



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabaja de
fin de grao

Diagnóstico vascular de enfermidade arteriosclerótica subclínica en pacientes con Diabetes Mellitus sen eventos cardiovasculares previos

Diagnóstico vascular de enfermidade arteriosclerótica subclínica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin eventos cardiovasculares previos

Vascular diagnosis of subclinical atherosclerotic disease in patients with type 2 diabetes mellitus without previous cardiovascular events

Autora: María Mónico Martínez

Tutor: Roberto Peino García

Cotutor: Alfonso Soto González

Departamento: Endocrinología

Junio 2022

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. ¿QUÉ ES LA VELOCIDAD ONDA PULSO?.....	3
2.2. ¿CÓMO SE MIDE LA VELOCIDAD DE ONDA PULSO?	4
2.3. VALORES DE REFERENCIA DE LA VELOCIDAD ONDA PULSO	6
2.4. CORRELACIÓN DE LA RIGIDEZ ARTERIAL CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	6
2.5. VALOR PRONÓSTICO DE LA VELOCIDAD DE LA ONDA PULSO	8
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	9
4. OBJETIVOS	10
5. PACIENTES Y MÉTODOS	10
5.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN	10
5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
6. RESULTADOS	12
6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	12
6.1.1. ANÁLISIS DE EDAD, SEXO Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DM2.....	12
6.1.2. ANÁLISIS DEL PERFIL LIPÍDICO: IMC, LDL, HDL Y TRIGLICÉRIDOS.....	13
6.1.3. ANÁLISIS DEL CONTROL GLUCÉMICO: Hb1Ac.....	14
6.1.4. ANÁLISIS DE LA TENSIÓN ARTERIAL	15
6.1.5. ANÁLISIS FUNCIÓN RENAL: FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO.....	17
6.1.6. NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	18
6.1.7. VELOCIDAD DE LA ONDA DE PULSO	19
6.2. CORRELACIONES	20
7. DISCUSIÓN	21
8. CONCLUSIONES	26
9. BIBLIOGRAFÍA	27
10. ANEXO	27

1. Resumen

Es previsible que el impacto sociosanitario de la diabetes mellitus aumente de forma exponencial en la próxima década, tanto por un incremento en su prevalencia como por el tratamiento de las lesiones de órgano diana que acarrea. La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía, que es la causa principal de muerte, y de accidente cerebrovascular. Además, muchos pacientes con diabetes de tipo 2 presentan factores de riesgo coexistentes, tales como tensión arterial alta y dislipemia, lo cual aumenta aún más el riesgo cardiovascular. La diabetes también está asociada con complicaciones a largo plazo que afectan a casi todos los órganos, entre las que se encuentran la cardiopatía y la enfermedad vascular, la insuficiencia renal, el accidente cerebrovascular, la ceguera, el daño neurológico y las amputaciones.

Las complicaciones vasculares son las más frecuentes e importantes, por lo que se necesitan imperiosamente herramientas de predicción personalizada del riesgo cardiovascular, de forma precoz en fase subclínica, para establecer estrategias individuales de manejo y prevención de eventos, ganando así en salud, calidad de vida y reduciendo costes.

El presente trabajo de fin de grado (TFG), se centrará en la realización de un estudio para valorar el diagnóstico vascular de la enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) sin eventos cardiovasculares previos. Para ello se utilizarán datos procedentes de un estudio prospectivo, de casos y controles anidados, no intervencionista realizado por los servicios de endocrinología, digestivo y vascular de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña durante los años 2017 y 2018 y cuyo diseño fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del Complejo Hospitalario.

En este TFG se analizarán los datos disponibles de la exploración vascular con el objetivo de investigar el valor predictivo temprano del riesgo cardiovascular midiendo la velocidad de la onda de pulso carótida-femoral y así poder posteriormente tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica compararlos con los resultados de los datos publicados.

2. Introducción

2.1. ¿Qué es la velocidad onda pulso?

La velocidad de la onda de pulso (VOP) es un biomarcador cardiovascular que puede mejorar la sensibilidad para predecir el riesgo cardiovascular

individual de los pacientes. Es considerado un biomarcador ya que puede medirse objetivamente y sirve como indicador de un proceso biológico, pues la medición de la VOP es el gold standard para determinar la rigidez de las grandes arterias en la práctica diaria (1).

En nuestro medio para calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes utilizamos escalas como el Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE). Esta herramienta nos permite estratificar a los pacientes en base a factores de riesgo como edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total. El riesgo cardiovascular global obtenido de esta manera marca las acciones preventivas y los objetivos de control de algunos de los factores modificables en ella incluidos. Sin embargo, existe un considerable desajuste entre las predicciones obtenidas por estas herramientas y las tasas de eventos cardiovasculares reales. Especialmente, una de sus limitaciones es que son imprecisas para la evaluación del riesgo individual y de grupos de especial riesgo. Entre estos grupos destacan las personas con diabetes, para las cuales las principales sociedades científicas (American Diabetes Association [ADA] y European Association for the Study of Diabetes [EASD]) establecen un riesgo a priori alto o muy alto de enfermedad cardiovascular (2).

Por lo tanto, teniendo en cuenta que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con diabetes y la que más costes directos e indirectos genera, existe la necesidad de encontrar herramientas que ayuden a reclasificar el riesgo en estos sujetos para establecer estrategias individuales de manejo y prevención de eventos.

2.2. ¿Cómo se mide la velocidad de onda pulso?

En la medición de la rigidez arterial existen básicamente tres métodos de estudio según la técnica y territorio arterial explorado: el índice vascular corazón-tobillo (ICT), la velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo (VOPbt) y la velocidad de la onda de pulso carótido-femoral (VOPcf).

El Framingham Heart Study demostró que el valor predictivo de la rigidez aórtica en términos de riesgo cardiovascular, medida como la velocidad de onda de pulso entre la arteria carótida y la arteria femoral (VOPcf) es superior al de la rigidez braqui-radial, siendo por tanto la VOPcf considerada como el gold standard para la valoración de la rigidez aórtica (3). Además de ser el método con la evidencia epidemiológica más robusta, la tonometría simultánea carótido-femoral es el método más utilizado y aceptado para medir la VOP al tratarse de un método simple, que requiere poca experiencia técnica para su realización, no invasivo y reproducible. Existen en la actualidad

diversos dispositivos que pueden medir la VOP por tonometría o por oscilometría, todos de simple manipulación y entrenamiento para los operadores (4).

Para realizar la medición deben colocarse, con el paciente en decúbito dorsal, dos tonómetros que registran el paso de la onda de pulso a nivel de la arteria femoral común y de la arteria carótida primitiva homolateral. Así, se obtiene un registro simultáneo de la onda del pulso durante varios ciclos cardiacos, en las arterias carótida y femoral preferiblemente derechas. El registro debe durar al menos un ciclo respiratorio (4).

El tiempo se mide utilizando el método “foot-to-foot” que consiste en medir el tiempo de transición (time delay, Dt) entre los pies de las dos ondas (parte de la onda que coincide con el final de la diástole) (1,3). Por otra parte, la distancia (D) recorrida por la onda de pulso se obtiene con una cinta métrica como la distancia sobre la piel que hay entre los dos puntos de registro. En la práctica diaria utilizamos el 80% de la medida directa porque se ha demostrado que es una estimación más precisa, menos influenciable por la posible obesidad abdominal o pechos de los pacientes además de ser una corrección fácil de aplicar (3). Así, conociendo el tiempo de transmisión de las ondas y midiendo la distancia se calcula la velocidad onda pulso como: $VOP = D/Dt$ (m/s) (1). Se deben tomar al menos dos mediciones y en caso de que los resultados difieran en más de 0.5m/s, debe tomarse una tercera medida y registrar la media (4).

La prueba tiene limitaciones importantes: la VOP es diferente a lo largo del día, con variaciones semejantes a las de la tensión arterial; existe en ocasiones un efecto de «bata blanca»; muchos fármacos, especialmente antihipertensivos, pueden modificar sus resultados; requiere una exposición de la zona inguinal; y, en ocasiones, la medición de la distancia hasta la arteria femoral no es sencilla si existe obesidad abdominal. A pesar de estas limitaciones, es una prueba inocua, barata, reproducible y técnicamente sencilla de realizar (5).

Para maximizar la certeza y asegurar la reproducibilidad de la VOP fueron consensuadas ciertas recomendaciones: la técnica se realiza con el paciente en decúbito, en una habitación tranquila, habiendo estado el paciente al menos 10 minutos en reposo. Las medidas seriadas deben realizarse a la misma hora por las variaciones diurnas. El paciente debe estar en ayunas durante al menos tres horas antes de la prueba y no debe fumar en las horas previas ni tomar café. Además, no debe hablar ni dormir durante la medición (4).

Es importante tener en cuenta que la prueba no debe realizarse por su escaso valor en pacientes con arritmias, estenosis carotídea severa, síndrome del seno carotídeo o en situaciones clínicamente inestables (4).

2.3. Valores de referencia de la velocidad onda pulso.

El punto de corte establecido internacionalmente para discriminar entre una elasticidad aórtica normal y rigidez aórtica es $VOP > 10 \text{ m/s}$ (4,6). Aunque la relación entre la rigidez aórtica y los episodios clínicos es continua, se propone un umbral de 10 m/s como estimación conservadora de la presencia de alteraciones significativas de la función aórtica.

Hay que tener en cuenta que la VOP no es un valor estático, sino que debe correlacionarse con la edad y el nivel de presión arterial en el momento del estudio. Los valores normales y de referencia de la VOP según edad y presión arterial para la población europea fueron publicados en 2010 (7). Desde entonces se ha normalizado el valor esperado de VOP en diferentes poblaciones. En 2018 se realiza el primer estudio donde se presentan valores normales y de referencia de la velocidad de la onda de pulso para personas mayores en España. Este estudio concluye que la mediana de VOP para los mayores de 65 años (10.1 m/s en población normal) fue similar a la de la base de datos internacional (mediana, 10.2 m/s). A pesar de que se encontraron algunas diferencias de los parámetros entre la población normal y la de referencia estadísticamente significativas, en general son pequeñas y no necesariamente de trascendencia clínica. La principal limitación de este estudio está en que no se utilizó el método de referencia establecido para estimar la VOP, se utilizaron métodos oscilométricos en lugar de los basados en tonometría (8).

El umbral de la VOP se determinó como 10 m/s para identificar a personas con VOP anormal y que podrían justificar un seguimiento más intensivo. Sin embargo, en las directrices europeas de 2016 sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica, se utilizó el umbral de 12 m/s como una estimación de alteraciones significativas de la función aórtica en pacientes hipertensos de mediana edad (9).

2.4. Correlación de la rigidez arterial con el riesgo cardiovascular.

La VOP es el patrón oro para determinar la rigidez arterial. Fisiopatológicamente entendemos que la onda de pulso viajará más rápido en

un tubo rígido. Es decir, a menor compliance, la velocidad de la onda del pulso aumenta (1).

El aumento en la VOP es característico de la arteriosclerosis ya que los depósitos lipídicos y la reacción inflamatoria vascular posterior alteran las propiedades mecánicas de la pared (5). Sin embargo, los parámetros a tener en cuenta para valorar el grado de rigidez arterial son esencialmente la edad y la tensión arterial (7).

La edad y el aumento de la presión arterial son los principales parámetros biológicos que modifican la VOP y lo hacen de la siguiente manera: las pulsaciones repetidas sobre la pared vascular generan fatiga y fracturan la elastina de las arterias centrales, haciendo predominar la composición colágena de la pared, perdiendo así la función de amortiguación. Otros muchos factores son predictores de mayor VOP como el género, la obesidad central, la frecuencia cardíaca y los niveles de HDL, triglicéridos, apolipoproteína B, adiponectina, proteína C reactiva, antagonista del receptor de interleuquina 1 y fibrinógeno. De entre todos ellos, el principal predictor de mayor VOP es el perímetro de cintura en los hombres y los triglicéridos y la adiponectina en la mujer (10).

Una pared elástica permite amortiguar el impulso sistólico, mantener baja la presión del pulso y asegurar la perfusión periférica de los pequeños vasos de forma continua. Por el contrario, una VOP elevada refleja una reducción en la elasticidad por afectación de la capa media arterial, especialmente evidente para las arterias de tipo elástico, como la aorta, y en menor medida para las arterias musculares con una estructura histológica diferente (5).

A su vez, se describen varios mecanismos fisiopatológicos que conectan el incremento de la VOP con el exceso de muerte cardiovascular. La pérdida de elasticidad aórtica condiciona la llegada precoz de las ondas reflejadas en sístole con la consiguiente sobrecarga ventricular, caída de la fracción de eyección e incremento del consumo miocárdico de oxígeno. En otras palabras, el aumento de la rigidez arterial puede contribuir al desarrollo y el empeoramiento de la hipertensión, la disfunción e hipertrofia ventricular izquierda y la disminución en la perfusión miocárdica (3). De esta manera, el aumento de la VOP tiene una sólida base fisiopatológica que la unen con los mecanismos de arteriosclerosis, aterosclerosis, función cardíaca, y flujo sanguíneo coronario (11).

En relación a los pacientes con diabetes, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte y discapacidad. Sin embargo, todavía no existe una explicación completa acerca del aumento de riesgo cardiovascular en los

mismos. El daño cardiovascular en personas con intolerancia a la glucosa es un proceso progresivo, caracterizado por la disfunción endotelial temprana y la inflamación vascular que llevan al reclutamiento de monocitos, formación de células espumosas y desarrollo de estrías grasas en las paredes vasculares que con el paso de los años evolucionan a placas de aterosclerosis que en un contexto inflamatorio se vuelven inestables. Así, las placas de ateroma de un paciente con diabetes son más lipídicas y trombogénicas en comparación con las de una persona sin diabetes. Cabe destacar que, el riesgo cardiovascular de estos pacientes no se elimina con el intenso control de la glucemia. La evidencia sugiere que la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) inducida por la hiperglucemia producen cambios epigenéticos que podrían explicar las complicaciones micro y macrovasculares en estos pacientes a pesar del control intenso de la glucemia (12).

Múltiples procesos asociados a la diabetes participan en el daño al sistema vascular como son la resistencia insulina, la dislipemia, la inflamación, la producción de ROS, la disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad y la calcificación vascular (13). Sin embargo, el aumento de la rigidez arterial ha sido asociado tanto con la diabetes de tipo 1 como con la de tipo 2 con independencia de dichos factores. Es decir, la rigidez arterial podría contribuir al desarrollo de aterosclerosis acelerada en la diabetes y podría ser un factor contribuyente en la alta morbimortalidad, pues se ha probado que la rigidez aórtica, medida por la VOP aórtica, es un factor pronóstico independiente de mortalidad en pacientes diabéticos. En estos pacientes, cada aumento de 1 m/s tiene un 8% de aumento del riesgo de mortalidad (14).

2.5. Valor pronóstico de la velocidad de la onda pulso

Diferentes estudios han evidenciado que la VOP tiene un alto valor predictivo de mortalidad total y cardiovascular en población de medio y alto riesgo, independiente de los factores de riesgo clásicos (5). De hecho, se considera que el valor predictivo del riesgo CV medido por la VOP carótida-femoral es mayor que el valor de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, tanto para eventos fatales como no fatales. Esto se debe a que el valor de la VOP es un dato objetivo que refleja rigidez arterial, es decir, un punto intermedio entre la exposición a los factores y el daño real establecido sobre la pared aórtica; daño producido tanto por los factores de riesgo conocidos, así como por factores todavía desconocidos, todo ello en un contexto de predisposición genética individual. En cambio, variables como las cifras de tensión arterial

periférica, la glucemia o el perfil lipídico, tienen valores que fluctúan considerablemente a lo largo del tiempo. Estos valores registrados en el momento de la evaluación pueden no representar los valores reales que están dañando la pared arterial, mientras que la medición de la rigidez muestra si los factores de daño arterial se han traducido en riesgo real (11). Por lo tanto, la alteración en la medición de la VOP refleja, de manera temprana, los cambios en la función del sistema vascular antes de que la enfermedad establecida se manifieste (1) y constituye un predictor de mortalidad tardía en pacientes con intolerancia a la glucosa, con o sin diabetes tipo 2 (13).

El aumento de la rigidez medido a través de la VOP en un trayecto arterial está reconocido como marcador de daño asintomático de órgano diana y predice la morbimortalidad cardiovascular de forma independiente a la clasificación SCORE (6). Las Guías clínicas de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología de 2013 (6) y los documentos de consenso de expertos (3,4) recomiendan el uso de la VOP con un nivel de evidencia B, clase IIa en pacientes hipertensos para la detección de rigidez arterial en los grandes vasos.

En las Guías Europeas para la Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la práctica clínica de 2016 la VOP aparece reconocida como un biomarcador útil para mejorar la predicción del riesgo CV, sobre todo para pacientes cerca de los umbrales de decisión. Sin embargo, no se recomienda su uso sistemático en la población general para mejorar la evaluación del riesgo (9).

3. Justificación del estudio

La evolución de una enfermedad se puede clasificar en subclínica y clínica como dos fases claramente diferenciadas. El ámbito subclínico hace referencia a la etiología de la enfermedad, las causas que la generan y que hacen que progrese, para posteriormente pasar al ámbito clínico en el cual la enfermedad se hace patente. La medicina moderna debe estar atenta a todos los signos que manifiestan la existencia subclínica de cualquier enfermedad para poder analizar su evolución y abordar la situación de cada enfermo desde una perspectiva preventiva, actuando en los estadios iniciales de la enfermedad para poder así cambiar su curso.

Las enfermedades cardiovasculares se caracterizan por abarcar un largo período de tiempo en el que se mantienen silentes. Este hecho junto con la prevalencia e impacto que tienen estas enfermedades en nuestra población objetivo y teniendo en cuenta que no disponemos de herramientas eficientes de detección precoz, justifican este proyecto cuyo objetivo es investigar sobre

la utilidad de la VOP como marcador de enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin eventos cardiovasculares previos.

4. Objetivos

Los objetivos establecidos de este TFG son los siguientes:

1. Realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible sobre el valor de la VOP como herramienta de detección precoz de enfermedad aterosclerótica subclínica, especialmente en el paciente diabético tipo 2 sin eventos cardiovasculares previos.
2. Realizar un análisis descriptivo utilizando datos reales del Proyecto Evocad realizado durante los años 2017 y 2018 en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña con pacientes diabéticos tipo 2 que no habían sufrido previamente ningún evento cardiovascular.
3. Evaluar la asociación de algunas variables de interés, para esclarecer las correlaciones existentes que permitan extraer conclusiones relevantes orientadas al estudio subclínico de las enfermedades arterioscleróticas en relación con la VOP y comparar los resultados con la literatura científica publicada hasta el momento.

5. Pacientes y métodos

5.1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realiza una búsqueda bibliográfica en bases de datos de carácter online como Pubmed, Google Scholar, Medline y Science Direct.

Para la búsqueda se seleccionan revisiones y estudios relativos a humanos independientemente de su edad y sexo publicados después del año 2000 y preferiblemente de acceso gratuito y sin filtros de idioma.

Los términos de búsqueda incluían velocidad de onda de pulso, rigidez arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Con estos filtros se comienza la búsqueda por lo más general “velocidad onda pulso” donde se obtienen aproximadamente 2320 resultados, de los cuales 1570 corresponden con “velocidad onda pulso AND enfermedad vascular” y 242 con “velocidad onda pulso AND diabetes mellitus”. Con la búsqueda “diabetes mellitus AND rigidez arterial” obtenemos 419 resultados.

Tras un breve análisis algunos se descartan por no tratar sobre la onda pulso o por no mencionar su relación con la diabetes. A su vez, se obtiene gracias a ellos alguna fuente bibliográfica no localizada con anterioridad. Se obtienen finalmente 29 artículos.

5.2. Análisis estadístico

Este TFG utiliza datos reales de un estudio realizado durante los años 2017 y 2018 en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, denominado Proyecto Evocad. Se trató de un estudio prospectivo, de casos y controles anidado no intervencionista realizado por los servicios de endocrinología, digestivo y vascular de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña y cuyo diseño fue presentado y aprobado por el Comité de Ética del Complejo Hospitalario. El proyecto contaba con una muestra de 400 pacientes diabéticos tipo 2 preseleccionados, teniendo como criterio de inclusión principal el no haber sufrido previamente ningún evento cardiovascular.

La información contenida en el Proyecto Evocad y recogida en la aplicación Simón alojada en el sistema informático del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña constituyó la fuente para el análisis del trabajo. Lógicamente muchos de los datos recogidos en el proyecto Evocad no serán empleados en el ámbito del presente documento, sino que sólo se utilizarán aquellos necesarios para alcanzar los objetivos establecidos en el apartado correspondiente y extraer las conclusiones pertinentes. De este modo, se realiza un análisis incluyendo las variables edad, sexo, tiempo de evolución, índice de masa corporal (IMC), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, tensión arterial, hemoglobina glicosilada, filtrado glomerular estimado (FGe) y velocidad onda pulso (VOP).

Se procede en primer lugar a la realización de un análisis descriptivo de variables clínicas y analíticas relacionadas con la DM que permita el estudio de la tipología del paciente diabético tipo 2 del Área de A Coruña participante en el estudio. Para ello se emplearon medidas de resumen de la estadística descriptiva utilizando el programa Excel.

Posteriormente, los datos recogidos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS para Windows con el fin de evaluar la asociación de algunas variables de interés. Se calculó la correlación Rho de Spearman porque las variables no corresponden a una distribución normal. Consideramos significativa una diferencia en caso de que la probabilidad asociada al test fuese menor de 0.05 ($p < 0.05$).

6. Resultados

6.1. Análisis descriptivo

6.1.1. Análisis de edad, sexo y tiempo de evolución de la DM2

Un total de 400 pacientes participaron en la recogida de datos, de los cuales 177 eran hombres y 223 mujeres. Por lo tanto, nuestra muestra la conforman porcentualmente un 44.25% de hombres y un 55.75% de mujeres (figura 1, anexo).

La media de edad global para estos pacientes fue de 65.51 años con una desviación típica de 7.71 años, siendo la edad mínima de 37 años, la mediana de 67 años y la máxima de 83 años. Cuando desglosamos por sexos apreciamos que la media de edad para los hombres es de 64.81 años mientras que la media de mujeres muestra un resultado de 66.07 años (figura 2, anexo).

Si dividimos la muestra según edad y sexo observamos que, entre los 177 hombres, 107 pertenecen al grupo de 64 años o más, mientras que entre las 223 mujeres son 141 las pertenecientes a este grupo de edad (figura 3).

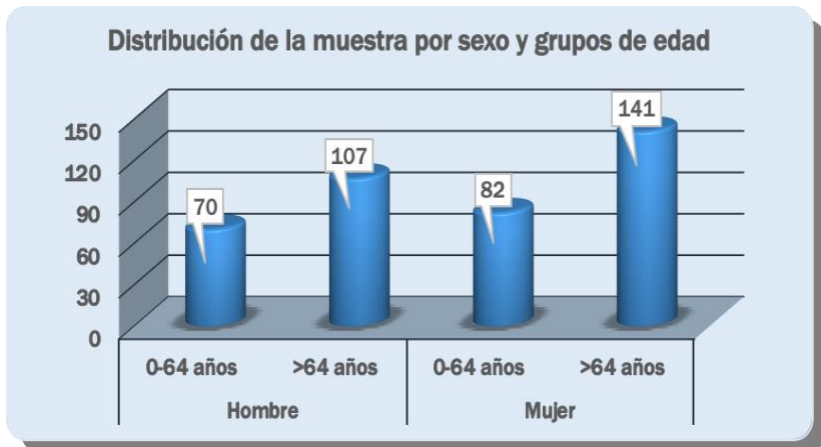


Figura 3. Distribución de la muestra por sexo y grupos de edad. Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos Evocad.

Podemos decir, por lo tanto, que más del 60% de la población que participó en el proyecto Evocad tenía 64 o más años en el momento de la recogida de datos. En concreto un 60.45% de los hombres y un 63.23% de las mujeres eran mayores de 64 años (figura 4, anexo).

En cuanto al tiempo de evolución global de diabetes en la muestra, la media fue de 12.9 años, con una mediana de 10 años, siendo los valores mínimo y máximo 8.72 y 40 años respectivamente. No se aprecian diferencias significativas en la edad de debut entre hombres y mujeres, situándose la misma en torno a los 52-53 años. Por otro lado, como cabía esperar, los datos de tiempo de evolución media en los grupos menores de 64 años rondan los 11.8 años, mientras que en el grupo de mayores de 64 años estamos hablando de 13.5 años desde el debut de la enfermedad. (figura 5, anexo).

6.1.2. Análisis del perfil lipídico: IMC, LDL, HDL y triglicéridos.

El índice de masa corporal (IMC), medido como peso (en kg) dividido por el cuadrado de la altura (en m²), fue de media 31.9 ± 5.47 kg/m². Siendo de 30.90 kg/m² para los hombres y 32.70 kg/m² para las mujeres (figura 6, anexo).

Los valores usados para catalogar a los pacientes fueron: bajo peso si $IMC < 18.5$ kg/m²; peso saludable para valores entre 18.5 y 24.9 kg/m²; sobrepeso para IMC entre 25.0 y 29.9 kg/m²; obesidad grado 1 para IMC entre 30 y 34.9 kg/m² y obesidad grado 2 para IMC mayor de 35 kg/m² (15).

Las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), señalan como valor óptimo un IMC entre 20 y 25 kg/m², pues la evidencia científica demuestra que para estas cifras la mortalidad es más baja, tanto la mortalidad de causa cardiovascular como de otras causas. Una reducción de peso mayor no ha demostrado asociarse a un beneficio mayor (16).

De media los participantes de nuestro estudio presentan un IMC mayor de 30 kg/m², es decir, obesidad tipo I y, por tanto, un factor de riesgo cardiovascular importante.

Respecto a los valores de LDL recogidos en este conjunto de pacientes, obtenemos una media global de 100.35 ± 28.78 mg/dl y separado por sexos, una media de 96.65 mg/dl en varones y 103.29 mg/dl en mujeres (figura 7, anexo).

En el año 2021 se actualizaron las guías europeas de prevención de riesgo cardiovascular y se establecieron nuevos límites de control con respecto a los niveles de LDL en pacientes diabéticos tipo 2. Estas guías recomiendan una intensificación gradual del tratamiento para personas aparentemente sanas con DM establecida, teniendo en cuenta los beneficios del tratamiento, la modificación de riesgo, las comorbilidades y preferencias del paciente (16).

Pertencen al grupo de alto riesgo cardiovascular los pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida ni evidencia de daño severo

en órganos diana. Para estos pacientes se recomienda, con un nivel de evidencia 1A, objetivos terapéuticos de reducción del 50% del LDL y valores inferiores a 70 mg/dl. Por otro lado, diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida o daño orgánico severo son pacientes de muy alto riesgo, que se beneficiarán de una reducción mayor o igual del 50% de sus niveles de LDL y valores inferiores a 55 mg/dl con un nivel de evidencia 1A (16).

A pesar de que en este descriptivo no se han clasificado a los participantes en niveles de riesgo cardiovascular podemos asumir que, según los criterios aceptados a día de hoy, el conjunto de pacientes de nuestra muestra tendría unos niveles superiores a los valores óptimos de control establecidos para pacientes con DM2, puesto que de media su LDL es de 100.35 mg/dl, cuando debería ser como mucho inferior a 70 mg/dl. Cabe destacar que la recogida de datos fue realizada en el 2017 y los objetivos de control eran otros.

En lo referente a los niveles de HDL, los objetivos generales establecidos son valores por encima de 40 mg/dl en hombres, y mayores de 50 mg/dl en mujeres (16). Los resultados obtenidos en nuestra muestra rondan los valores de referencia, con una media global de 43.97 mg/dl, una media en los hombres de 39.42 mg/dl y de 47.65 mg/dl en las mujeres. (figura 8, anexo).

Al estudiar los niveles de triglicéridos obtenemos una media global de 147.14 mg/dl. El límite establecido a día de hoy para las cifras de triglicéridos es de menos de 150 mg/dl (16), estando la media de resultados en ambos grupos por debajo del mismo (figura 9, anexo).

6.1.3. Análisis del control glucémico: Hb1Ac.

Para valorar el control glucémico en la muestra se evalúan las medidas de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac). El objetivo de Hb1Ac recomendado para la reducción de riesgo cardiovascular y complicaciones de la diabetes es de menos del 7% para la mayoría de los adultos con diabetes, tanto tipo 1 como tipo 2. Para pacientes con una larga evolución de la enfermedad, añosos o frágiles deben considerarse objetivos más laxos (16).

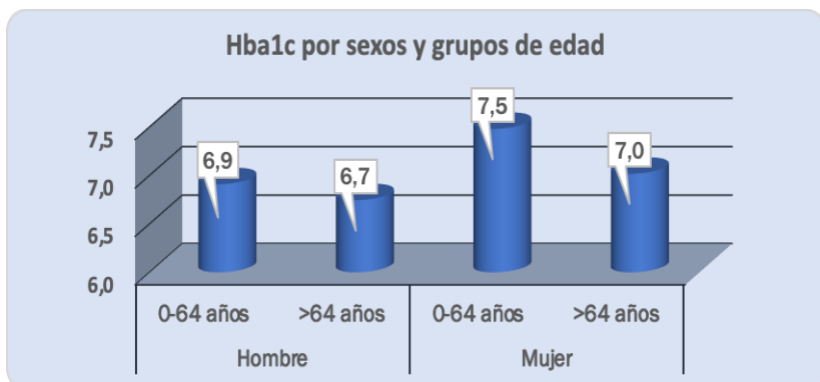


Figura 10. Valor de Hba1c por sexos y grupos de edad. Fuente. - *Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

Los datos obtenidos se encuentran en el entorno a 6.9% para varones menores de 64 años y 6.7% para mayores de 64 años, mientras que para las mujeres los valores serían 7.5 y 7 % respectivamente (figura 10). La media global de la Hb1Ac sería de $7.0 \pm 1.1\%$.

A la luz de los resultados podemos concluir que en la muestra las mujeres menores de 64 años conforman el grupo peor controlado, aunque es relevante señalar que en el presente análisis no se tiene en cuenta la medicación concomitante de los pacientes.

6.1.4. Análisis de la tensión arterial

A efectos de clasificar a los pacientes, consideramos que con una tensión arterial sistólica inferior a 80 mmHg o una diastólica inferior a 60 mmHg existe hipotensión, mientras que con presión sistólica entre 80 y 119 mmHg o la diastólica entre 60 y 79 mmHg se considera normal. Los intervalos de prehipertensión comprenden una presión sistólica entre 120 y 139 mmHg o una presión diastólica entre 80 y 89 mmHg. La hipertensión arterial grado 1 afecta a aquellos pacientes con una presión arterial sistólica entre 140 y 159 mmHg o una presión arterial diastólica entre 90 y 99 mmHg. La hipertensión arterial grado 2, la sufren aquellos pacientes con presión arterial sistólica mayor de 160 mmHg o una presión arterial diastólica mayor de 100 mmHg (16).

Al estudiar cómo el espectro de pacientes participantes en el proyecto Evocad se distribuyen por las distintas categorías de tensión arterial obtenemos la figura 11.

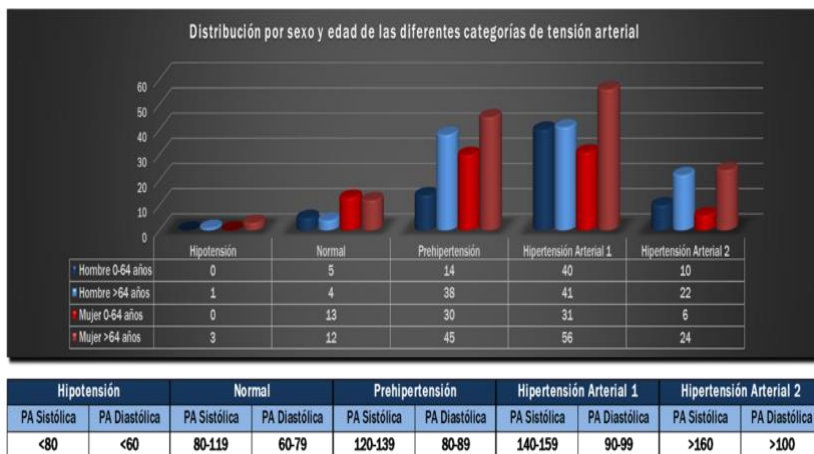


Figura 11. Distribución por sexo y edad de las diferentes categorías de tensión arterial. Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad

En cifras totales, encontramos 4 pacientes hipotensos, 34 normotensos, 127 en prehipertensión, 168 con hipertensión grado 1 y 62 con hipertensión grado 2 (Figura 11). De entre estos resultados cabe destacar que sólo 34 de los 400 pacientes son normotensos, mientras que la mayoría de pacientes se acumulan en torno a prehipertensión e hipertensión arterial tipo 1. También hay que mencionar que el 58.2 % de la muestra sufre algún grado de hipertensión y que las mujeres mayores de 64 años conforman el subgrupo más numeroso para las categorías de prehipertensión e hipertensión grado 1 y 2, siendo por lo tanto el grupo etario peor controlado en nuestra muestra, aunque no podemos decir que esta diferencia sea estadísticamente significativa, puesto que al dividir una n pequeña en subgrupos perdemos potencia estadística.

Para los pacientes con diabetes e hipertensión, los objetivos de tensión arterial deben individualizarse abordando el riesgo cardiovascular, los posibles efectos adversos de los medicamentos antihipertensivos y las preferencias del paciente. Las guías del 2021 proponen como objetivo general para los pacientes diabéticos cifras de tensión arterial sistólica menores de 140 mmHg o menores de 130 mmHg siempre que se toleren (16). En nuestro caso, de los 350 pacientes a los que se les tomó la tensión 165 tenían una PAS inferior a 140 mmHg.

6.1.5. Análisis función renal: filtrado glomerular estimado.

En el estudio de la función renal se emplea como herramienta el filtrado glomerular estimado (FGe) por la fórmula EPI-CKD y se utilizan como valores de referencia las categorías establecidas por la KDIGO (17) que confideran enfermedad renal crónica (ERC) grado 1 un FGe mayor de 90 ml/min, es decir, normal o alto; el grado 2 corresponde a un FGe entre 60 y 89 ml/min o ligeramente disminuido; el grado 3 refleja una disminución moderada del FGe, diferenciando G3a cuando el FGe está entre 45 y 59 ml/min o bien, G3b cuando el FGe toma valores entre 30 y 44 ml/min; el grado 4 de ERC corresponde a un filtrado severamente descendido de entre 15 y 29 ml/min; por último un filtrado menor de 15 ml/min corresponde a un grado 5 y representa fallo renal (17).

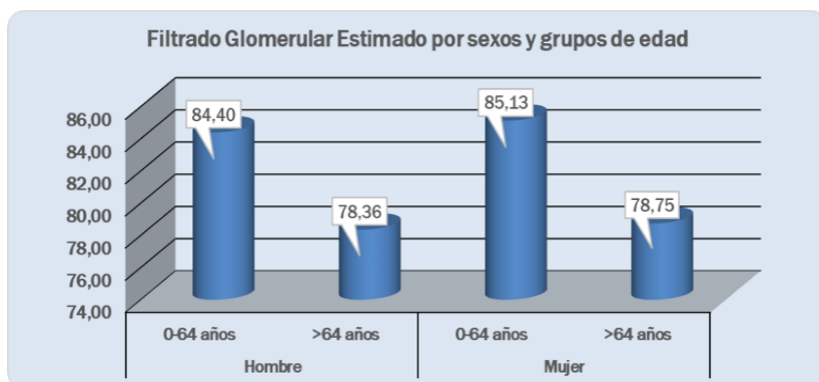


Figura 12. Datos de Filtrado Glomerular Estimado para hombres y mujeres y grupos de edad. Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad

Según se muestra en la figura 12, al separar la muestra por grupos de edad y sexo, obtenemos que, de media, los hombres menores de 64 años presentan un FGe de 84.40 ml/min y en los mayores de 64 años desciende a 78.36 ml/min. Del mismo modo, en las mujeres de menos de 64 años se encuentran valores de 85.13 ml/min y en las mayores de 64 años, de 78.75 ml/min. Vemos por lo tanto que los valores de FGe no varían demasiado entre sexos, pero sí tienden a caer a mayor edad de los pacientes.

En líneas generales, vemos que en todos los grupos de sexo y edad existe un FGe menor de 90 ml/min, lo que supone, como mínimo (ya que no se evalúan otros parámetros como por ejemplo la proteinuria) una insuficiencia renal grado 2.

6.1.6. Número de factores de riesgo cardiovascular

Con el objetivo de profundizar más en las características de los pacientes diabéticos tipo 2 participantes en el estudio se elabora la figura 13 donde se refleja el número total de participantes que padece cada factor analizado (obesidad a través del IMC, hipertensión, dislipemia y tabaquismo).

El conjunto de los 400 pacientes fue previamente seleccionado según unos criterios de inclusión que marcaban que todos ellos debían ser diabéticos tipo 2, por lo que dicho factor de riesgo cardiovascular es común a todos ellos. Además, 232 pacientes tienen un IMC superior a 25 Kg/m² y, por tanto, sufrían sobrepeso u obesidad, 230 eran hipertensos, 217 tenían un perfil dislipémico y sólo 45 fumaban en el momento de la recogida de datos (figura 13).

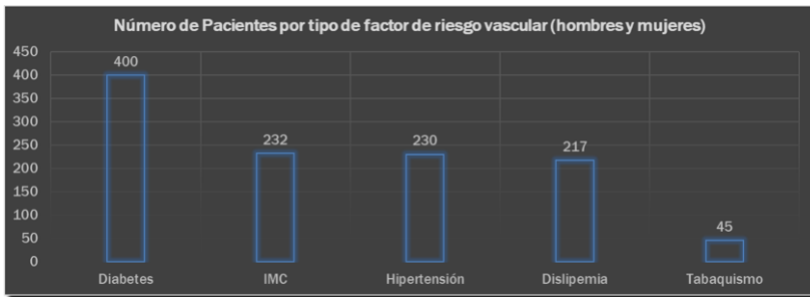


Figura 13. Patologías asociadas a los pacientes diabéticos tipo 2 del proyecto Evocad por tipo de factor de riesgo vascular. Fuente. *Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

Al estudiar la muestra de manera global, obtenemos la figura 14 que distribuye al total de los 400 pacientes diabéticos según padezcan 1, 2, 3, 4, ó 5 factores de riesgo cardiovascular adicionales de entre los analizados (obesidad, hipertensión, dislipemia y tabaquismo).

Como se puede ver, del total sólo 33 pacientes padecían un único factor de riesgo cardiovascular adicional. Con dos factores de riesgo había 115 pacientes, 155 pacientes tenían tres factores de riesgo y 89 padecían cuatro factores de riesgo cardiovascular. Únicamente 8 pacientes padecían los 5 factores de riesgo cardiovascular analizados.

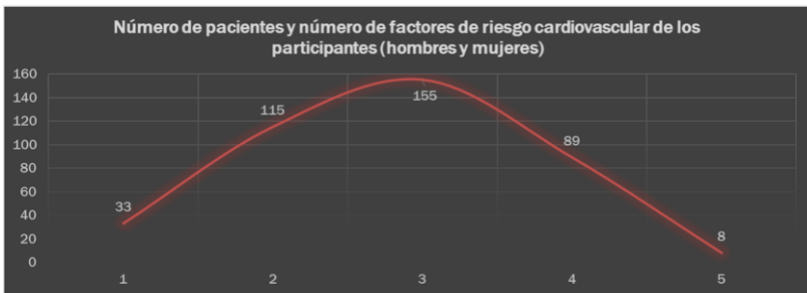


Figura 14. Número de factores de riesgo cardiovascular de los participantes en el proyecto Evocad. Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad

Bajo las circunstancias de estudio, sin tener en cuenta la medicación aplicada a los pacientes ni la adherencia de éstos a los fármacos, cabe remarcar que el paciente diabético tipo 2 del proyecto Evocad está caracterizado por la existencia de entre 2 y 4 factores de riesgo vascular siendo los más importantes, a parte de la diabetes que es un criterio de partida, la obesidad, la hipertensión y la dislipemia.

6.1.7. Velocidad de la onda de pulso

La media global para los valores de VOP reflejados en la base de datos fue de 2.34 m/s, siendo de 2.43 m/s para los hombres y 2.26 m/s para las mujeres (Figura 15, anexo). Teniendo en cuenta que el umbral para distinguir rigidez arterial es de $>10\text{m/s}$ (8), según estos valores podemos decir que en el momento de la recogida de datos los participantes del estudio no presentaban rigidez arterial. Cabe mencionar que los pacientes seleccionados para el estudio no habían sufrido eventos cardiovasculares previos y según vemos en este descriptivo su control metabólico era próximo a los objetivos marcados. Esto podría explicar los valores normales de la VOP en la primera recogida de datos. Habría sido interesante seguir a los pacientes y observar el posible aumento de los valores de la VOP con la evolución de la enfermedad y su correlación con lesiones órgano diana y aparición de eventos. Desgraciadamente el estudio no continuó adelante y solo disponemos de la primera fase de recogida de datos.

Sin embargo, en los valores estandarizados normales y de referencia de la VOP en población europea (7), que no difieren sustancialmente de los valores hallados en población española (8), encontramos que los valores poblacionales normales de VOP para personas sanas de 60 a 69 años la media sería 10.3 m/s y para mayores de 70 años, 10.9 m/s (7). Por ende, esperábamos encontrar valores cercanos a estos o incluso mayores dado que se observó en

diversas investigaciones un aumento de la rigidez arterial en diabéticos recién diagnosticados y nunca tratados, sin complicaciones cardiovasculares documentadas, lo que sugiere que la afectación vascular asociada la diabetes, principalmente a la tipo 2, comienza ya en el estado prediabético (18-21).

Dado que incluso en el grupo con menor VOP media, que serían los individuos menores de 30 años con tensión arterial óptima, el percentil 10 corresponde a una VOP de 5.2m/s (7), no parece razonable que nuestros resultados en población diabética con edad media de 65.51 años y un 58.2 % de prevalencia de hipertensión, presenten una media de 2.34 m/s. Sin embargo, hay que considerar que no se utilizó para el registro de la VOP un dispositivo validado y estandarizado, sino que se realizó la medición usando un ecógrafo y un electrocardiógrafo conectados por un cable. Esto puede explicar la discordancia de nuestros valores en comparación con las cifras de referencia. De todas formas, no podemos descartar que hubiera algún tipo de error sistemático en la recogida de datos, relacionado con las unidades de medida cuando esta se realizó en 2017.

6.2. CORRELACIONES

Para complementar el análisis descriptivo realizado, se realizó también un análisis de variables que pusiera de manifiesto la correlación existente entre las mismas utilizando el programa SPSS.

Tras realizar el análisis de correlación de variables hallamos únicamente dos coeficientes de correlación estadísticamente significativos. Por un lado, encontramos una correlación lineal significativa e inversa entre el tiempo de evolución y el FGe (Rho de Spearman= -0.128, $p=0.044$; figura 16, anexo). De forma que a medida que aumenta el tiempo de evolución de la diabetes, disminuye el valor del FGe. Por otro lado, se observó una relación lineal estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y los niveles de Hb1Ac, siendo esta correlación directa (Rho de Spearman=0.185, $p=0.003$; figura 17, anexo), es decir, a medida que aumenta el tiempo de evolución también lo hacen los valores de hemoglobina glicosilada.

En cambio, a raíz de los datos recopilados no se constató correlación lineal estadísticamente significativa entre los valores del FGe y la hemoglobina glicosilada (figura 18, anexo), ni tampoco entre los valores del FGe y el número de factores de riesgo cardiovascular (figura 19, anexo).

No se evidenció relación lineal estadísticamente significativa entre el número de factores de riesgo cardiovascular que sufría cada paciente (diabetes, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y tabaquismo) y los valores de

hemoglobina glicosilada (figura 20, anexo). Así como tampoco se encontró correlación lineal estadísticamente significativa entre el número de factores de riesgo cardiovascular que sufre el paciente y el tiempo de evolución de la diabetes (figura 21, anexo).

Por último, no encontramos asociaciones significativas entre la VOP y los distintos factores de riesgo convencionales estudiados como el tiempo de evolución (figuras 22,23 anexo), el FGe (figuras 24,25 anexo), y el control glucémico (figura 26 anexo). Además, no se observaron asociaciones entre la VOP y el número de factores de riesgo (figuras 27, 28 anexo). La edad es un fuerte determinante de la VOP en la población general (7) y, sin embargo, no encontramos ninguna asociación significativa entre la edad y la VOP anormal. No obstante, dado el posible error en la determinación de los valores de la VOP, las correlaciones obtenidas no son fiables.

7. DISCUSIÓN

A pesar de la institución de nuevas y más estrictas intervenciones terapéuticas, la patología vascular supone la principal causa de morbimortalidad en pacientes diabéticos. Además, es previsible que el impacto sociosanitario de la diabetes mellitus aumente de forma exponencial en la próxima década, tanto por un incremento en su prevalencia como por las lesiones de órgano diana que acarrea. Por ello, con el paso de los años se han realizado múltiples estudios tratando de buscar un hilo conector entre ambas entidades. De entre los diferentes hallazgos, el incremento de la rigidez arterial en los pacientes diabéticos parece constar de una gran relevancia en el aumento del riesgo cardiovascular, con impacto tanto a nivel macrovascular como microvascular y de forma independiente a la presencia o no de otros factores de riesgo (19).

Existen múltiples mecanismos mediante los cuales la diabetes puede afectar a la rigidez arterial y, sin embargo, no se ha esclarecido todavía la causa principal. La resistencia a la insulina parece tener un rol importante, ya que estimula el sistema simpático, dando lugar a un aumento de la presión arterial y del ritmo cardiaco. Al mismo tiempo, la insulina puede causar hipertrofia de la pared vascular, favoreciendo el aumento de monocitos, colágeno y la proliferación de células de músculo liso. Por otro lado, la diabetes contribuye a la formación de productos finales de glucosilación en la pared arterial, lo que provoca el entrecruzamiento de las moléculas de colágeno y la consecuente pérdida de elasticidad. El proceso inflamatorio presente en estos pacientes también participa en la disfunción endotelial y el aumento de la rigidez arterial, así como en el incremento de sustancias vasoconstrictoras.

Además, tanto la proteína C reactiva como el estrés oxidativo, juegan en estos pacientes un papel importante como elementos proaterogénicos (12).

Teniendo en cuenta los datos previamente expuestos, y con el objetivo de enfocar el abordaje diagnóstico a estadios iniciales de la enfermedad, se vuelve necesaria la búsqueda de herramientas eficientes de detección precoz que faciliten este tipo de abordaje y que permitan incidir en la misma de forma precoz para así poder cambiar su curso.

La rigidez arterial puede ser estudiada por multitud de métodos, desde la presión de pulso arterial, la presión aórtica central o el índice de aumentación sistólica, pero la velocidad de onda de pulso carótido-femoral es considerada el gold standard (1). Un incremento de la VOP traduce una reducción de la elasticidad arterial, signo propio de la arteriosclerosis, pero que puede verse alterada también por muchos otros factores (6). Contamos con tablas que aportan los valores de referencia en sujetos sanos en los diferentes estratos de edad y cifras de presión arterial (7). En cambio, su interrelación con otros parámetros es ya más difícil de discernir y cuantificar.

Los pacientes con diabetes sufren muchas comorbilidades que pueden influir en la rigidez arterial, como obesidad, hipertensión o hipercolesterolemia, factores que hay que tener en cuenta a la hora de evaluar la rigidez arterial. No obstante, independientemente de sus limitaciones y de su interferencia con muchos parámetros, el análisis de la VOP se considera un estándar de oro en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo, especialmente diabéticos (19).

En 2007 las directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión / Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la hipertensión arterial sugirieron por primera vez la medición de la VOP, como herramienta para examinar un posible daño subclínico en diferentes órganos (22) y en 2013 las mismas entidades en sus guías clínicas (6) recomiendan el uso de la VOP con un nivel de evidencia B, clase IIa en pacientes hipertensos para la detección de rigidez arterial en las grandes arterias.

En un primer momento, la evidencia más robusta a favor de la implementación de la VOP fue para sujetos jóvenes de riesgo intermedio, que son aquellos que en particular podrían beneficiarse más de una posible reclasificación ya que, es poco probable que precisar más la estimación de riesgo en pacientes que ya tienen un riesgo alto o bajo, altere la gestión de prevención de riesgos de manera sustancial (11). Sin embargo, aunque el valor predictivo de la VOP es mayor en sujetos jóvenes, continúa teniendo valor en sujetos más añosos. Existen estudios que estiman que un aumento de

1 m/s en la VOP de una persona de 60 años sin otros factores de riesgo documentados se asocia con un incremento del 7 % del riesgo de un evento cardiovascular (14).

Es en 2016 en las Guías Europeas para la Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la práctica clínica cuando la VOP aparece reconocida por primera vez como un biomarcador útil para mejorar la predicción del riesgo CV, sobre todo para pacientes cerca de los umbrales de decisión. En cambio, no se recomienda su uso sistemático en la población general para mejorar la evaluación del riesgo (9). A raíz de este hito surgieron multitud de estudios para intentar delimitar los usos de la VOP con el fin de maximizar la rentabilidad de este marcador en la práctica clínica diaria.

Los últimos estudios parecen indicar que la VOP posee una mejor capacidad para predecir resultados adversos en sujetos con un riesgo CV basal mayor, por ejemplo, aquellos pacientes con enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal, hipertensión o diabetes, que en sujetos con un riesgo presumiblemente menor (población general) (19).

En cuanto a los pacientes con diabetes, distintos estudios, tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2, han descrito cómo la rigidez arterial aumenta con la presencia y duración de la diabetes, así como con las complicaciones de la misma e independientemente de otros factores de riesgo (19). No obstante, los últimos estudios publicados ponen el foco de atención sobre la neuropatía periférica, la disfunción autonómica, la retinopatía diabética y la nefropatía.

Un estudio de cohortes llevado a cabo en Río de Janeiro evaluó clínicamente la presencia de polineuropatía diabética al inicio y después de una mediana de seguimiento de 6,2 años en diabéticos tipo 2. Se observó como el aumento de la rigidez aórtica ($VOP > 10$ m/s) al inicio predijo el desarrollo o la progresión futura de la neuropatía periférica, independientemente del control metabólico (23). Otros estudios posteriores mostraron que el aumento de la VOP se asocia de forma fuerte e independiente no solo con la presencia sino también con la gravedad de la neuropatía en pacientes con DM2, independientemente de los factores de riesgo conocidos (24).

Debemos mencionar que la neuropatía autonómica cardiovascular comparte vías patogénicas comunes con la rigidez arterial. Los pacientes con neuropatía autónoma cardíaca presentan con más frecuencia calcificación de la túnica media, así como afección de la elasticidad de la pared arterial al cambiar el tono muscular liso de las arterias grandes (25). Esto puede explicar porque disponemos de estudios que demuestran que la etapa subclínica de la neuropatía autonómica cardiovascular se caracteriza por un aumento de la

VOP (19) y que, al mismo tiempo, la presencia de neuropatía autónoma cardíaca es de los principales determinantes de una VOP anormal en personas con DM2 (25).

La asociación entre la rigidez arterial y la retinopatía diabética en pacientes con DM2 se evaluó en distintos estudios. Las investigaciones apuntan a que el aumento de la rigidez arterial, indicado por un mayor valor de la VOP, está asociado con la presencia y la gravedad de la retinopatía diabética. Y lo que es más importante, que el VOP basal es un predictor independiente del desarrollo y empeoramiento de retinopatía diabética (26,27). En conjunto, estos datos sugieren que el aumento de la rigidez podría estar implicado en la patogénesis de la retinopatía diabética y ponen de relieve la utilidad de una puntuación de riesgo vascular compuesta para la estratificación del riesgo de los pacientes con DM2.

El aumento de la rigidez arterial desempeña también un papel clave en la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). En pacientes no diabéticos un reciente metaanálisis ha concluido que una VOP elevada es un potente predictor de mayor mortalidad de causa cardiovascular y de cualquier causa, así como de riesgo de eventos cardiovasculares no fatales entre pacientes de todos los estadios de ERC, aunque el efecto es todavía mayor en pacientes en diálisis. El metaanálisis estima, para pacientes dializados, que por cada incremento de 1m/s en la VOP aumenta un 1.25 la mortalidad de cualquier causa (28). En el caso de pacientes diabéticos, varios estudios informan de una asociación lineal entre la VOP y nefropatía diabética (21) y acaba de publicarse un estudio de investigación multicéntrico llevado a cabo en China, en el que se siguió a 37.486 pacientes con DM2 desde 2017 hasta 2021 en el que se ha concluido que tanto los pacientes con albuminuria como los pacientes con disminución del FGe tienen un mayor riesgo de rigidez arterial, definida como VOP brazo-tobillo >17,7 m/s; y lo que es más interesante, sus resultados demuestran que la asociación significativa y positiva entre la albuminuria o la disminución del FGe y la rigidez arterial podría ser revertida mediante el logro de 2 o más objetivos metabólicos. El logro de un objetivo único no revirtió suficientemente la correlación (29). Este estudio apoya la evidencia existente de que la atención a múltiples elementos metabólicos puede aportar una mejora sustancial en el pronóstico de los eventos CV. Sería interesante valorar con nuevos estudios si la modificación de la rigidez arterial proporciona una posible diana terapéutica para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos.

En lo referente a la muestra analizada en este TFG, cabe destacar cómo los pacientes con DM2 participantes en el proyecto Evocad tienden a padecer más

de un factor modificable de riesgo CV al mismo tiempo. Esto abre la posibilidad de incidir en la importancia de un manejo metabólico integral y estricto. Aunque hay que tener en cuenta las limitaciones de este estudio. Por un lado, hubo múltiples variables recogidas en la base de datos que no fueron analizadas, en particular no se tuvo en cuenta la medicación que en ese momento estaban tomando los pacientes ni su adherencia a la misma. Por otro lado, el proyecto Evocad no llegó a concluirse de manera que solo contamos con valores recogidos de forma puntal que no permiten extraer conclusiones certeras. Asimismo, no se utilizó para el registro de la VOP un dispositivo validado y estandarizado, sino que se realizó la medición usando un ecógrafo y un electrocardiograma conectados. Esto puede explicar la discordancia de nuestros valores en comparación con las cifras de referencia para población europea y española, aunque no podemos descartar la existencia de un posible error sistemático en el registro de valores de la VOP en el momento de la recogida de datos.

En cuanto a la VOP como herramienta de detección de enfermedad aterosclerótica subclínica en pacientes diabéticos tipo 2, debemos recordar que la prueba no está exenta de limitaciones. La VOP es diferente a lo largo del día, con variaciones semejantes a las de la tensión arterial; existe un efecto de «bata blanca»; muchos fármacos, especialmente antihipertensivos, pueden modificar sus resultados; requiere una exposición de la zona inguinal; y, en ocasiones, la medición de la distancia hasta la arteria femoral no es sencilla si existe obesidad abdominal. Además, la prueba no es válida por su escaso valor en pacientes con arritmias, estenosis carotídea severa, síndrome del seno carotídeo o en situaciones clínicamente inestables (4).

A pesar de estas limitaciones, la evidencia apunta a que la VOP podría ser un marcador predictivo de mortalidad cardiovascular, de neuropatía diabética y de enfermedad renal terminal. Por eso, los posibles beneficios de implantar la medición de la VOP de forma rutinaria en pacientes con DM2, sobre todo en el ámbito de la enfermedad preclínica, podrían superar sus limitaciones. No obstante, resalta la necesidad de la estandarización de su medida y la definición de valores de referencia y de normalidad a nivel global, lo cual facilitaría la validación de los numerosos índices emergentes.

Es necesaria la realización de más estudios para recopilar datos sólidos que ayuden a la toma de decisiones clínicas. Puesto que se trata de una prueba no invasiva, inocua, barata, reproducible y técnicamente sencilla de realizar (5), y por lo tanto, dado su coste beneficio, la VOP podría ser una herramienta fundamental a implantar en la práctica clínica y merece la pena investigar más en este campo.

8. CONCLUSIONES

- La patología vascular supone la principal causa de morbimortalidad en pacientes diabéticos por lo que se necesitan herramientas de predicción de riesgo cardiovascular en fase preclínica, para establecer estrategias individuales de manejo y prevención de eventos, ganando así en salud, calidad de vida y reduciendo costes.
- En el estudio descriptivo de los pacientes con DM2 sin eventos cardiovasculares previos participantes en el Proyecto Evocad, vemos que la edad media fue de 65.51 ± 7.71 años con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 12.9 años. La mayoría de los pacientes estudiados presentaban entre 2 y 4 factores de riesgo vascular adicionales a la diabetes de entre los analizados, siendo la prevalencia de sobrepeso/obesidad del 58% y la prevalencia de HTA, dislipemia y tabaquismo del 57.5%, 54.25% y 11,25% respectivamente.
- No encontramos asociaciones significativas entre VOP y los factores de riesgo convencionales estudiados, sin embargo, dado el posible error sistemático en la determinación en los valores de la VOP, las correlaciones obtenidas no son fiables.
- La VOP carótido-femoral es el estándar de oro para la evaluación de la rigidez arterial en la práctica clínica debido a su asociación con el riesgo cardiovascular en diferentes poblaciones y su amplia base fisiopatológica.
- El aumento de la rigidez arterial central se asocia, en pacientes con DM2, con la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares independientemente de otros factores clásicos de riesgo cardiovascular.
- La alteración en la medición de la VOP refleja de manera temprana cambios en la función del sistema vascular, antes de que la enfermedad establecida se manifieste y constituye un predictor de mortalidad tardía en pacientes con intolerancia a la glucosa, con o sin DM2.
- La evidencia apunta a que la VOP podría ser en pacientes diabético un marcador predictivo de neuropatía, retinopatía y enfermedad renal.
- Se necesitan más estudios para la esclarecer la utilidad de la VOP como herramienta de detección precoz de enfermedad aterosclerótica subclínica, así como para la estandarización de su medida y la definición de valores de referencia y normalidad a nivel global para ayudar a la toma de decisiones clínicas, sobre todo en el ámbito de la enfermedad preclínica, donde el beneficio para el paciente puede ser mayor.

9. Bibliografía

- (1) Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Arteriosclerosis*. 2015; 241(2):507-532.
- (2) Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Becerra A, Ortega E, Obaya JC, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED). *Clin Investig Arterioscler* 2018; 30(3):137-153.
- (3) Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21):2588-2605.
- (4) Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012; 30(3):445-448.
- (5) Civeira F, Laclaustra M. La velocidad de la onda del pulso en la prevención cardiovascular. *Rev Clin Esp*. 2016; 216(4):198-199.
- (6) Council ES, Redon J, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34(28):2159-2219.
- (7) Boutouyrie P, Vermeersch S, Cockcroft J, Ibsen H, Salvetti M, et al. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2338-2350
- (8) Sánchez-Martínez M, Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Velocidad de la onda de pulso y presión arterial central: valores normales y de referencia en personas mayores en España. *Rev Esp de Cardiol* 2018; 71(12):1084-1086.
- (9) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis*. 2016; 252:207-274.
- (10) Nannini D. Velocidad de onda de pulso. *Fundación Universidad de Palermo. Rev Argent Cardiol*. 2021;80(1):383-385

- (11) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Aortic stiffness for cardiovascular risk prediction: just measure it, just do it! *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(7):647-649.
- (12) Wang CCL, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes—mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016; 133(24):2459-2502.
- (13) Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106(16):2085-2090.
- (14) Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(7):636-646.
- (15) Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol.diabetes nutr. (Ed.impr.)* 2017; 64(1):15-22.
- (16) Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021; 42(34):3227-3337.
- (17) de Boer IH, Caramori ML, Chan JC, Heerspink HJ, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020; 98(4):1-115.
- (18) Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008; 51(4):527-539.
- (19) Gajdova J, Karasek D, Goldmannova D, Krystynik O, Schovanek J, Vaverkova H, et al. Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*. 2017;161(3):223-233.
- (20) Buelvas-Herazo J, Urina-Triana M, Mantilla-Morrón M, Urina-Jassir D, Galeano-Muñoz L, Urina-Triana M, et al. La velocidad de onda de pulso y el envejecimiento arterial en sujetos con y sin diabetes mellitus tipo 2. *Rev Latinoam de hipertens*. 2018;13 (4):380-383.

- (21) Zhang X, Bai R, Zou L, Zong J, Qin Y, Wang Y. Brachial-ankle pulse wave velocity as a novel modality for detecting early diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Res.* 2021; 8862573.
- (22) Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press.* 2007;16(3):135-232.
- (23) Cardoso CR, Moran C, Marinho FS, Ferreira MT, Salles GF. Increased aortic stiffness predicts future development and progression of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Diabetologia.* 2015;58(9):2161-2168.
- (24) Tentolouris A, Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Kokkinos A, Siasos G, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. The association between pulse wave velocity and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;31(11):1624-1629.
- (25) Chorepsima S, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Moysakakis I, Protogerou A, Kokkinos A, et al. Pulse wave velocity and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus. *BMC endocr disord.* 2017;17(1):1-8.
- (26) An Y, Yang Y, Cao B, Dong H, Li A, Zhao W, et al. Increased Arterial Stiffness as a Predictor for Onset and Progression of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2021; 9124656.
- (27) Oikonomou E, Antonopoulos A, Gouliopoulos N, Siasos G, Moschos M, Konsola T, et al. ARTERIAL STIFFNESS AND ENDOTHELIAL FUNCTION FOR THE RISK ASSESSMENT OF NEW DIABETIC RETINOPATHY DEVELOPMENT IN TYPE 2 DIABETES. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(11S):A2085.
- (28) Kouis P, Kousios A, Kanari A, Kleopa D, Papatheodorou SI, Panayiotou AG. Association of non-invasive measures of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness with mortality and major cardiovascular events in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Clin kidney J.* 2020; 13(5):842-854.
- (29) Xu C, Li L, Shi J, Ji B, Zheng Q, Wang Y, et al. Kidney disease parameters, metabolic goal achievement, and arterial stiffness risk in Chinese adult people with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2022; 14(5):345-355

10. Anexo

FIGURA 1

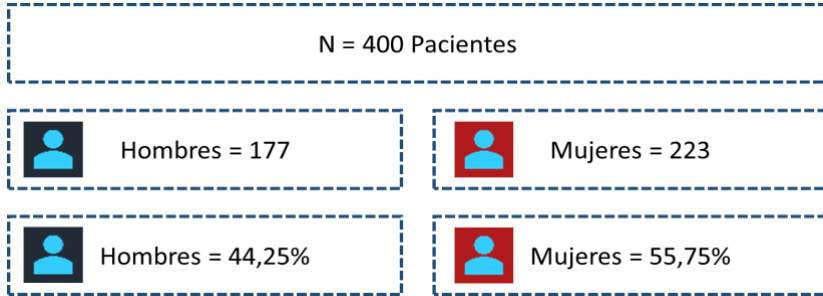


Figura 1. Número total de pacientes por sexo y porcentajes totales. *Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del Proyecto Evocad*

FIGURA 2

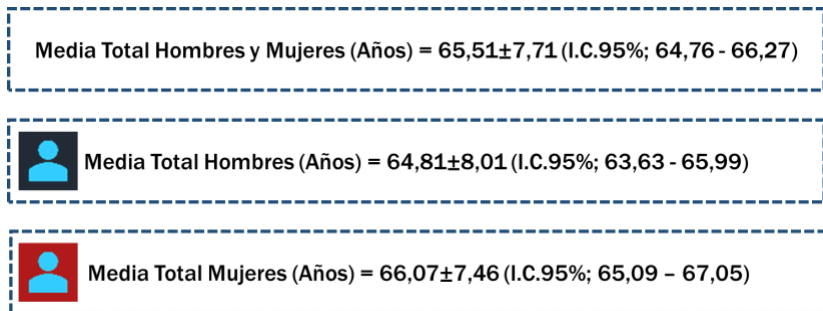


Figura 2. Edad media y desviación típica en años para hombres y mujeres e intervalos de confianza al 95%. *Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos Evocad.*

FIGURA 3

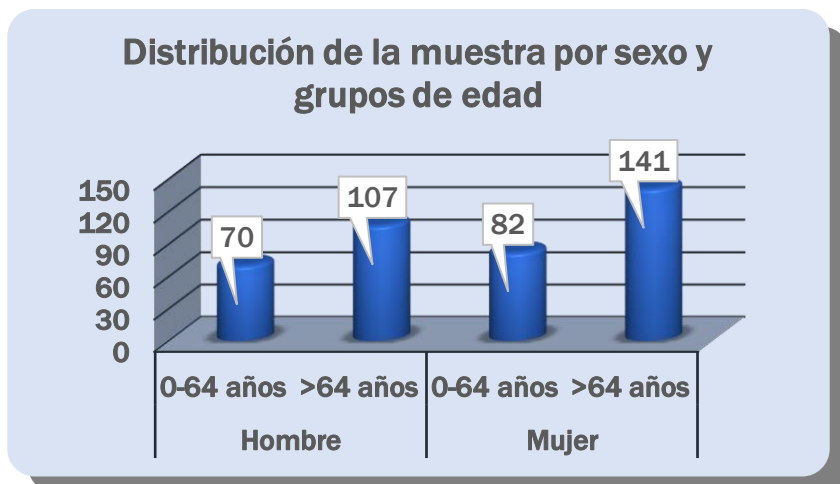


Figura 3. Distribución de la muestra por sexo y grupos de edad. *Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos Evocad*

FIGURA 4

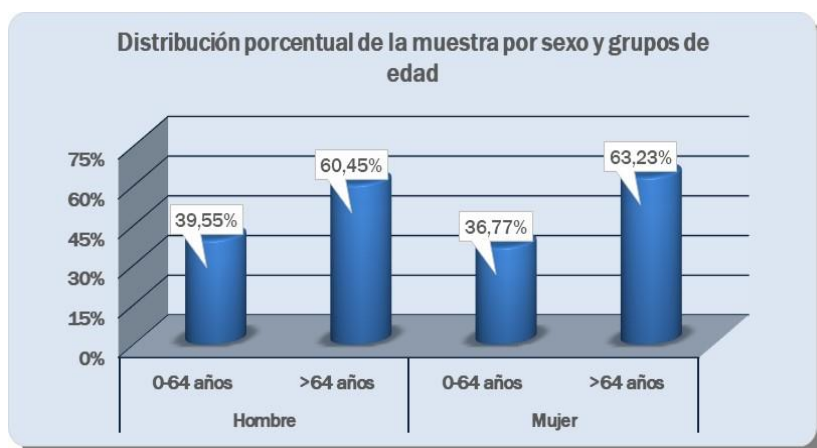


Figura 4. Distribución porcentual de la muestra por sexo y grupos de edad. *Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos Evocad.*

FIGURA 5

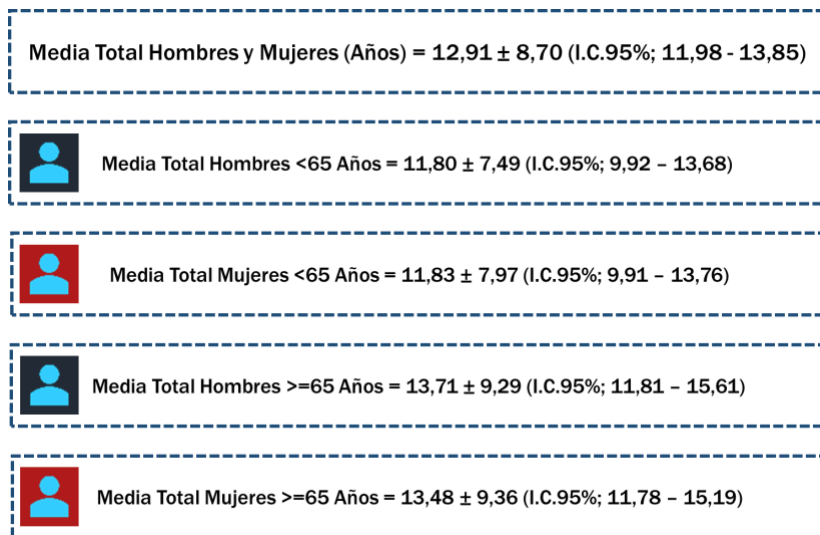


Figura 5. Media y desviación típica en años para el tiempo de evolución de la diabetes para hombres y mujeres y para subgrupos de edad e intervalos de confianza al 95%. Fuente. *Elaboración propia a partir de la base de datos Evocad*

FIGURA 6

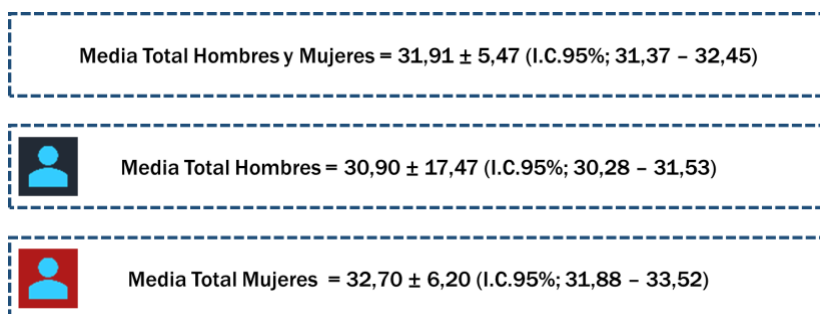


Figura 6. Media total de hombres y mujeres, desviación típica e intervalos de confianza al 95% para el índice de masa corporal (IMC). Fuente. *Elaboración propia a partir de la base de datos Evocad.*

FIGURA 7

Media Total Hombres y Mujeres (mg/dl) = $100,35 \pm 28,78$ (I.C.95%; 97,15 - 103,55)



Media Total Hombres (mg/dl) = $96,65 \pm 27,49$ (I.C.95%; 93,59 - 99,70)



Media Total Mujeres (mg/dl) = $103,29 \pm 29,52$ (I.C.95%; 98,88 - 107,70)

Figura 7. Media total de hombres y mujeres, desviación típica e intervalos de confianza al 95% para valores de LDL. Fuente. *Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

FIGURA 8

Media Total Hombres y Mujeres (mg/dl) = $43,97 \pm 17,56$ (I.C.95%; 42,02 - 45,93)



Media Total Hombres (mg/dl) = $39,42 \pm 17,47$ (I.C.95%; 36,51 - 42,32)



Media Total Mujeres (mg/dl) = $47,65 \pm 16,79$ (I.C.95%; 39,62 - 55,68)

Figura 8. Media total de hombres y mujeres, desviación típica e intervalos de confianza al 95% para valores de HDL. Fuente. *Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

FIGURA 9

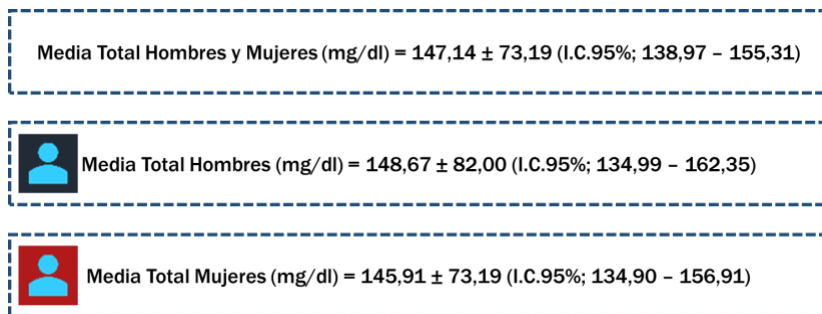


Figura 9. Media total de hombres y mujeres, desviación típica e intervalos de confianza al 95% para valores de triglicéridos. *Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

FIGURA 10

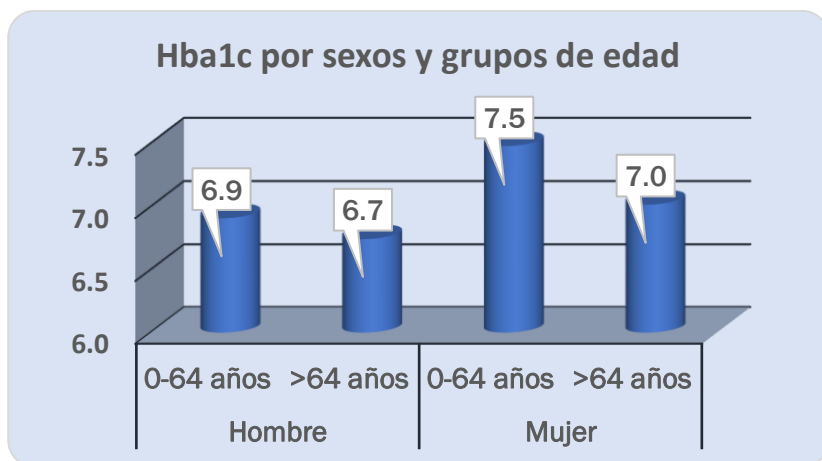


Figura10. Valor de Hba1c por sexos y grupos de edad. *Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

FIGURA 11

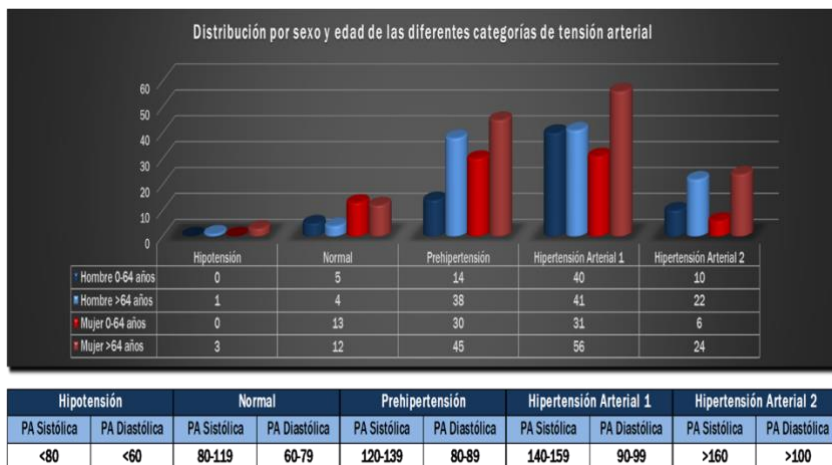


Figura 11. Distribución por sexo y edad de las diferentes categorías de tensión arterial. *Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

FIGURA 12

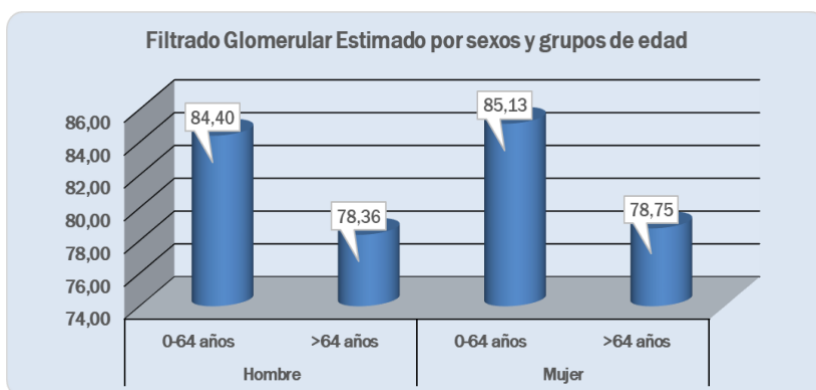


Figura 12. Datos de Filtrado Glomerular Estimado para hombres y mujeres y grupos de edad. *Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

FIGURA 13

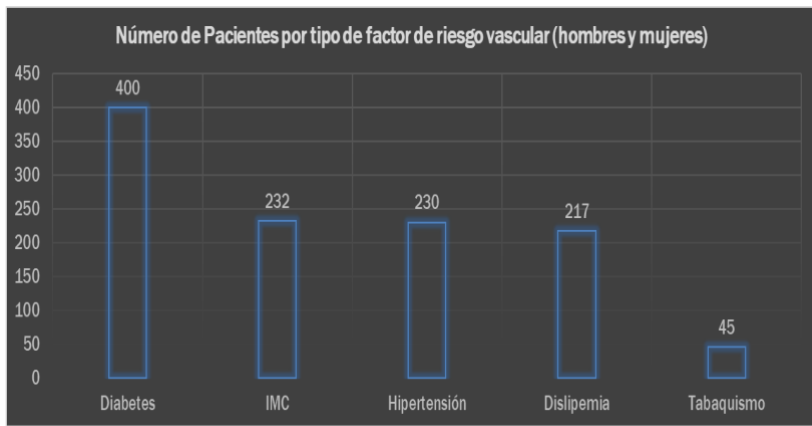


Figura 13. Patologías asociadas a los pacientes diabéticos tipo 2 del proyecto Evocad por tipo de factor de riesgo vascular. *Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

FIGURA 14

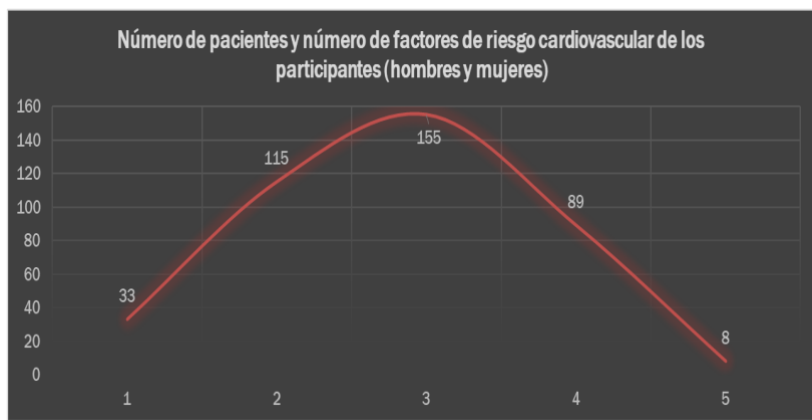


Figura 14. Número de factores de riesgo cardiovascular de los participantes en el proyecto Evocad. *Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad*

FIGURA 15

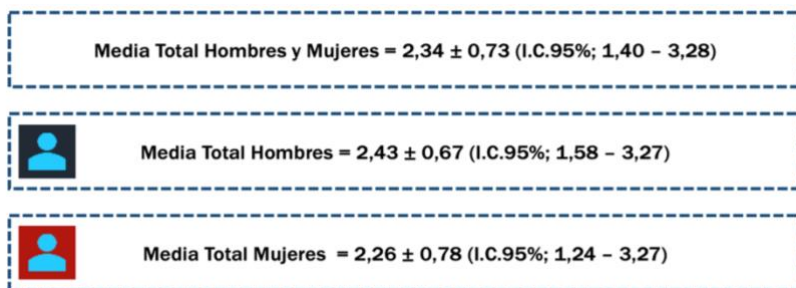


Figura 15. Media total de hombres y mujeres, desviación típica e intervalos de confianza al 95% para valores de VOP. Fuente. Elaboración propia a partir de la base de datos de Evocad

FIGURA 16



Figura 16. Correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes versus filtrado glomerular estimado. Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.

FIGURA 17



Figura 17. Correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes y el valor Hba1c (hemoglobina glicosilada). Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.

FIGURA 18

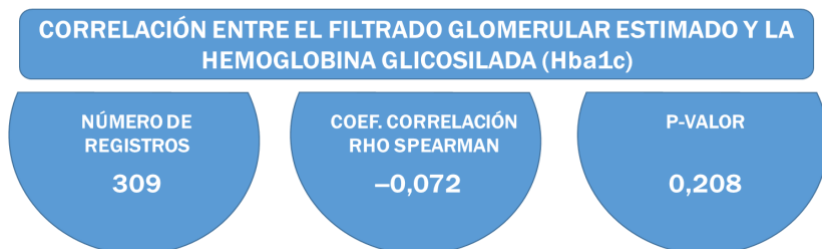


Figura 18. Correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes versus filtrado glomerular estimado. *Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.*

FIGURA 19



Figura 19. Correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes versus filtrado glomerular estimado. *Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.*

FIGURA 20



Figura 20. Correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes versus filtrado glomerular estimado. *Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.*

FIGURA 21



Figura 21. Correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes versus filtrado glomerular estimado. *Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.*

FIGURA 22



Figura 22. Correlación entre el la VOP y el tiempo de evolución de la diabetes. *Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.*

FIGURA 23

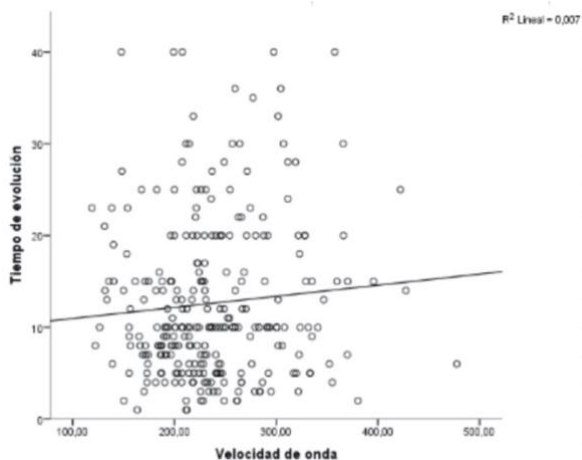


Figura 23: correlación entre tiempo de evolución de la diabetes y la velocidad onda pulso. coeficiente correlación rho spearman 0,066, p valor: 0,273 Fuente. *Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.*

FIGURA 24



Figura 22. Correlación entre el la VOP y el filtrado glomerular estimado. Fuente. *Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.*

FIGURA 25

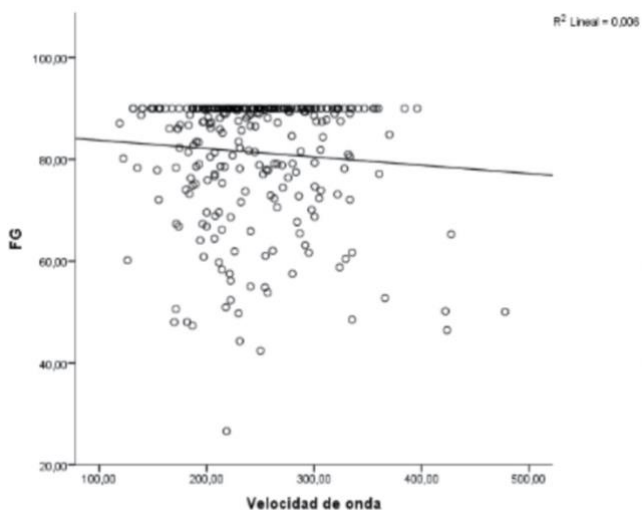


Figura 25. Correlación entre velocidad onda de pulso y filtrado glomerular estimado. coeficiente de correlación rho spearman: 0,009, p valor: 0,886. Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.

FIGURA 26



Figura 26. Correlación entre IVOP y hemoglobina glicosilada. Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.

FIGURA 27



Figura 27. Correlación entre el la VOP y el número de factores de riesgo. *Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.*

FIGURA 28

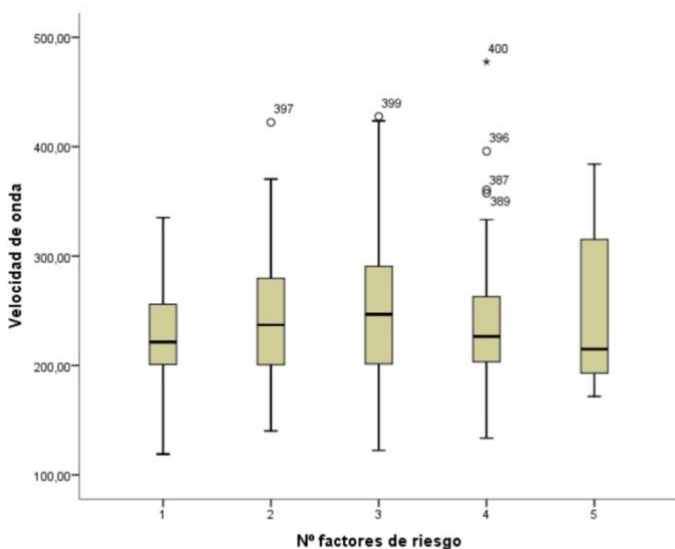


Figura 28: correlación entre número de factores de riesgo cardiovascular y la velocidad onda pulso. coeficiente rho spearman: 0,015. p valor: 0,785. *Fuente. Elaboración propia a partir de los datos del proyecto Evocad y la aplicación a los mismos del programa SPSS.*