,71	723	41,67	11,52	< 0,001
Colesterol no-HDL (mg/dl)	1.213	108,72	33,72	491	116,99	33,16	722	103,09	32,96	< 0,001
Glucemia basal (mg/dl)	1.239	141,18	46,39	503	141,33	46,42	736	141,07	46,4	0,933
Hb1Ac (%)	1.227	7,31	1,31	501	7,39	1,42	726	7,26	1,22	0,330
Duración de la diabetes (años)	1.240	14,22	11,41	505	13,83	9,59	735	14,49	12,52	0,516

Tabla 2 (continuación)

Variables cualitativas	Grupo total		No ECV		ECV		p
	n	%	n	%	n	%	
<i>Sexo (% mujer)</i>	394	31,62	217	42,8	177	23,95	< 0,001
<i>HbA1c < 7% (%)</i>	555	45,23	219	43,71	336	46,28	< 0,001
<i>PAS < 130 mmHg (%)</i>	476	38,29	153	30,24	323	43,83	< 0,001
<i>Colesterol no-HDL mg/dl (%)</i>							
< 85	299	24,65	77	15,68	222	30,75	< 0,001
85-99	251	20,69	93	18,94	158	21,88	
100-130	378	31,16	170	34,62	208	28,81	
>130	285	23,50	151	30,75	134	18,56	
<i>Fumador actual (%)</i>	127	10,19	56	11,05	71	9,61	< 0,001
<i>Estadio ERC (%)</i>							
Estadio 1 (≥ 90)	34	8,79	17	15,18	17	6,18	< 0,001
Estadio 2 (60-89)	103	26,61	40	35,71	63	22,91	
Estadio 3 (30-59)	221	57,11	50	44,64	171	62,18	
Estadio 4 (15-29)	25	6,46	5	4,46	20	7,27	
Estadio 5 (<15)	4	1,03	0	0	4	1,45	
<i>EAU (%)</i>							
EAU < 30	774	72,20	340	76,58	434	69,11	0,021
EAU = [30,300)	247	23,04	84	18,92	163	25,96	
EAU ≥ 300	51	4,76	20	4,50	31	4,94	
<i>Sulfonilurea (%)</i>	116	9,31	61	12,03	55	7,44	0,006
<i>Metformina (%)</i>	917	73,60	389	76,73	528	71,45	0,038
<i>i-SGLT2 (%)</i>	475	38,12	184	36,29	291	39,38	0,271
<i>AR-GLP1 (%)</i>	195	15,65	106	20,91	89	12,04	< 0,001
<i>i-DPP4 (%)</i>	422	33,87	165	32,54	257	34,78	0,413
<i>Pioglitazona (%)</i>	18	1,44	12	2,37	6	0,81	0,024
<i>Insulina (%)</i>	525	42,13	242	47,73	283	38,29	< 0,001
<i>Antag. mineralcorticoide (%)</i>	279	22,39	45	8,88	234	31,66	< 0,001
<i>IECA (%)</i>	415	33,31	139	27,42	276	37,35	< 0,001
<i>ARA2 (%)</i>	436	34,99	199	39,25	237	32,07	0,009
<i>Sacubitrilo/Valsartán (%)</i>	147	11,77	20	3,94	127	17,19	< 0,001
<i>Betabloqueantes (%)</i>	751	60,27	177	34,91	574	77,67	< 0,001
<i>Estatinas (%)</i>	1.049	84,19	382	75,35	667	90,26	< 0,001
<i>AntiPCSK9 (%)</i>	12	0,96	2	0,39	10	1,35	0,089
<i>Ezetimiba (%)</i>	219	17,58	54	10,65	165	22,33	< 0,001
<i>Antiagregantes (%)</i>	659	52,89	177	34,91	482	65,22	< 0,001

EAU: excreción de albúmina urinaria; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

tados con i-SGLT2 (HR: 0,47; $p < 0,001$) o con AR-GLP1 (HR: 0,18; $p < 0,001$) tenían menos riesgo de mortalidad. Respecto a MCV, el riesgo aumentó significativamente con la existencia de insuficiencia cardíaca (HR: 5,3; $p < 0,001$) y EAPe (HR: 2,8; $p = 0,003$), mientras que fue inferior en los tratados con i-SGLT2 (HR: 0,28; $p = 0,002$) o con AR-GLP1 (HR: 0,24; $p = 0,046$).

En el análisis multivariante del modelo final elegido para mortalidad total, con inclusión simultánea de todos los territorios vasculares afectados y ajustado para el resto de las variables asociadas con mortalidad, la única manifestación de ECV que permaneció estadísticamente significativa fue la insuficiencia cardíaca (HR: 1,63; IC 95%: 1,03-2,58; $p = 0,037$). Otros factores que aumentaron el riesgo de mortalidad fueron la edad (HR_{1año}: 1,07; IC 95%: 1,04-1,10; $p < 0,001$) y el índice de Charlson (HR_{1punto}: 1,77; IC 95%: 1,46-2,16); por el contrario, fueron factores asociados con

menor riesgo la TFGe (HR_{1ml/min}: 0,990; IC 95%: 0,980-0,999; $p = 0,003$) tener un diagnóstico de cáncer (HR: 0,52; IC 95%: 0,28-0,98; $p = 0,042$) y ser tratado con AR-GLP1 (HR: 0,29; IC 95%: 0,10-0,78; $p = 0,014$).

En el análisis multivariante del modelo final elegido para MCV, con inclusión simultánea de todos los territorios vasculares afectados y ajustado para el resto de las variables asociadas con MCV, la única manifestación de ECV que permaneció estadísticamente significativa fue también la insuficiencia cardíaca (HR: 3,41; IC 95%: 1,68-6,93; $p = 0,001$). Otro factor que incrementó el riesgo de MCV fue la edad (HR_{1año}: 1,04; IC 95%: 1,00-1,08; $p = 0,033$); por el contrario, fueron factores protectores la TFGe (HR_{1ml/min}: 0,98; IC 95%: 0,96-0,99; $p = 0,008$), y en el límite de la significación estadística el género femenino (HR: 0,50; IC 95%: 0,25-1,01; $p = 0,053$) y ser tratado con i-SGLT2 (HR: 0,44; IC 95%: 0,19-1,01; $p = 0,052$).

Tabla 3 Características iniciales de los pacientes en dependencia del pronóstico de mortalidad con análisis de Cox univariante para cada variable

Mortalidad total (n = 122)	No			Sí			p	Análisis Univariante			
Variables cuantitativas	n	Media	DE	n	Media	DE		HR	IC 95%	P	
Edad (años)	1.093	66,68	9,74	122	74,34	7,8	< 0,001	1,096	1,073	1,121	< 0,001
Índice de Charlson (puntos)	1.093	1,86	0,95	122	2,75	1,17	< 0,001	1,96	1,700	2,260	< 0,001
PAS (mmHg)	1.090	135,36	19,15	122	127,94	20,43	< 0,001	0,980	0,970	0,990	< 0,001
PAD (mmHg)	1.090	76,09	11,36	122	69,43	10,08	< 0,001	0,950	0,935	0,966	< 0,001
IMC (kg/m²)	1.081	30,37	5,24	119	28,87	5,12	0,003	0,947	0,911	0,984	0,005
Perímetro cintura sobre cresta iliaca (cm)	951	104,81	13,81	110	102,43	17,88	0,085	0,989	0,976	1,003	0,118
Valores FEV1 basales (%)	1.026	55,34	13,31	118	48,79	15,2	< 0,001	0,972	0,960	0,983	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	1.077	14,1	1,76	122	13,3	1,72	< 0,001	0,789	0,717	0,869	< 0,001
TFGe (ml/min/1,73 m²)	1.084	75,29	22,02	122	56,17	22,49	< 0,001	0,964	0,956	0,972	< 0,001
EAU (mg/g de creatinina)	940	64,59	235,1	103	174,68	624,2	< 0,001	1,001	1,000	1,001	< 0,001
cLDL (mg/dl)	1.060	80,02	29,9	117	75,76	27,37	0,205	0,996	0,989	1,002	0,186
Triglicéridos (mg/dl)	1.085	152,7	87,4	119	148,18	74,84	0,928	0,999	0,997	1,002	0,625
cHDL (mg/dl)	1.064	44,33	12,4	118	41,24	11,8	0,004	0,979	0,963	0,995	0,011
Colesterol no-HDL (total – HDL) (mg/dl)	1.063	108,9	33,72	118	103,22	31,25	0,105	0,995	0,990	1,001	0,107
Glucemia basal (mg/dl)	1.086	140,14	44,51	122	146,36	60,31	0,53	1,003	0,999	1,006	0,139
HbA1c (%)	1.077	7,29	1,3	118	7,36	1,28	0,444	1,042	0,913	1,189	0,544
Duración de la diabetes (años)	1.087	14,17	11,44	122	14,42	11,38	0,553	1,002	0,987	1,018	0,796
Mortalidad total (n = 122)	No		Sí		p	HR	IC 95%		p		
Variables cualitativas	n	%	n	%							
Sexo (% mujer)	349	31,93	35	28,69	0,465	0,893	0,603	1,322	0,572		
HTA (%)	884	80,88	106	86,89	0,105	1,484	0,877	2,510	0,141		
Dislipemia (%)	886	81,06	99	81,15	0,982	0,918	0,583	1,446	0,712		
Tabaquismo (% fumador actual)	108	9,88	13	10,66	0,643	1,124	0,614	2,055	0,705		
Cáncer (%)	77	7,04	17	13,93	0,007	1,983	1,187	3,312	0,009		
Hipoglucemias graves en último año (%)	23	2,1	3	2,46	0,797	1,325	0,421	4,168	0,631		
Retinopatía (%)	145	13,3	24	19,7	0,137	1,607	1,028	2,512	0,038		
i-SGLT2 (%)	435	39,8	28	22,95	< 0,001	0,473	0,310	0,722	0,001		
Ar-GLP1 (%)	185	16,93	4	3,28	< 0,001	0,177	0,065	0,479	0,001		
Insulina (%)	449	41,08	60	49,18	0,085	1,376	0,965	1,963	0,078		
Enfermedad cardiovascular (%)	626	57,38	97	79,51	< 0,001	2,688	1,732	4,174	< 0,001		
Insuficiencia cardiaca (%)	391	35,77	89	72,95	< 0,001	4,44	2,98	6,62	< 0,001		
Insuficiencia cardiaca (%). La categoría de referencia es ausencia de insuficiencia cardiaca											
FE deprimida (%)	173	15,89	39	31,97	< 0,001	4,332	2,723	6,892	< 0,001		
FE intermedia (%)	80	7,35	15	12,3		3,491	1,896	6,429	< 0,001		
FE preservada (%)	138	12,67	35	28,69		5,105	3,171	8,219	< 0,001		
Enfermedad arterial cerebrovascular (%)	82	7,51	18	14,75	0,006	2,057	1,247	3,394	0,005		
Enfermedad arterial periférica (%)	104	9,52	28	22,95	< 0,001	2,631	1,725	4,013	< 0,001		
Enfermedad arterial coronaria (%)	459	42,07	66	54,1	0,011	1,537	1,076	2,195	0,018		
Territorios vasculares afectados (%)											
0 territorios (%)	561	51,37	44	36,07	< 0,001		1 (Referencia)				
1 territorio (%)	425	38,92	52	42,62		1,471	0,984	2,199	0,060		
> 1 territorio (%)	106	9,71	26	21,31		2,909	1,791	4,726	< 0,001		
Fibrilación auricular (%)	217	19,89	53	43,44	< 0,001	2,809	1,963	4,019	< 0,001		
Estadio ERC (%)											
Estadio 1 (> = 90)	30	9,62	4	6,15	0,002		1 (Referencia)				
Estadio 2 (60-89)	94	30,13	7	10,77		0,547	0,160	1,868	0,336		
Estadio 3 (30-59)	169	54,17	44	67,69		1,690	0,607	4,704	0,315		
Estadio 4 (15-29)	17	5,45	8	12,31		2,951	0,888	9,808	0,077		
Estadio 5 (< 15)	2	0,64	2	3,08		5,298	0,968	28,992	0,055		
EAU (%)											
EAU < 30	687	73,09	68	66,02	0,067		1 (Referencia)				
EAU = [30,300)	215	22,87	26	25,24		1,244	0,791	1,956	0,344		
EAU > = 300	38	4,04	9	8,74		2,190	1,092	4,391	0,027		

Tabla 4 Características iniciales de los pacientes en dependencia de que falleciesen o no por causa cardiovascular con análisis de Cox univariante para cada variable

Mortalidad cardiovascular (n = 46)	No			Sí			p	Análisis univariante			
Variables cuantitativas	n	Media	DE	n	Media	DE		HR	IC 95%	p	
Edad (años)	1.169	67,22	9,81	46	73,3	8,63	<0,001	1,08	1,04	1,12	<0,001
Índice de Charlson (puntos)	1.169	1,93	1,00	46	2,63	1,12	0,021	1,81	1,43	2,29	<0,001
PAS (mmHg)	1.166	134,92	19,23	46	126,96	22,35	0,006	0,98	0,96	0,99	0,005
PAD (mmHg)	1.166	75,68	11,32	46	68,67	11,89	<0,001	0,94	0,92	0,97	<0,001
IMC (kg/m ²)	1.155	30,3	5,22	45	28,14	5,52	0,005	0,91	0,86	0,98	0,008
Perímetro cintura sobre cresta ilíaca (cm)	1.016	104,76	14,19	45	99,91	15,91	0,026	0,98	0,96	1,00	0,025
Valores FEVI basales (%)	1.099	55,04	13,47	45	45,33	14,95	<0,001	0,96	0,94	0,98	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	1.153	14,04	1,76	46	13,4	2,00	0,016	0,81	0,70	0,95	0,010
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	1.160	74,07	22,51	46	55,43	22,92	<0,001	0,96	0,95	0,98	<0,001
EAU (mg/g de creatinina)	1.003	74,37	299,4	40	102,97	272,1	0,15	1,00	1,00	1,00	0,470
cLDL (mg/dl)	1.132	79,78	29,64	45	74,97	30,52	0,151	0,99	0,98	1,01	0,316
Triglicéridos (mg/dl)	1.159	151,96	86,18	45	159,89	87,89	0,585	1,00	0,94	1,00	0,213
cHDL (mg/dl)	1.137	44,19	12,43	45	39,88	9,77	0,022	0,97	0,94	1,00	0,021
Colesterol no-HDL (mg/dl)	1.136	108,7	33,4	45	100,9	34,5	0,075	0,99	0,98	1,00	0,147
Glucemia basal (mg/dl)	1.162	139,97	45,37	46	161,09	64,11	0,002	1,01	1,00	1,01	0,001
HbA1c (%)	1.149	7,29	1,3	46	7,43	1,35	0,494	1,08	0,89	1,33	0,431
Duración de la diabetes (años)	1.163	14,25	11,37	46	12,96	13,05	0,161	0,99	0,96	1,02	0,462
Mortalidad cardiovascular (n = 46)	No		Sí		p		HR	IC 95%		p	
Variables cualitativas	n	%	n	%							
<i>Sexo (% mujer)</i>	374	31,99	10	21,74	0,142		0,62	0,31	1,24	0,178	
<i>HTA (%)</i>	949	81,18	41	89,13	0,173		1,84	0,73	4,65	0,200	
<i>Dislipemia (%)</i>	946	80,92	39	84,78	0,512		1,19	0,53	2,66	0,677	
<i>Tabaquismo (% fumador actual)</i>	114	9,75	7	15,22	0,633		1,68	0,71	3,98	0,238	
<i>Hipoglucemias graves (%)</i>	26	2,22	0	0	0,307		0,00	0,00	0,00	0,996	
<i>Retinopatía (%)</i>	160	13,7	9	19,6	0,718		1,59	0,77	3,30	0,212	
<i>i-SGLT2 (%)</i>	456	39,01	7	15,22	0,001		0,28	0,13	0,64	0,002	
<i>AR-GLP1 (%)</i>	187	16	2	4,35	0,033		0,24	0,06	0,97	0,046	
<i>Insulina (%)</i>	487	41,66	22	47,83	0,406		1,30	0,73	2,32	0,373	
<i>Enfermedad cardiovascular (%)</i>	683	58,53	40	86,96	<0,001		4,62	1,96	10,91	<0,001	
<i>Insuficiencia cardíaca (%)</i>	445	38,07	35	76,09	<0,001		5,26	2,67	10,37	<0,001	
<i>Insuficiencia cardíaca (%)</i>											
FE deprimida (%)	192	16,48	20	43,48	<0,001		6,71	3,21	14,03	<0,001	
FE intermedia (%)	88	7,55	7	15,22			4,92	1,91	12,69	0,001	
FE preservada (%)	165	14,16	8	17,39			3,50	1,41	8,71	0,007	
<i>Enfermedad arterial cerebrovascular (%)</i>	93	7,96	7	15,22	0,079		2,13	0,95	4,76	0,066	
<i>Enfermedad arterial periférica (%)</i>	121	10,36	11	23,91	0,004		2,77	1,41	5,47	0,003	
<i>Enfermedad arterial coronaria (%)</i>	500	42,84	25	54,35	0,122		1,55	0,87	2,78	0,136	
<i>Territorios vasculares afectados (%)</i>											
0 territorios (%)	591	50,6	14	30,43	0,016			1 (Referencia)			
1 territorio (%)	454	38,87	23	50			2,05	1,05	3,98	0,035	
> 1 territorio (%)	123	10,53	9	19,57			3,16	1,37	7,31	0,007	
<i>Fibrilación auricular (%)</i>	252	21,59	18	39,13	0,005		2,34	1,30	4,24	0,005	
<i>Estadio ERC (%)</i>											
Estadio 1 (>= 90)	33	9,27	1	4,76	0,005			1 (Referencia)			
Estadio 2 (60-89)	100	28,09	1	4,76			0,31	0,02	5,00	0,411	
Estadio 3 (30-59)	199	55,9	14	66,67			2,16	0,28	16,44	0,457	
Estadio 4 (15-29)	20	5,62	5	23,81			7,48	0,87	64,10	0,067	
Estadio 5 (< 15)	4	1,12	0	0			0,00	0,00	0,00	0,997	
<i>EAU (%)</i>											
EAU < 30	730	72,78	25	62,5	0,158			1 (Referencia)			
EAU = [30,300)	230	22,93	11	27,5			1,43	0,70	2,91	0,324	
EAU >= 300	43	4,29	4	10			2,61	0,91	7,51	0,075	

EAU: excreción de albúmina urinaria; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

Tabla 5 Tasas de incidencia (TI) por cada 1.000 pacientes año de mortalidad total y cardiovascular

		Muertes totales (n)	TI mortalidad	p (log rank test)	Muertes vasculares (n)	TI mortalidad cardiovascular	p
Cáncer	No	105	35,38	0,008	40	13,48	0,161
	Sí	17	71,03		6	25,07	
Enfermedad cardiovascular	No	25	18,98	< 0,001	6	4,56	< 0,001
	Sí	97	51,46		40	21,22	
Insuficiencia cardíaca según FE	No	33	16,61	Referencia	11	5,54	Referencia
	FE < 40%	39	71,17		20	36,50	
	FE ≥ 40%	50	74,33		15	22,30	
Insuficiencia cardíaca	No	33	16,61	< 0,001	11	5,54	< 0,001
	Sí	89	72,91		35	28,67	
Enfermedad arterial cerebrovascular	No	104	35,21	0,004	39	13,20	0,06
	Sí	18	71,64		7	27,86	
Enfermedad arterial periférica	No	94	32,67	< 0,001	35	12,16	0,002
	Sí	28	85,55		11	33,61	
Enfermedad arterial coronaria	No	56	30,82	0,017	21	11,56	0,133
	Sí	66	47,65		25	18,05	
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	No	44	27,45	0,002	14	8,73	0,008
	Sí	78	48,69		32	19,98	
Territorios vasculares afectados	0	44	27,45	Referencia	14	8,73	Referencia
	1	52	40,84		23	18,07	
	> 1	26	79,10		9	27,38	

Discusión

En nuestro estudio, mediante el seguimiento prospectivo durante 2,6 años de una cohorte de pacientes con DM2 reclutados en el medio hospitalario, y con una elevada prevalencia de ECV, hemos comprobado cómo las TI de mortalidad total y de MCV varían en dependencia del tipo de ECV inicial. Las TI más elevadas, y el mayor incremento de riesgo, se produjeron en pacientes con insuficiencia cardíaca, EAPe y ante la afectación aterosclerótica de más de un territorio vascular. En análisis ajustado para potenciales factores de confusión, la única ECV que incrementó el riesgo de forma estadísticamente significativa fue la insuficiencia cardíaca. Cabe resaltar que todas las TI de mortalidad, excepto las asociadas a EACo, fueron superiores a las de tener un diagnóstico de cáncer.

El riesgo de mortalidad total, y en concreto el de MCV, es variable en el paciente con DM, por lo que las guías de práctica clínica^{15,16} recomiendan realizar una estratificación cuidadosa del riesgo vascular en cada paciente, para fijar el tipo de tratamiento y la intensidad de los objetivos terapéuticos. Hay pocos datos en la literatura que comparen el riesgo de mortalidad de las distintas manifestaciones de ECV. En un estudio retrospectivo basado en bases de datos de atención primaria en el Reino Unido¹⁷ el riesgo de MCV fue mayor en los pacientes con múltiples comorbilidades cardiovasculares. En un estudio poblacional danés reciente¹⁸, con más de 150.000 personas con DM2 analizadas en un seguimiento de casi 10 años, el mayor riesgo de mortalidad estaba asociado al desarrollo de insuficiencia cardíaca (RR: 3), un riesgo intermedio estaba asociado a EAPe y EACe (RR: 2,3 y 2,2, respectivamente) y un riesgo más bajo aparecía ante la presencia de EACo (RR: 1,3); no obstante, no dispusieron de

información sobre otros factores de riesgo ni de la existencia de afectación microvascular. Estos datos son totalmente superponibles a los encontrados en nuestro estudio en el análisis univariante de mortalidad.

El reconocimiento de la insuficiencia cardíaca como una complicación asociada a la DM, debido al efecto perjudicial de la hiperglucemia y de la resistencia insulínica, se ha incrementado en los últimos años, y ha sido objeto de revisiones¹¹ y de documentos de consenso¹⁹. La DM2 puede favorecer el desarrollo tanto de ICFe (más frecuente en estadios iniciales de la enfermedad) como de ICFe (más frecuente en pacientes con EACo)¹¹. El riesgo de mortalidad parece ser más elevado en los pacientes con ICFe²⁰, proporcionalmente al grado de descenso de la FEVI. En nuestro estudio comprobamos que aunque las TI de mortalidad total eran similares, las de MCV eran superiores en los pacientes con insuficiencia cardíaca si la FEVI era < 40%.

La presencia de EAPe incrementa notablemente la probabilidad de presentar otras manifestaciones de ECVA, así como de insuficiencia cardíaca, por lo que puede considerarse un marcador de enfermedad polivascular²¹. Un amplio estudio epidemiológico comprobó la asociación de EAPe con otras formas de ECVA y con insuficiencia cardíaca, así como el aumento significativo del riesgo de MCV (HR: 1,86)²². Nuestro trabajo confirmó que los pacientes con EAPe tenían una elevada prevalencia de otras manifestaciones de ECVA, así como de insuficiencia cardíaca, lo que justificaba que desarrollasen las TI más elevadas de mortalidad total y una de las TI más elevadas de MCV, solo superadas por los pacientes con ICFe.

El mayor riesgo conferido por la presencia de insuficiencia cardíaca y EAPe viene asociado al hecho de que pueden ser en el momento actual las entidades iniciales más

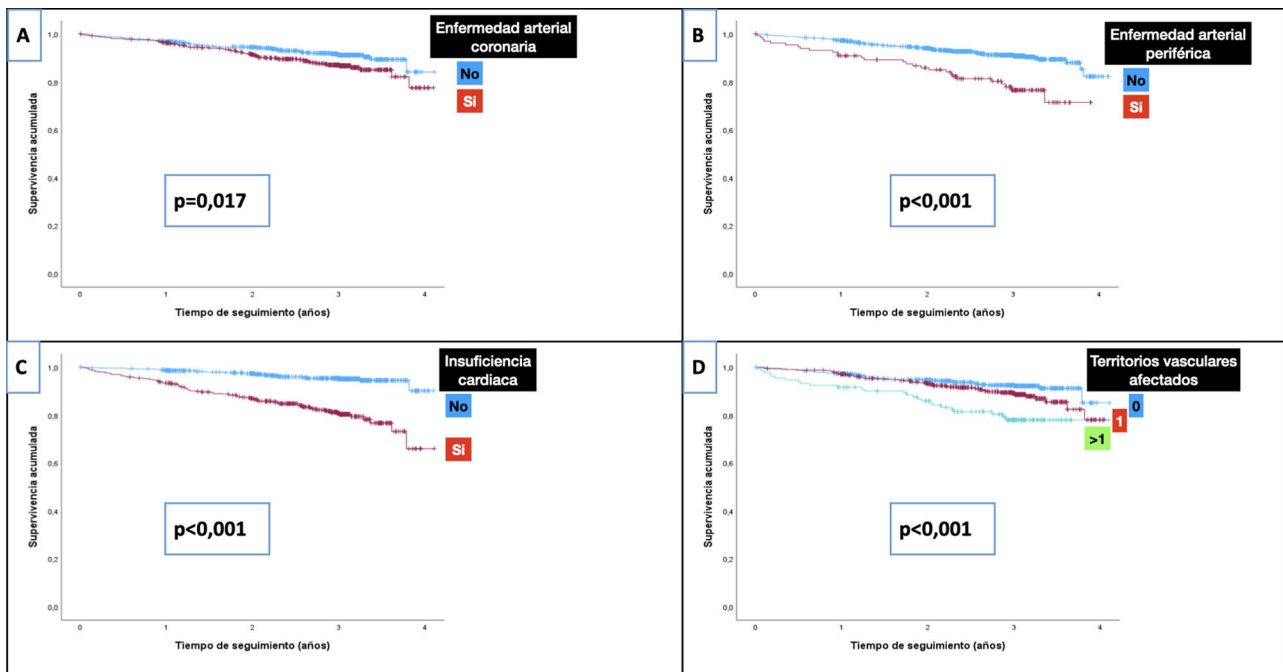


Figura 1 Curvas de supervivencia para mortalidad total en dependencia del tipo de ECV inicial.

frecuentes de ECV, además de ser la EAPe la enfermedad aterosclerótica más estrechamente asociada a la DM²³. De hecho, en las últimas décadas la forma de ECVA que mayor reducción ha experimentado en sus TI ha sido la EACO; esta reducción ha ido acompañada también de una disminución del número absoluto de casos, algo que no se ha conseguido ni para la EAPe ni para la EACe²⁴. Por ello las guías recientes recomiendan tener un alto índice de sospecha para realizar cribado de insuficiencia cardíaca^{16,25} y de EAPe¹⁶.

Los últimos datos epidemiológicos demuestran en nuestro país²⁶ una tendencia favorable de reducción de mortalidad en pacientes con DM2. La tendencia global hacia una reducción en las tasas de MCV puede deberse a mejores estrategias preventivas y terapéuticas^{8,27}. La demostración del beneficio específico de i-SGLT2 y AR-GLP1⁹ hace que sean unánimemente recomendados ante la presencia de ECV en los pacientes con DM2^{15,16}. En nuestro estudio, aunque no específicamente diseñado para ello, vimos cómo mejoraba el pronóstico de los pacientes tratados con estos grupos terapéuticos. Además, identificamos una oportunidad de mejora, ya que apenas el 39% de los pacientes con ECV eran tratados con un i-SGLT2 y el 12% con AR-GLP1. Estos resultados pueden servir para impulsar la utilización de fármacos cardioprotectores, con el objetivo de que ningún paciente que pueda beneficiarse de ellos sea privado de su prescripción²⁸. Hay que tener en cuenta, además, el beneficio aditivo de la utilización simultánea de varios grupos terapéuticos²⁹. Por otra parte, también constatamos en nuestro trabajo que era necesario intensificar el tratamiento hipolipemiante hasta alcanzar los objetivos marcados por las guías¹⁵.

El presente estudio tiene como ventaja el contar con una muestra de pacientes con DM2 con elevada prevalencia de ECV, reclutados en hospitales representativos de todo el territorio nacional. Se dispuso de datos epi-

demiológicos, clínicos y analíticos. Además, los pacientes habían sido evaluados conjuntamente en consultas de cardiología y endocrinología, por lo que se disponía de datos ecocardiográficos en casi el 90% de la cohorte. Por ello puede considerarse que las TI descritas en las distintas situaciones son exactas.

No obstante, hay limitaciones importantes que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, la muestra y el seguimiento fueron inferiores a los inicialmente proyectados, debido a las restricciones impuestas por la pandemia de COVID-19; por ello la potencia estadística puede ser limitada para la realización de modelos de regresión multivariable y análisis de subgrupos, y los resultados deben ser interpretados con precaución. A modo de ejemplo, el incremento de riesgo de mortalidad conferido por la presencia de cáncer en análisis univariante se revirtió en el análisis multivariante, lo que podría justificarse por la inclusión simultánea en los modelos del índice de Charlson y por el riesgo competitivo de la MCV. En segundo lugar, los pacientes fueron recogidos en medio hospitalario, por lo que las prevalencias de ECV no son representativas de la población total de pacientes con DM2. Finalmente, el tratamiento prescrito fue a discreción del médico responsable, por lo que los datos de eficacia respecto a reducción de riesgo de mortalidad de algunos fármacos pueden estar parcialmente sesgados (sesgo de indicación) y deben ser considerados como generadores de hipótesis y no definitivos.

En conclusión, el riesgo residual de mortalidad total y MCV de los pacientes con DM2 y ECV puede ser muy elevado. Esto es especialmente manifiesto en los sujetos con insuficiencia cardíaca, EAPe y ante la afectación aterosclerótica de múltiples territorios vasculares. La existencia de insuficiencia cardíaca triplica, de modo independiente, el riesgo de MCV, mientras que el incremento de riesgo asociado a la EAPe puede explicarse por su frecuente asociación

con insuficiencia cardíaca y afectación polivascular. Por ello consideramos que es necesario detectar en los pacientes con DM2 la presencia de estas patologías para optimizar el manejo de los factores de riesgo vascular y para ampliar la utilización de fármacos hipoglucemiantes con el potencial de mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado con la ayuda de una beca, concedida a la Sociedad Española de Diabetes y a la Sociedad Española de Cardiología, de Boehringer Ingelheim.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.endinu.2024.03.008](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.03.008).

Bibliografía

- Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829–41, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1008862>.
- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314:52–360, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.7008>.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Life expectancy associated with different ages at diagnosis of type2 diabetes in high-income countries: 23 million person-years of observation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11:731–42, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00223-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00223-1).
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1565–76, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806359>.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al., CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685–96, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5).
- Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59:2298–307, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376:1407–18, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>.
- Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2023;381:e074068, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-074068>.
- Mak KH, Vidal-Petiot E, Young R, Sorbets E, Greenlaw N, Ford I, et al., CLARIFY Investigators. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28:1795–806, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>.
- Pandey A, Khan MS, Patel KV, Bhatt DL, Verma S. Predicting and preventing heart failure in type2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11:607–24, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00128-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00128-6).
- Rodríguez-Valadez JM, Tahsin M, Fleischmann KE, Masharani U, Yeboah J, Park M, et al. Cardiovascular and renal benefits of novel diabetes drugs by baseline cardiovascular risk: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Care*. 2023;46:1300–10, <http://dx.doi.org/10.2337/dc22-0772>.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S13–27, <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S002>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al., Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.592>.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al., ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44:4043–140, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47 Suppl 1:S179–218, <http://dx.doi.org/10.2337/dc24-S010>.
- Coles B, Zaccardi F, Hvid C, Davies MJ, Khunti K. Cardiovascular events and mortality in people with type2 diabetes and multimorbidity: A real-world study of patients followed for up to 19 years. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:218–27, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14218>.
- Zareini B, Blanche P, D'Souza M, Elmegaard Malik M, Nørgaard CH, Selmer C, et al. Type2 diabetes mellitus and impact of heart failure on prognosis compared to other cardiovascular diseases: A nationwide study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e006260, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006260>.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type2 diabetes mellitus and heart failure: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853–72, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1170>.
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAG-GIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: An individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:1750–7, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr254>.
- Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis,

- Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Lower extremity peripheral artery disease: Contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e171–91, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001005>.
22. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015;351:h4865, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h4865>.
 23. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP. Type2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 19 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105–13, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
 24. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514–23, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310799>.
 25. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, et al. Heart failure: An underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022;45:1670–90, <http://dx.doi.org/10.2337/dci22-0014>.
 26. Ling S, Zaccardi F, Vlachos B, Li P, Real Gatiús J, Mata-Cases M, et al. All-cause and cardiorenal mortality in 6 million adults with and without type 2 diabetes: A comparative, trend analysis in Canada, Spain, and the UK. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25:132–43, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14856>.
 27. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: A review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3–16, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
 28. Nelson AJ, Pagidipati NJ, Aroda VR, Cavender MA, Green JB, Lopes RD, et al. Incorporating SGLT2i and GLP-1RA for cardiovascular and kidney disease risk reduction: Call for action to the cardiology community. *Circulation*. 2021;144:74–84, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053766>.
 29. Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnott C, et al. Estimated lifetime cardiovascular, kidney, and mortality benefits of combination treatment with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and nonsteroidal MRA compared with conventional care in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Circulation*. 2024;149:450–62, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067584>.