

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Cardiología

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE CARDIOLOGIA Y
ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER
AGOSTO 2019-FEBRERO 2020



Tesis de posgrado para optar por el título de:
CARDIOLOGIA

Sustentante:
Dra. Vanessa K. Medrano León

Asesores:
Dr. Carlos Fernández (clínico)
Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos emitidos en el presente anteproyecto de tesis de postgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2020

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

CAPÍTULO I	9
I.1. Introducción	9
I.1.1. Antecedentes	9
I.1.2. Justificación	10
I.2. Planteamiento del problema	11
I.3. Objetivos	12
I.3.1. General	12
I.3.2. Específicos	12
CAPÍTULO II	13
II.1. Marco Teórico	13
II.1.1. Historia	13
II.1.2. Definición	15
II.1.3. Etiología	15
II.1.4. Clasificación	16
II.1.5. Fisiopatología	17
II.1.6. Epidemiología	18
II.1.7. Diagnóstico	19
II.1.7.1. Clínico	19
II.1.7.2. Laboratorio	21
II.1.7.3. Imágenes	23
II.1.8. Enfermedades cardiovasculares	26
II.1.8.1. Hipertensión arterial	26
II.1.8.2. Cardiopatía isquémica	27
II.1.8.3. Insuficiencia cardiaca	28
II.1.8.4. Fibrilación auricular	31
II.1.9. Tratamiento	32
II.1.9.1. Cambios en el estilo de vida	32
II.1.9.2. Dieta	32
II.1.9.3. Actividad física	34
II.1.9.4. Tabaquismo	34
II.1.9.5. Tratamiento de la hipertensión arterial	39
II.1.9.6. Ácido acetilsalicílico	42
II.1.9.7. Tratamiento de la glucosa	43
II.1.9.8. Manejo del síndrome coronario agudo	47
II.1.9.9. Manejo de la insuficiencia cardiaca	52
II.1.10. Riesgo cardiovascular	53
II.1.10.1. Definición de riesgo cardiovascular	53
II.1.10.2. Cálculo del riesgo cardiovascular	54
II.1.11. Pronóstico y evolución	55
II.1.12. Prevención	56

CAPÍTULO III	58
III.1. Variables.....	58
III.2. Operacionalización de las variables	59
III.3. Material y métodos	60
III.3.1. Tipo de estudio	60
III.3.2. Área de estudio	60
III.3.3. Universo	60
III.3.4. Muestra.....	61
III.3.5. Criterios	61
III.3.5.1. De inclusión	61
III.3.5.2. De exclusión.....	61
III.3.6. Instrumento de recolección de datos.....	61
III.3.7. Aspectos éticos	61
III.3.8. Tabulación.....	62
III.3.9. Análisis	62
CAPÍTULO IV.....	63
IV.1. Análisis de resultados	63
IV. 2. Distribución poblacional	72
IV.3. Discusión.....	75
CAPÍTULO V.....	78
V.1. Conclusiones.....	78
V.2. Recomendaciones	79
V.3. Referencias	80
V.4. Anexos	89
V.4.1. Cronograma	89
V.4.2 Instrumento de recolección de los datos	90
V.4.3. Costos y recursos	91
V.4.4. Evaluación.....	93

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

A El toda la gloria y alabanza, por su misericordia, por haberme dado la fe, perseverancia y fuerza de voluntad para continuar siempre hacia adelante, sin importar las barreras en el camino, Por guiarme por el sendero del servicio a los demás, y nunca abandonarme.

A mi familia:

Muchas gracias por su apoyo incondicional, y por ser mi sostén en este camino que no fue tan fácil pero no fue imposible porque hoy, culmine esta etapa de muchas otras etapas que vendrán, ya que, sin ustedes a mi lado, quizás este logro hoy no sería posible.

Al Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier:

Por todos los conocimientos adquiridos en el transcurso de mi formación. Por permitirme tener los mejores compañeros de batalla. Al departamento de endocrinología por abrirme las puertas durante la realización de esta investigación.

A mis maestros.

Muchas gracias por compartir sus conocimientos, por su dedicación y empeño en mi aprendizaje. Gracias por su apoyo incondicional y por su valioso tiempo, son mi modelo a seguir.

Dra. Vanessa Medrano León

DEDICATORIAS

A Dios:

Todo poderoso por permitirme lograr esta meta, por estar conmigo en los momentos más difíciles de mi carrera, así como en este momento de triunfo, el cual le dedico y prometo dar lo mejor de mí. Gracias por tu misericordia y tu infinito amor para mí y con los míos.

A mis hijos:

Carlos Arturo y Arturo José Altagracia Medrano, mis dos bendiciones, los que me dan la fuerza y energía para seguir adelante. Son mi regalo más grande.

A mi esposo:

José Arturo Altagracia, por tu paciencia, amor, dedicación, y sobre todo por tu apoyo incondicional el cual ha sido de suma importancia, parte de este logro es tuyo, y espero que sigamos compartiendo muchos más.

A mi madre:

Ana Julia León por creer en mí, ser mi ejemplo como madre, guiarme siempre por el camino del bien, por sus oraciones y siempre estar en todo momento. Por tu apoyo y comprensión. Eres mi inspiración.

A mi padre:

Carlos Medrano por enseñarme a ser una persona recta, honesta, y capaz de luchar por mis metas no importa cuántas veces caiga, siempre hay que levantarse y seguir adelante con más fe y entusiasmo. Te quiero mucho.

A mis hermanos:

Anabelle, Rhomer y Brenda Medrano por cuidarme y estar siempre dispuestos a ayudarme.

A mis abuelos:

Ana Antonia Valdez, Odulio De León, Bienvenida Cabral y Félix Medrano por haberme regalado a mis padres, por sus enseñanzas y amor incondicional.

Mis tíos y primos:

Gracias a todos mis tíos y primos por apoyarme en todo momento, en especial a mi tía Isabel, Dios les de salud y fortaleza.

A mis compañeros de residencia:

Johanny Bravo, Reyna Massiel Bautista, Juan Carlos Solimán y Joel David Morillo, por haberme acompañado durante mi formación y ser más que compañeros mis hermanos.

Dra. Vanessa Karolina Medrano León

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, con recolección de datos prospectivos con el objetivo de determinar prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en el periodo agosto 2019-febrero 2020. Se determinó que la prevalencia enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier es de un 94%, de un total de 344 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El rango de edad de pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares más frecuente fue de 61-75 años, para un 48 %. El 96% de los pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares padecían diabetes mellitus tipo 2. La prevalencia más alta de enfermedad cardiovascular fue en el sexo femenino para un 55% de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y el 45% de los casos fueron pacientes masculinos. El 100% de los pacientes del estudio presentó la hipertensión. El promedio del HbA1C de pacientes con Comorbilidad Cardiovascular fue de 6.7. El total de pacientes con comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol por encima de 200 mg/dl fue 76%.

Palabras clave: Diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, prevalencia

ABSTRACT

A descriptive study was carried out, with prospective data collection in order to determine the prevalence of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus who attend the cardiology and endocrinology practice at the Dr. Salvador Bienvenido Gautier hospital in the period August 2019-February 2020. It was determined that the prevalence of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus who attend the endocrinology practice at the Salvador Bienvenido Gautier Hospital is 94%, out of a total of 344 patients who met the inclusion criteria. The age range of diabetic patients with the most frequent cardiovascular comorbidities was 61-75 years, for 48%. 96% of diabetic patients with cardiovascular comorbidities had type 2 diabetes mellitus. The highest prevalence of cardiovascular disease was in the female sex for 55% of the patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus and 45% of the cases were male patients. 100% of the patients in the study presented hypertension. The average HbA1C of patients with Cardiovascular Comorbidity was 6.7. The total of patients with cardiovascular comorbidities with a cholesterol level above 200 mg / dl was 76%.

Keywords: Diabetes mellitus, cardiovascular disease, prevalence

CAPÍTULO I

I.1. Introducción

La diabetes se considera una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo: en 2010 se estimaba que afectaba a 285 millones de personas, el 6,4% de la población adulta mundial. El aumento de la incidencia y prevalencia de diabetes de tipo 2, motivado por un incremento en la edad de la población, inactividad física y obesidad, motiva esta elevada carga global. La diabetes mellitus es un grupo de trastornos que se caracterizan por producción insuficiente de insulina o por incapacidad para responder de forma adecuada a la insulina, lo que produce hiperglucemia. Generalmente, la diabetes se clasifica en diabetes de tipo 2, que se caracteriza por resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina y representa >90% de todos los casos de diabetes, o en diabetes de tipo 1, que se caracteriza por carencia absoluta de insulina.¹

Las enfermedades cardiovasculares están incrementadas en quienes experimentan diabetes mellitus tipo 1 o 2. El Framingham Heart Study reveló un incremento notable de arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, infarto del miocardio y muerte súbita incremento del riesgo de una a cinco veces en la diabetes mellitus. En fecha reciente, la Asociación Americana del corazón definió a la diabetes mellitus como factor mayor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Por tales motivos, sigue siendo prioritario en el ámbito de la salud pública mundial realizar esfuerzos continuados para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en los diabéticos.²

I.1.1. Antecedentes

La primera referencia por escrito, que comúnmente se acepta, corresponde al papiro encontrado por el arqueólogo y novelista alemán George Ebers en 1873, cerca de las ruinas de Luxor, fechado hacia el 1.553 antes de la era cristiana. Este papiro se conserva hoy en día en la biblioteca de la Universidad de Leipzig Alemania.³

Diez siglos después, en las culturas orientales, mucho más avanzadas que las europeas, se encuentra en la India otra referencia, en el libro de Ayur Veda, se describe una extraña enfermedad, propia de las personas pudientes, obesos, que comen mucho dulce y arroz y cuya característica más peculiar consiste en tener la orina pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas, por lo que la llamaron orina de miel. Durante las últimas décadas se han realizado extraordinarios avances en el conocimiento de la epidemiología, fisiopatología, complicaciones, prevención y tratamiento. La etiología de la Diabetes Mellitus ha sido desentrañada a la luz del conocimiento de los procesos autoinmunitarios, el papel de la herencia, la insulinoresistencia, la predicción ya es factible. Nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos se han desarrollado plenamente, así como otros se vislumbran a corto plazo.^{3,4}

En 1977 por Herman Haller que estudiaba los factores de riesgo asociados a aterosclerosis, utilizó el término síndrome metabólico a las asociaciones entre la obesidad, lípidos mellitus, altos de la diabetes de la sangre, un alto nivel del ácido úrico que predispone a la gota y esteatosis hepática y cómo la presencia combinada de estos factores aumenta el riesgo de convertirse de la aterosclerosis.⁴

I.1.2. Justificación

A nivel mundial la prevalencia de la diabetes mellitus ha aumentado de manera impresionante en los últimos 20 años; en 1985 se calculaba que había 30 millones de casos, en tanto que en el año 2010 se calculó en doscientos ochenta y cinco millones. Con ajuste a las tendencias actuales, la federación internacional de la diabetes, estima que para el año 2030, cuatrocientos treinta y ocho millones de personas presentaran diabetes.^{4,5}

A pesar de que históricamente se ha prestado mucha atención a la prevención y el tratamiento de las complicaciones de las enfermedades microvasculares de la diabetes tales como, retinopatía, nefropatía y neuropatía, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo los trastornos concomitantes principales y

contribuyentes primarios de la mortalidad en la diabetes sobre todo debido a la cardiopatía isquémica, aunque también por el aumento del riesgo asociado a diabetes de enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardíaca.⁵

I.2. Planteamiento del problema

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un conjunto de entidades que afectan el corazón y los vasos sanguíneos. Entre ellas se encuentran la enfermedad coronaria, la enfermedad valvular cardíaca, la hipertensión arterial, el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio.⁶

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus pueden afectar muchos sistemas orgánicos y son causa de gran parte de la morbilidad y mortalidad que acompañan a este trastorno. Las complicaciones crónicas pueden dividirse en vasculares y no vasculares. A su vez, las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopatía (coronariopatía, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral).^{6,7}

El riesgo de desarrollar una CI y de que cause la muerte es de dos a cuatro veces superior en los pacientes diabéticos que en las personas no diabéticas.³ Según los estudios más antiguos, el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a esta enfermedad es similar al que se observa en los pacientes no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio previo. Sin embargo, observaciones más recientes, procedentes de estudios clínicos que han incluido a pacientes con diabetes, indican que el riesgo de cardiopatía isquémica es considerablemente menor, lo que probablemente refleja la eficacia de las intervenciones terapéuticas actuales.⁷

Es por lo antes expuesto que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier agosto 2019- febrero 2020?

I.3. Objetivos

I.3.1. General

Determinar prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier agosto 2019-febrero 2020.

I.3.2. Específicos

Determinar prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier agosto 2019-febrero 2020, según:

1. Edad
2. Sexo
3. Tipo de diabetes
4. Tiempo de evolución de la diabetes
5. Antecedentes mórbidos cardiovasculares
6. Niveles tensionales
7. Niveles de Colesterol Total
8. Niveles de hemoglobina glicosilada

CAPÍTULO II

II.1. Marco Teórico

II.1.1. Historia

La incidencia de las enfermedades cardiovasculares aumento desde el inicio de siglo hasta el punto en que llego a ser la primera causa de muerte en los países industrializados en la medida en que cada país fue cambiando sus estilos de vida tradicionales. En Estados Unidos esto sucedió en 1920, en España no ocurrió hasta finales de la década de los 50. El aumento continuó hasta finales de la década de los 60, en que las investigaciones epidemiológicas llevadas a cabo aportaron la suficiente luz sobre las causas de las ECV. A partir de entonces, la calidad y disponibilidad de los cuidados médicos, unidos a una mayor toma de consciencia de la población promovida por campañas de divulgación, hizo que la mortalidad por este tipo de enfermedades disminuyese. La disminución comenzó a notarse en primer lugar en la costa oeste de los Estados Unidos y tardó algo más en llegar a países como España. A pesar de todo, hoy en día sigue siendo la principal causa de muerte.⁸

Las investigaciones epidemiológicas sobre las causas de las ECV comenzaron ya a principios de siglo. La influencia de la alimentación sobre el desarrollo de la arteriosclerosis fue descrita por primera vez en 1913 por Anitschkow. Años más tarde, en 1953, Kinsell observó una acción depresora de los aceites vegetales sobre los niveles de colesterol en sangre, cuando se introducen en la dieta sustituyendo a las grasas animales. Por su parte, Ahrens identificó a las grasas poliinsaturadas como los componentes críticos de esta reducción. Estas observaciones sirvieron para que otros autores iniciaran investigaciones para determinar de qué forma afectan los diferentes nutrientes sobre los niveles de colesterol en sangre. Concretamente, los estudios de Jeys y Hegsted fueron reveladores en cuanto a dos hechos que marcaron las líneas de investigación de los años siguientes: El efecto del colesterol de las grasas saturadas es el doble del efecto reductor ejercido por las grasas poliinsaturadas.^{8,9}

La forma más eficaz para reducir los niveles de colesterol consistirá en eliminar de la dieta las grasas saturadas. En la última década el interés general se ha centrado en el estudio de los efectos de las grasas saturadas y el colesterol sobre las diferentes fracciones lipídicas. Estas investigaciones han puesto de manifiesto que la prevención dietética del proceso arteriosclerótico debe tender a disminuir la fracción de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad y la elevación de la fracción de las lipoproteínas de alta densidad. Por último, las modernas tecnologías han permitido hacernos una idea bastante precisa del proceso de formación de las placas de ateroma y han salido a la luz nuevos elementos que han definido las líneas de investigación que se están siguiendo actualmente. Los protagonistas de los laboratorios de investigación en materia cardiovascular son hoy en día los elementos antioxidantes, que influyen sobre la fracción de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, los ácidos grasos omega 3, por sus efectos sobre monocitos y macrófagos, la presencia de agentes trombogénicos o antiagregantes plaquetarios en la dieta, el cociente prostaciclina/tromboxano, la liberación del activador del plasminógeno o el fibrinógeno y el nivel de homocisteína en la sangre.¹⁰

La diabetes del término fue acuñada probablemente por Apollonius de Memphis alrededor de doscientos cincuenta años antes de Cristo. La diabetes primero se registra en inglés, en el *diabetes de la forma*, en un texto médico escrito hacia 1425. Era en 1675 que Thomas Willis agregó la palabra *mellitus* a la diabetes de la palabra. Esto estaba debido al gusto dulce de la orina. Este gusto dulce había sido notado en orina por los griegos clásicos, el chino, los egipcios, los indios, y los persas al igual que evidente de su literatura. Sushruta, Arataeus, y Thomas Willis eran los pioneros tempranos del tratamiento de la diabetes. Los médicos griegos prescribieron ejercicio - preferiblemente a caballo para aliviar exceso orinar con frecuencia. Algunas otras formas de la terapia aplicadas a la diabetes incluyen el vino, sobrealimentando para compensar baja del peso fluido, dieta del hambre.¹¹

En 1776, Matthew Dobson confirmó que el gusto dulce de la orina de diabéticos era debido al exceso de una clase de azúcar en la orina y la sangre de la gente

con diabetes. En épocas antiguas y diabetes medieval de las edades estaba generalmente una sentencia a la pena capital. Aretaeus tentativa tratarla, pero no podía dar un buen resultado. Sushruta un curador indio determinó la diabetes y la clasificó como “Madhumeha”. Aquí la miel de los medios del “madhu” de la palabra y combinado el término significa la orina dulce. Los indios antiguos probaron para la diabetes observando si las hormigas fueron atraídas a la orina de una persona. Las palabras coreanas, chinas, y japonesas para la diabetes se basan en los mismos ideogramas que significan enfermedad de la orina del azúcar.^{11,12}

II.1.2. Definición

Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Se clasifican en: hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita, miocardiopatías.¹³

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos que se caracterizan por producción insuficiente de insulina o por incapacidad para responder de forma adecuada a la insulina, lo que produce hiperglucemia.¹⁴

II.1.3. Etiología

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica presuntamente de origen aterosclerótico, es la principal causa de morbilidad y mortalidad para las personas con diabetes y genera un estimado de \$ 37.3 mil millones en gasto anual relacionado con enfermedades cardiovasculares asociado con diabetes. Las afecciones comunes que coexisten con diabetes tipo 2 tales como la hipertensión y la dislipidemia, son factores de riesgo claros para enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y la diabetes en sí confiere un riesgo independiente.¹⁵

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de controlar los factores de riesgo cardiovascular individuales para prevenir o retrasar las enfermedades cardiovasculares en personas con diabetes. Además, se observan grandes beneficios cuando se abordan simultáneamente múltiples factores de riesgo cardiovascular. Bajo el paradigma actual de modificación agresiva del factor de riesgo en pacientes con diabetes, existe evidencia de que las medidas de riesgo de enfermedad coronaria a 10 años entre los adultos estadounidenses con diabetes han mejorado significativamente durante la última década y que la morbilidad y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica la mortalidad ha disminuido.¹⁵

La insuficiencia cardíaca es otra causa importante de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Estudios recientes han encontrado que las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca incidente (ajustada por edad y sexo) fueron dos veces más altas en pacientes con diabetes en comparación con aquellos sin diabetes. Las personas con diabetes pueden tener insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o con fracción de eyección reducida. La hipertensión suele ser un precursor de la insuficiencia cardíaca de cualquier tipo, y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica puede coexistir con cualquier tipo, mientras que el infarto de miocardio previo es a menudo un factor importante en la insuficiencia cardíaca aguda.¹⁶

II.1.4. Clasificación

La clasificación es la tradicional en las cuatro grandes entidades, la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2, la diabetes gestacional, y los tipos específicos de diabetes mellitus debidos a otras causas. Así, la diabetes tipo 1 se debería a la destrucción de las células beta produciendo una deficiencia absoluta de insulina; en esta se debate el proceso por el que pueda generarse un proceso lento pero progresivo de autoinmunidad en el adulto joven, la llamada diabetes autoinmune del adulto y que define la nueva clasificación de la Diabetes de la Organización Mundial para la Salud. La diabetes tipo 2 sería por un déficit progresivo de la

secreción de INS iniciado tras un proceso de resistencia a la insulina; la diabetes gestacional sería aquella que se diagnosticaría en el segundo o tercer trimestre del embarazo sin que haya antecedentes previos de diabetes mellitus; y los otros tipos específicos de diabetes mellitus por otras causas” abarcarían desde la diabetes mellitus monogénica (diabetes neonatal, diabetes juvenil), las enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), a las diabetes mellitus producida por fármaco (glucocorticoides, tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana) . La clasificación de la diabetes mellitus tipo 1 se hace en tres estadios, 1.- autoinmunidad, normo glucemia, sin sintomatología, 2.- autoinmunidad, disglucemia, presintomático y 3.- criterios de diabetes mellitus clínica con hiperglucemia.¹⁶

II.1.5. Fisiopatología

En el caso de individuos genéticamente predispuestos, la obesidad y el sedentarismo conducen a la resistencia a la insulina, estado que precede a la diabetes tipo 2 y que suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la hipertensión y factores protrombóticos⁶. La frecuente asociación en un mismo individuo de estos factores de riesgo es lo que se denomina el síndrome metabólico. La evidencia clínica de resistencia a la insulina incluye la obesidad abdominal, hipertensión arterial leve, elevación ligera de los triglicéridos 150-250 mg/dl, disminución del colesterol lipoproteína de alta densidad ligera elevación del colesterol lipoproteína de baja densidad 130-159 mg/dl y, en algunos casos, hiperglucemia leve 110-126 mg/dl. El reconocimiento de este síndrome es fundamental para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular que constituye la causa de muerte en dos tercios de los pacientes diabéticos.¹⁷

La hipótesis más aceptada y unificadora para describir los aspectos fisiopatológicos del síndrome incluye la resistencia a la insulina, causada por un defecto no totalmente esclarecido en la acción de dicha hormona. El comienzo de la resistencia mencionada es antecedido de hiperinsulinemia posprandial, seguido

de hiperinsulinemia en el ayuno y por último hiperglucemia. Un elemento temprano e importante que contribuye a la aparición de la resistencia a la insulina es la abundancia de ácidos grasos circulantes. Los ácidos grasos libres unidos a la albúmina plasmática provienen predominantemente de las reservas de triglicéridos de tejido adiposo y son liberados por la lipasa hormonosensible. Los ácidos grasos también son producidos por medio de lipólisis de lipoproteínas con abundantes triglicéridos en tejidos, por acción de la lipasa de lipoproteína. La insulina media la acción antilipolítica y la estimulación de la lipoproteína lipasa en tejido adiposo. Como aspecto destacable, la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo constituye la vía más sensible de la acción de la hormona.¹⁷

De este modo, al surgir resistencia a la insulina, el incremento de la lipólisis genera más ácidos grasos y ello a su vez disminuye el efecto antilipolítica de la insulina. El exceso de ácidos grasos incrementa la disponibilidad del sustrato y genera resistencia a la insulina al modificar las señales ulteriores. Los ácidos grasos disminuyen la captación de glucosa mediada por insulina y se acumulan en la forma de triglicéridos en músculos de fibra estriada y miocardio, en tanto que en el hígado aumenta la producción de glucosa y la acumulación de triglicéridos.^{17,18,19}

La hipótesis de la agresión oxidativa permite contar con una teoría unificadora del envejecimiento y la predisposición al síndrome metabólico. En investigaciones hechas en sujetos insulinoresistentes obesos o con diabetes de tipo 2, en los hijos de pacientes de diabetes de tipo 2 y en los ancianos, se identificó un defecto en la fosforilación oxidativa de mitocondria que permitió la acumulación de triglicéridos y moléculas lípidas similares en el músculo. La acumulación de lípidos en el músculo se vinculó con la resistencia a la insulina.¹⁸

II.1.6. Epidemiología

La diabetes se considera una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo: en 2010 se estimaba que afectaba a doscientos ochenta y cinco millones de personas el 6,4% de la población adulta mundial. El aumento de la

incidencia y prevalencia de diabetes de tipo 2, motivado por un incremento en la edad de la población, inactividad física y obesidad, motiva esta elevada carga global al igual que la mayor longevidad de las personas con diabetes. Se calcula que la diabetes afectará a más de cuatrocientos treinta millones de personas el 7,7 por ciento de la población adulta mundial en 2030.¹⁸

El riesgo de mortalidad de los pacientes diabéticos es el mismo que el de los no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio alrededor del 20 porciento⁷, y este riesgo se triplica entre aquellos diabéticos que sufren un infarto. Por esto, no resulta sorprendente que la expectativa de vida de un paciente al que se le diagnostica de diabetes tipo 2 se reduzca en un 30 por ciento. Además, cuando contraen una patología cardiovascular, la mortalidad es mucho mayor entre los diabéticos que entre los no diabéticos⁷. Estos datos han llevado a que diversas instituciones científicas, como la American Heart Association, hayan declarado la diabetes como uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares^{8,18,19}

Por otro lado, los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar un síndrome coronario agudo o, incluso, muerte súbita de forma silente. Por ello, es esencial detectar la aparición inicial de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica es la mayor prevalencia de disfunción ventricular⁹ y de insuficiencia cardíaca, lo que ha venido en llamarse la miocardiopatía diabética. La diabetes aumenta también el riesgo de aterosclerosis carotídea; alrededor del 13 por ciento de los pacientes diabéticos de más de 65 años ha sufrido un accidente cardiovascular. La mortalidad por accidente cerebrovascular es casi el triple entre los pacientes diabéticos.¹⁹

II.1.7. Diagnóstico

II.1.7.1. Clínico

Se entiende como factor de riesgo cardiovascular aquella característica biológica, condición y/o modificación del estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de fallecer por cualquier causa de una enfermedad cardiovascular en

aquellos individuos que lo presentan a medio y largo plazo. Para la evaluación de este riesgo se han elaborado tablas o ecuaciones de probabilidades basadas en estudios prospectivos poblacionales. Estas tablas se aplican posteriormente a los individuos de la población a la que van dirigidas para su análisis estratificado y pormenorizado. Se consideran fundamentalmente los llamados factores de riesgos cardiovasculares clásicos (edad, sexo, tabaquismo, diabetes, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y niveles de presión arterial).²⁰

Otros factores de riesgos cardiovasculares llamados no clásicos (historia familiar, obesidad, distribución de la grasa corporal, trigliceridemia, estrés, nivel socioeconómico, etc.) pueden servir para modular el riesgo calculado. El riesgo cardiovascular global obtenido de esta manera marca las acciones preventivas y los objetivos de control de algunos de los factores de riesgos cardiovasculares modificables en ellas incluidos. En ocasiones, a pesar de las estrategias preventivas, tanto del estilo de vida como farmacológicas, no es posible reducir los niveles de un determinado factores de riesgos cardiovasculares a unos objetivos adecuados. En estos casos debemos actuar sobre los otros factores de riesgos cardiovasculares modificables para disminuir el riesgo cardiovascular global.²⁰

La calculadora de riesgo cardiovascular del del colegio americano de cardiología, es generalmente una herramienta útil para estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años. La calculadora incluye la diabetes como factor de riesgo, ya que la diabetes en sí confiere un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, aunque debe reconocerse que estas calculadoras de riesgo no tienen en cuenta la duración de la diabetes o la presencia de complicaciones de la diabetes, como la albuminuria. Aunque existe cierta variabilidad en la calibración en varios subgrupos, incluidos el sexo, la raza y la diabetes, la predicción general del riesgo no difiere en aquellos con o sin diabetes, validando el uso de calculadoras de riesgo en personas con diabetes. El riesgo a 10 años de un primer evento de enfermedad cardiovascular aterosclerótica debe evaluarse para estratificar mejor el riesgo de enfermedad

cardiovascular y ayudar a guiar la terapia, como se describe a continuación. Recientemente, se han desarrollado puntajes de riesgo y otros biomarcadores cardiovasculares para la estratificación del riesgo de pacientes de prevención secundaria, es decir, aquellos que ya tienen un alto riesgo porque tienen enfermedad cardiovascular aterosclerótica pero que aún no se usan ampliamente.²¹

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales: Diabetes tipo 1 debido a la destrucción autoinmune de las células β , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Diabetes tipo 2 debido a una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina de células β con frecuencia en el contexto de la resistencia a la insulina. Diabetes mellitus gestacional (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes evidente antes de la gestación). Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis) e inducida por fármacos o productos químicos. diabetes (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana / síndrome de inmunodeficiencia adquirida o después del trasplante de órganos).²²

La diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 son enfermedades heterogéneas en las que la presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente. La clasificación es importante para determinar la terapia, pero algunas personas no pueden clasificarse claramente como que tienen diabetes tipo 1 o tipo 2 al momento del diagnóstico. Los paradigmas tradicionales de diabetes tipo 2 que ocurren solo en adultos y diabetes tipo 1 solo en niños ya no son precisos, ya que ambas enfermedades ocurren en ambos grupos de edad.²²

II.1.7.2. Laboratorio

En un paciente con síntomas clásicos, la medición de glucosa en plasma es suficiente para diagnosticar diabetes, síntomas de hiperglucemia o crisis

hiperglucémica más una glucosa en plasma aleatoria ≥ 200 mg/ml. En estos casos, conocer el nivel de glucosa en plasma es crítico porque, además de confirmar que los síntomas se deben a la diabetes, informará las decisiones de manejo. Algunos proveedores también pueden querer conocer los valores de hemoglobina glicosilada para determinar cuánto tiempo ha tenido un paciente hiperglucemia.^{22,23}

II.1.7.2. 1. Biomarcadores

La adición de biomarcadores circulantes para la evaluación del riesgo cardiovascular tiene un valor clínico limitado. En pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular conocida, la medición de la proteína C reactiva o fibrinógeno proporciona un valor incremental menor a la evaluación del riesgo actual.^{23,24,25}

En cuanto a la troponina cardíaca de alta sensibilidad, la mortalidad cardiovascular estimada a diez años para individuos con niveles indetectables menor 3 ng/L, bajos detectables 3-14 ng/L y aumentados ≥ 14 ng/L fue cuatro, dieciocho y treinta y nueve por ciento, respectivamente.³² Sin embargo, la adición de troponinas T a los factores de riesgo convencionales no ha mostrado un poder discriminativo incremental en este grupo. En individuos con diabetes mellitus tipo I, la troponina T elevada fue un predictor independiente de deterioro renal y eventos cardiovasculares. El valor pronóstico del péptido natriurético pro bnp, en una cohorte no seleccionada de personas con diabetes mellitus, mostró que los pacientes con niveles bajos de dichos péptidos menor 125 pg/ml tienen un excelente pronóstico a corto plazo.²⁴

La presencia de albuminuria 30-299 mg/día, se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo I y diabetes mellitus. La medición de la albuminuria puede predecir la disfunción renal y justificar intervenciones renoprotectoras.²⁵

II.1.7.3. Imágenes

II.1.7.3.1 Electrocardiograma

Un electrocardiograma en reposo puede detectar un infarto al miocardio silencioso en el 4 por ciento de las personas con diabetes mellitus, lo que se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en hombres, pero no en mujeres. Además, el intervalo QT corregido prolongado se asocia con un aumento de la mortalidad cardiovascular en diabetes tipo 1, mientras que el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo se asocia con riesgo de enfermedad cardiovascular y pacientes tanto con diabetes tipo 1 y tipo 2. La baja variabilidad de la frecuencia cardíaca, un marcador de neuropatía autonómica diabética se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria mortal y no mortal. ²⁶

En cohortes prospectivas, un veinte a cuarenta por ciento de los pacientes con diabetes presentaron depresión silenciosa del segmento ST durante el electrocardiograma de ejercicio. La sensibilidad y especificidad del electrocardiograma de ejercicio en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria significativa en pacientes con diabetes mellitus asintomáticos fueron cuarenta y siete y ochenta y uno por ciento, respectivamente. La combinación de ECG de ejercicio y una técnica de imagen proporciona un valor de diagnóstico y pronóstico incremental a los pacientes con diabetes. ^{26,27}

II.1.7.3.2 Ecocardiograma

Hablar en el día de hoy de los hallazgos ecocardiográficos en los paciente con Diabetes Mellitus es una tarea bastante difícil, ya que en los últimos años con el desarrollo de las nuevas técnicas de estudio de la función sistólica y diastólica se ha enriquecido el arsenal de conocimientos. Como producto que la diabetes mellitus es un verdadero factor de riesgo en los eventos cardiovasculares el estudio de estos pacientes no sólo se ha dirigido al simple diagnóstico clínico, sino que ha traspasado la frontera del mismo y hoy en día, no sólo se estudian los pacientes sintomáticos, sino también los pacientes diagnosticados como diabetes

mellitus asintomáticos y relacionar estos hallazgos con el substrato en el cual estos acontecimientos se desarrollan como lo es la microvasculatura del músculo cardíaco.²⁸

La evaluación ecocardiografía hoy en día de los pacientes con DM, se efectúa en modo M, 2D dimensional, doppler a color, doppler tisular y el speckle tracking, que permiten valorar los cambios sectoriales del músculo cardíaco. Aunque valorar la función sistólica parecería una tarea no muy difícil, la mejor manera y menos inequívoca sería la fracción de eyección calculada por la fórmula modificada de Simpson método biplano. La enfermedad arterial coronaria es una de las causas de muerte en los pacientes con DM, esto significa que la realización de la ecocardiografía de esfuerzo es un arma poderosa para el diagnóstico y estratificación del riesgo coronario no sólo para la población general, sino también aplicada con más veracidad a los pacientes con diabetes mellitus. Es por esto que hoy en día aceptamos que la ecocardiografía de esfuerzo es un método predictivo de eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos con sospecha de enfermedad de sus arterias coronarias manifiesto o no. Es por esto que se hace necesaria, para la valoración de los pacientes con diabetes mellitus, la valoración de la función diastólica utilizando las siguientes medidas:²⁸

1. Velocidad pico del llenado temprano
2. Velocidad pico del llenado atrial
3. Relación de A/E
4. Tiempo de deceleración
5. Tiempo de aceleración
6. Tiempo de relajación isovolumétrica
7. Tiempo de contracción isovolumétrica

II.1.7.3.3 Tomografía computarizada

Con la tomografía computarizada, se puede realizar una estimación no invasiva de la carga aterosclerótica y la identificación de placas ateroscleróticas que causan estenosis coronaria significativa. La presencia de placas en la ecografía

carotídea se ha asociado con un aumento de los eventos cardiovasculares en sujetos con diabetes mellitus. Además, los pacientes con diabetes mellitus tienen una mayor prevalencia de calcificación de las arterias coronarias en comparación con los sujetos de edad y sexo sin diabetes mellitus. Mientras que un puntaje se escora de calcio coronario de 0 se asocia con un pronóstico favorable en sujetos asintomáticos con diabetes mellitus, cada incremento en el puntaje de escora de calcio coronario de (1 a 99, de 100 a 399 y ≥ 400) se asocia a un riesgo relativo de mortalidad de veinticinco a treinta y tres por ciento mayor. ^{29,30}

II.1.7.3.4 Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) ha resultado extraordinariamente exacta para la valoración de la efectividad de las intervenciones destinadas a obtener una regresión de la placa^{51,52}. Nuestro grupo fue pionero en el planteamiento del concepto de que el depósito de ateroma en la pared vascular no era un fenómeno unidireccional, al mostrar por primera vez el efecto de la apolipoproteína A-
lipoproteína de alta densidad, sobre la carga de ateroma.²⁹

Posteriormente, el desarrollo de la resonancia magnética nos permitió demostrar que diversas intervenciones dirigidas a diferentes mecanismos permitían producir una regresión de las placas ateroscleróticas ya establecidas. Los trabajos recientes se han centrado en el diagnóstico por imagen de procesos biológicos (diagnóstico por la imagen funcional) además de la anatomía. El conocimiento del mecanismo que interviene en el desarrollo, la inflamación y la inestabilidad de la placa llevó al concepto de diagnóstico por imagen funcional. La inflamación existente en la placa aterosclerótica puede cuantificarse mediante tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG), puesto que la captación de FDG está confinada a las áreas ricas en macrófagos. Para superar las limitaciones de la exploración de tomografía con emisión de positrones en lo relativo a la resolución anatómica, la fusión de la fluorodexiglucosa- tomografía con emisión de positrones con la resonancia magnética de alta resolución permitió obtener una combinación sorprendente de caracterización del tamaño de la placa

y cuantificación de la inflamación. En consecuencia, se ha dedicado mucho esfuerzo a la detección de áreas de alto riesgo. La vulnerabilidad de la placa se ha asociado en gran medida al contenido de macrófagos de ésta. 29,30,31

La composición de la placa ha sido objeto de una amplia investigación. A pesar de que nosotros demostramos que los nuevos medios de contraste pueden ser útiles para detectar placas ricas en lípidos en la resonancia magnética, la sensibilidad y especificidad de estos medios de contraste "no dirigidos" está lejos de ser la deseable. Los nuevos avances en las técnicas de imagen moleculares con el empleo de medios de contraste dirigidos han permitido una caracterización no invasiva de la composición de la placa. Muy recientemente se ha demostrado que las micro micelas dirigidas a los macrófagos intensifican la pared vascular aterosclerótica de los ratones para Apolipoproteína E in vivo, lo cual sugiere que el grado de intensificación observado en la resonancia magnética podría estar directamente relacionado con el contenido macrofágico del vaso aterosclerótico. Estos resultados preliminares aumentan la probabilidad de obtención de imágenes exactas de la composición de la placa. Una cuestión que no se ha abordado todavía es la de si las exploraciones de imagen funcionales y anatómicas seriadas en pacientes de alto riesgo permiten efectuar un seguimiento de la efectividad de las intervenciones.³¹

II.1.8. Enfermedades cardiovasculares

II.1.8.1. Hipertensión arterial

La guía para la prevención, detección, evaluación y manejo de la presión arterial alta en adultos establece que la prevalencia de la hipertensión entre los adultos con diabetes mellitus es aproximadamente del ochenta por ciento, y la hipertensión es al menos dos veces más común en personas con diabetes tipo 2 que en individuos sin dicha patología. La convivencia de la hipertensión y la diabetes mellitus aumentan notablemente el riesgo de desarrollar daño cardiovascular, lo que resulta en una mayor incidencia de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, accidente

cerebrovascular y mortalidad por eventos cardiovasculares, y puede aumentar el riesgo de enfermedad microvascular, como nefropatía o retinopatía.³²

Hay evidencia de calidad limitada para determinar un objetivo de presión arterial preciso en adultos con diabetes mellitus. No hay estudios controlados Randomizados explícitamente 1) documentó si el tratamiento para una meta de presión arterial sistólica menor de 140 mmHg versus una meta más alta mejora resultados clínicos en adultos con hipertensión y diabetes mellitus o 2) evaluaron directamente los resultados clínicos asociados con presión arterial sistólica menor 130 mmHg. Sin embargo, 2 revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios controlados respaldan un objetivo de presión arterial sistólica menor 140 mmHg.³²

II.1.8.2. Cardiopatía isquémica

Los factores de riesgo de cardiopatía isquémica tradicionales, como hipertensión, dislipidemia y adiposidad, se agrupan en los pacientes diabéticos. Sin embargo, este agrupamiento no explica por completo el aumento del riesgo de CI entre los pacientes diabéticos, con muchos otros mecanismos implicados. Los mecanismos por los cuales la hiperglucemia podría incrementar el riesgo de aterosclerosis continúan siendo poco conocidos, pero, dadas las asociaciones entre la gravedad de la hiperglucemia y el riesgo de aterosclerosis en la diabetes mellitus de tipos 1 y 2, probablemente influya directamente en el desarrollo, la progresión y la inestabilidad de la aterosclerosis. Las principales alteraciones vasculares relacionadas con la hiperglucemia son la disfunción vasomotora endotelial, los efectos vasculares de los productos finales de glucosilación avanzada, los efectos adversos de los ácidos grasos libres circulantes, la inflamación sistémica incrementada y un estado protrombótico.^{33,34,35}

La disfunción vasomotora endotelial, una característica distintiva de la enfermedad vascular diabética, se asocia con el aumento de la hipertensión y con desenlaces adversos de la enfermedad cardiovascular. Entre la miríada de mecanismos que contribuyen a la disfunción endotelial se encuentran la biología anómala del óxido nítrico, el aumento de la endotelina y la angiotensina II

circulantes, y la reducción de la actividad de la prostaciclina, todos los cuales contribuyen a perturbaciones de la regulación del flujo sanguíneo. Las anomalías en el metabolismo de los lípidos también contribuyen al aumento del riesgo aterosclerótico asociado con la diabetes. Las concentraciones elevadas de triglicéridos, las concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y el aumento de partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas son características de la dislipidemia diabética, y todas pueden contribuir al desarrollo y la progresión acelerada de la aterosclerosis.³⁴

Las alteraciones de las vías de la coagulación y fibrinolíticas y de la biología de las plaquetas se añaden al riesgo vascular de la diabetes, lo que da lugar a una miríada de factores constituyentes protrombóticos.¹¹ Estas anomalías involucran al incremento de factor tisular circulante, factor VII, factor de von Willebrand e inhibidor 1 activador del plasminógeno, con disminución de las concentraciones de antitrombina III y proteína C. Además, las alteraciones de la activación, agregación, morfología y vida de las plaquetas contribuyen aún más al aumento de la posibilidad de trombosis, así como a la aceleración de la aterosclerosis.³⁴

El aumento de la inflamación sistémica presagia el aumento del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular, relacionado con el incremento del estrés oxidativo y la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada. Por ejemplo, la diabetes se asocia con la placa aterosclerótica rica en lípidos con incremento del contenido de células inflamatorias, expresión del factor tisular y expresión del receptor de productos finales de la glucosilación avanzada.³⁵

II.1.8.3. Insuficiencia cardíaca

Aunque el infarto al miocardio y la hipertensión son los factores de riesgo más frecuentes relacionados con la insuficiencia cardíaca, la diabetes también es un factor predictivo independiente de insuficiencia cardíaca, con un incremento del riesgo asociado del doble al quíntuple. Una vez que se presenta la insuficiencia cardíaca, la diabetes conlleva un pronóstico especialmente adverso de mortalidad y morbilidad posteriores. En pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular

ateroesclerótica prevalente observada en la historia clínica durante 4 años, la insuficiencia cardíaca en el inicio del estudio se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad cardiovascular. A la vista de estas observaciones, la mejor comprensión de los fundamentos patobiológicos que unen la diabetes y la insuficiencia cardíaca, y la optimización de las estrategias para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en esta población siguen siendo consideraciones clave de salud pública.^{36,37}

Los pacientes con y sin diabetes comparten las causas comunes de la insuficiencia cardíaca, como cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y fibrilación auricular. Sin embargo, estos factores de riesgo comunes no son responsables por completo del riesgo aumentado de IC en los diabéticos, lo que indica un aumento de la vulnerabilidad miocárdica en los casos de diabetes y probablemente efectos sinérgicos entre estos factores y la diabetes que aumentan el riesgo de insuficiencia, lo que da lugar al concepto del de afecciones comunes en la diabetes que pueden ser la base del riesgo de insuficiencia cardíaca.³⁶

A la vista de su alta prevalencia entre los pacientes diabéticos, la cardiopatía isquémica sigue siendo el principal factor de riesgo de insuficiencia cardíaca en estos pacientes, tanto en el entorno ambulatorio crónico como después de episodios de síndrome coronario agudo. Además de la carga de aterosclerosis coronaria, otros factores contribuyentes a este aumento del riesgo pueden ser el aumento de la prevalencia de síntomas silentes o atípicos de isquemia que retrasa el diagnóstico y la intervención, el uso subóptimo de las intervenciones terapéuticas, el equilibrio simpático vagal alterado, el medio protrombótico, la alteración de la función endotelial coronaria y el metabolismo miocárdico isquémico desordenado.³⁶

En conjunto, estos efectos y otros probablemente incrementan la carga isquémica, aumentan el tamaño del infarto y afectan de forma adversa a la remodelación en el contexto de la cardiopatía isquémica y episodios de síndrome coronario agudo. La prevalencia de hipertensión, que afecta tanto al riesgo de

cardiopatía isquémica como al de insuficiencia cardíaca, supera el setenta por ciento en las poblaciones de diabéticos. Entre los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, el riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta.^{36,37}

Los efectos directos de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina sobre el metabolismo de la célula miocárdica pueden contribuir a la disfunción cardíaca en la diabetes, con la alteración del suministro de sustrato energético y el deterioro del cambio de sustrato metabólico en condiciones de estrés. El miocardio utiliza predominantemente ácidos grasos libres en condiciones aeróbicas, pero progresivamente cambia a la glucólisis y la oxidación de piruvato durante la isquemia. En el corazón del diabético, la resistencia a la insulina altera ese cambio de sustrato y el transporte de la glucosa hacia el interior de las células, dando lugar a la oxidación anaerobia de los ácidos grasos y afectando a la eficiencia del ciclo energético del miocardio, además de generar subproductos oxidativos nocivos. El exceso sistémico de ácidos grasos libres, combinado con la desregulación celular del metabolismo de los lípidos en la diabetes mellitus de tipo 2, contribuye a la acumulación de triglicéridos en el miocito, que provoca más perturbaciones del metabolismo de los miocitos y la inducción de apoptosis debida a la lipotoxicidad, además de su influencia adversa sobre la función mecánica cardíaca atribuible al aumento de la masa miocárdica. La diabetes causa varios cambios morfológicos sobre el miocardio, con anomalías de los miocitos, la matriz extracelular y los microvasos.^{26,37}

Considerando que dichas alteraciones suelen estar presentes en las causas de la miocardiopatía, tienden a ser más frecuentes y graves en el contexto de la diabetes. Además, más específico de la diabetes, la acumulación de productos finales de la glicación avanzada, como las macromoléculas no modificadas enzimáticamente por la glucosa, cuya formación y acumulación depende de la gravedad de la hiperglucemia, puede contribuir al riesgo de insuficiencia cardíaca. Los depósitos de ácidos grasos dentro de la matriz extracelular del miocardio afectan negativamente a las funciones cardíacas sistólica y diastólica, lo que es

atribuible, en gran parte, a la reticulación de ácidos grasos libres de la matriz de colágeno.^{37,42,43}

II.1.8.4. Fibrilación auricular

La diabetes de tipo 2 está relacionada de forma independiente con la fibrilación auricular y agrava el riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia sistémica, lo que da lugar a las recomendaciones en las directrices sobre la anticoagulación sistémica en todos los pacientes diabéticos que presentan fibrilación auricular. Aunque la Warfarina ha sido tradicionalmente el pilar de la anticoagulación sistémica para la fibrilación auricular, los anticoagulantes orales directos dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán ahora son otras alternativas.^{36,37}

II.1.8.4.1 Latidos ventriculares prematuros y taquicardia supraventricular paroxística

Las palpitaciones, los latidos ventriculares prematuros y la taquicardia ventricular (TV) no sostenida son comunes en pacientes con diabetes mellitus. La evaluación diagnóstica y el tratamiento de las arritmias ventriculares no difiere entre pacientes con y sin diabetes mellitus. En pacientes diabéticos con latidos ventriculares prematuros frecuentes y sintomáticos o TV no sostenida, se debe evaluar la presencia de enfermedad cardíaca estructural con electrocardiograma de esfuerzo, ecocardiografía, angiografía coronaria o resonancia magnética. El riesgo de eventos cardíacos lo dictan generalmente las cardiopatías preexistentes, más que los latidos ectópicos. Para los pacientes muy sintomático con latidos ventriculares prematuros o TV no sostenida, se puede usar los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio, los fármacos flecainida o propafenona o la ablación con catéter en casos de ausencia de cardiopatía estructural para suprimir las arritmia.^{36,37}

II.1.9. Tratamiento

II.1.9.1. Cambios en el estilo de vida

Las guías prácticas clínicas europeas y norteamericanas abogan por la modificación en el estilo de vida como la primera medida para la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus. Incluso una pérdida de peso moderada retrasa la progresión de prediabetes a diabetes mellitus 2. Un metaanálisis reciente de 63 estudios demostró que la pérdida de cada kilogramo de más se asocia con una reducción del 43% en la posibilidad de contraer diabetes mellitus tipo 2. Los estudios Finnish Diabetes Prevention Study y Da Qing Diabetes Prevention Study, aunque relativamente pequeños, demostraron que las modificaciones en el estilo de vida en la IG reducen significativamente la aparición de diabetes tipo 2, con una reducción en las complicaciones vasculares en la cohorte china.^{38,39}

Los resultados del seguimiento a largo plazo del programa de prevención de diabetes respaldan el enfoque por el que las intervenciones en el estilo de vida o la metformina reducen significativamente la aparición de diabetes a lo largo de quince años. En la diabetes mellitus establecida, una ingesta calórica menor causa una disminución de la hemoglobina glicosilada y mejora la calidad de vida. El mantenimiento de la pérdida de peso durante cinco años se asocia con mejoras constantes en la hemoglobina glicosilada y las concentraciones lipídicas. Para muchos pacientes con obesidad y diabetes mellitus, es necesaria una pérdida de peso de más del cinco por ciento para mejorar los controles glucémicos, los valores lipídicos y la presión arterial. La cirugía bariátrica logra pérdida de peso a largo plazo y reduce la diabetes mellitus, así como la elevación de los factores de riesgo, con efectos que son superiores a las modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento médico intensivo por sí solos.³⁸

II.1.9.2. Dieta

La distribución de nutrientes debería basarse en la evaluación individual de los patrones de alimentación, las preferencias y los objetivos metabólicos actuales del paciente. La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos

redujo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular el cuarenta y nueve por ciento diabéticos. No existe justificación para recomendar dietas muy bajas en hidratos de carbono en la diabetes mellitus. Un metaanálisis reciente basado en diez estudios controlados con mil trescientos setenta y un pacientes ha demostrado que los efectos hipoglucemiantes de las dietas bajas y altas en carbohidratos eran similares tras 1 año o después y no existen efectos significativos en el peso o el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.³⁹

La cantidad ideal de grasa dietética para los pacientes con DM es un asunto controvertido. Diversos estudios controlados que incluían a pacientes diabéticos han informado que un patrón de alimentación mediterráneo rico en grasas polinsaturadas y monoinsaturadas puede mejorar tanto el control glucémico como los lípidos sanguíneos. No se ha demostrado que los suplementos con ácidos grasos n-3 mejoren el control glucémico en la diabetes mellitus y dichos estudios no apoyan la recomendación de suplementos de n-3 para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular.³⁹

Los pacientes con diabetes mellitus deben seguir las recomendaciones para la población general sobre la ingesta de grasa recomendada, el colesterol dietético y las grasas tipo trans. En general, las grasas tipo trans deberían evitarse. No se recomienda el ajuste del consumo diario de proteínas en la diabetes mellitus, a no ser que haya enfermedad renal, en cuyo caso se recomienda ingerir una menor cantidad de proteínas. Las verduras, legumbres, frutas y cereales integrales deben ser parte de una dieta saludable. ^{39,40}

El consumo de alcohol un metaanálisis reciente mostro que, mientras las cantidades de alcohol pequeñas menor 100 g/semana se asociaban con un riesgo menor de infarto al miocardio, no existen límites claros en que el consumo de alcohol deja de estar asociado con una reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular tales como hipertensión, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardiaca. El consumo moderado de alcohol no debería fomentarse como una forma de protección contra la enfermedad cardiovascular.⁴⁰

El consumo de más de cuatro tazas de café al día se asoció con un riesgo más bajo de enfermedad cardiovascular en pacientes fineses con diabetes mellitus. Se debería hacer una excepción para el café que se prepara hirviendo café molido, el cual aumenta el colesterol.⁴¹

No se recomiendan los suplementos de vitaminas o macronutrientes para reducir el riesgo de diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. ⁴¹

II.1.9.3. Actividad física

La actividad física retrasa la progresión en de intolerancia a la glucosa a diabetes mellitus 2 y mejora el control glucémico y las complicaciones de la enfermedad cardiovascular. El entrenamiento aeróbico y de resistencia mejora la acción de la insulina, el control glucémico y lipídico y la presión arterial.

Se recomienda actividad física de moderada a vigorosa durante al menos ciento cincuenta minutos a la semana para la prevención y el control de la diabetes mellitus. Los pacientes con prediabetes y diabetes mellitus deberían realizar dos sesiones por semana de entrenamiento de resistencia y las mujeres diabéticas embarazadas debería hacer regularmente ejercicio moderado Incentivar el aumento de la actividad física de cualquier nivel aporta beneficios; incluso caminar unos mil pasos más al día podría ser beneficioso y podrían ser un buen punto de partida para muchos pacientes.^{41,42}

II.1.9.4. Tabaquismo

El tabaquismo aumenta el riesgo de diabetes mellitus enfermedad cardiovascular y muerte prematura y debería evitarse, incluso el pasivo. Si el consejo, el apoyo y la motivación resultan insuficientes, deberían considerarse terapias farmacológicas cuanto antes, incluidos fármacos sustitutivos de la nicotina seguidos de bupropion o vareniclina. Los cigarrillos electrónicos son una ayuda en el abandono del tabaquismo en todo el mundo, pero no se ha llegado a un

consenso sobre su eficacia y su seguridad. Los programas de abandono del tabaquismo tienen una eficacia baja a los 12 meses. 43

II.1.9.4. Hipolipemiantes

La DM de tipo 2 está asociada con un patrón característico de dislipidemia. Todos los componentes del perfil de dislipidemia diabética se asocian de forma independiente con el riesgo de enfermedad cardiovascular, en los que se incluyen el aumento de partículas de lipoproteína de baja densidad pequeñas y densas, el aumento de la concentración de apolipoproteína B, el aumento de las concentraciones de triglicéridos y la disminución del colesterol de alta densidad. A pesar de la extensa investigación sobre la modificación de las concentraciones de triglicéridos y colesterol de alta densidad con varios fármacos, la influencia neta sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular de estas estrategias sigue siendo incierta, y el tratamiento con estatinas sigue siendo la piedra angular de la intervención terapéutica sobre los lípidos en los pacientes diabéticos.⁴⁴

II.1.9.4.1 Estatinas

Las directrices actuales para el tratamiento de la dislipidemia diabética se centran en el uso de estatinas, con cálculos del número de pacientes que es necesario tratar para la prevención de una complicación adversa importante de la enfermedad cardiovascular a lo largo de cinco años en el ámbito de la diabetes:

Treinta y nueve para la prevención primaria y diecinueve entre pacientes con enfermedad cardiovascular prevalente. Estas directrices no necesitan la elevación del colesterol de baja densidad como requisito para el tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos y las recomiendan en todos los pacientes diabéticos de cuarenta años o más con uno o más factores de enfermedad cardiovascular, así como en pacientes más jóvenes con enfermedad cardiovascular prevalente, y la mayor parte avalan un objetivo de al menos el colesterol de baja densidad menor de 100 mg/dl, o una reducción del treinta y cinco por ciento desde la concentración basal. Una actualización reciente ha respaldado un objetivo opcional más intensivo

para los pacientes diabéticos de colesterol de baja densidad menor de 70 mg/dl y de colesterol no de alta densidad menor de 100 mg/dl.⁴⁴

Las directrices de la Asociación americana del corazón y el colegio americano de cardiología sobre el tratamiento lipídico recomiendan la prescripción de estatinas con una intensidad basada en el riesgo calculado de enfermedad vascular aterosclerótica a lo largo de diez años, independientemente de los objetivos de concentraciones de colesterol de baja densidad o colesterol de baja densidad específico o colesterol no de alta densidad. Los pacientes diabéticos que exceden del riesgo calculado de enfermedad vascular aterosclerótica del siete punto cinco por ciento a los diez años deben recibir al menos tratamiento con estatinas de intensidad moderada. Estas directrices también desaconsejan la adición de terapias modificadoras de lípidos, como ezetimiba, aglutinantes de ácidos biliares, derivados del ácido fíbrico, aceite de pescado o niacina, y reservan su empleo para los pacientes con intolerancia a las estatinas.^{44,45}

El tratamiento con estatinas en dosis intensas frente a las moderadas reduce aún más el riesgo de enfermedad cardiovascular. La estatina en dosis intensas se asocia con la aparición acelerada de diabetes debido a mecanismos desconocidos. Se desconoce si el tratamiento con estatinas en dosis intensas afecta de forma adversa al control de la glucosa en los pacientes diabéticos. En vista de la influencia favorable e intensa del tratamiento con estatinas sobre la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, sin embargo, los efectos adversos observados sobre la glucosa no deben desaconsejar el empleo agresivo del tratamiento con estatinas en dosis intensas para pacientes diabéticos seleccionados. Las directrices avalan un abordaje de tratamiento por objetivos. En función del cálculo del riesgo individual, los pacientes diabéticos tienen un riesgo de enfermedad cardiovascular alto o muy alto, definido el riesgo muy alto por la presencia de daño en los órganos diana, como proteinuria, o con al menos un factor de riesgo cardiovascular mayor adicional, como el tabaquismo, la hipercolesterolemia marcada o la hipertensión acentuada. Estos pacientes deben alcanzar un objetivo diana de colesterol de baja densidad menor de 70 mg/dl, o

una disminución de al menos del cincuenta por ciento. La mayoría de los demás pacientes diabéticos se clasifican como de alto riesgo, con un objetivo de colesterol de baja densidad menor de 100 mg/dl. 44,45,46

II.1.9.4.2 Ezetimibe

La ezetimiba inhibe el transportador de colesterol intestinal de Niemann-Pick C1 de tipo 1. El *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* evaluó el efecto de objetivos más intensos del colesterol de baja densidad con simvastatina/ezetimiba frente al objetivo de control estándar con simvastatina en dieciocho mil ciento cuarenta y cuatro pacientes después de episodios de síndrome coronario agudo, con concentraciones de colesterol LDL por encima de los objetivos actuales.⁴⁶

Después de un seguimiento medio de cinco años, la ezetimiba/simvastatina redujo el colesterol de baja densidad a 53,7 mg/dl frente a 69,5 mg/dl en el grupo de simvastatina, y produjo una reducción del riesgo relativo estadísticamente significativa del seis punto siete por ciento para el criterio de valoración compuesto primario de mortalidad cardiovascular, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, ingreso hospitalario por angina inestable o revascularización. Los análisis de subgrupos del estudio en cuestión mostraron que el beneficio en el ensayo clínico total fue impulsado principalmente por una ventaja sólida del subconjunto de diabetes. Los resultados demuestran que la disminución del colesterol de baja densidad hasta concentraciones por debajo de los objetivos actuales se traduce en una reducción mayor de los episodios cardiovascular. ⁴⁶

II.1.9.4.3. Inhibidores de PCSK9.

Otra estrategia novedosa de disminución del colesterol de baja densidad es la inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 con anticuerpos como alirocumab o evolocumab ambos aprobados en Europa y Estados Unidos ya que se han demostrado resultados prometedores en varias poblaciones de pacientes, como la de los pacientes diabéticos. Estos anticuerpos posiblemente

reducen el colesterol de baja densidad en un cuarenta a un sesenta por ciento, con efectos similares en pacientes con o sin diabetes. El ensayo clínico publicado recientemente Fourier demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo del 15% para el criterio de valoración final primario compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ingreso hospitalario por angina inestable o revascularización coronaria con evolocumab frente a placebo en veintisiete mil quinientos sesenta y cuatro pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente evidente.^{47,48,49}

El evolocumab redujo con significado estadístico los desenlaces cardiovasculares de forma sólida en pacientes que en el inicio del estudio tenían o no diabetes. El evolocumab no aumentó el riesgo de diabetes de nueva aparición en pacientes sin diabetes en el inicio del estudio incluidos los pacientes con prediabetes.⁴⁹

II.1.9.4.4. Fibratos

Los fibratos siguen siendo una opción para los pacientes con intolerancia a las estatinas, para la hipertrigliceridemia aislada en pacientes diabéticos y con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, y como tratamiento complementario a las estatinas máximas toleradas cuando los pacientes no logran alcanzar los objetivos terapéuticos, con el reconocimiento de cierto aumento del riesgo de miopatía cuando se combinan con una estatina, en particular con gemfibrocilo, que no se debe unir nunca al tratamiento con estatinas.⁵⁰

II.1.9.4.5. Ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos omega 3 (aceite de pescado) pueden reducir los triglicéridos circulantes hasta en un cuarenta por ciento y son prometedores para el tratamiento de la dislipidemia diabética. Sin interacciones con las estatinas, el aceite de pescado es atractivo como tratamiento añadido a las estatinas para la reducción mayor de los triglicéridos. Una serie de ensayos clínicos con asignación al azar demostró efectos del aceite de pescado beneficiosos sobre los desenlaces

de las enfermedades cardiovasculares, pero los resultados posteriores del ensayo clínico con asignación al azar *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention* han cambiado estos hallazgos. El aceite de pescado sigue siendo un complemento razonable para el tratamiento con estatinas en pacientes con triglicéridos extremadamente elevados mayor de 500 mg/dl para atenuar la hiperviscosidad o las complicaciones de pancreatitis, sin pruebas claras de reducción del riesgo cardiovascular.⁵⁰

II.1.9.5. Tratamiento de la hipertensión arterial

Se ha demostrado que la reducción del consumo de sodio, las dietas ricas en verduras, las frutas, los productos lácteos bajos en grasas y la dieta mediterránea mejoran el control de la presión arterial. Como resultado de una modificación a largo plazo de la práctica de ejercicio, se observaron reducciones pequeñas, pero significativas en la presión arterial sistólica de siete mmHg y diastólica de cinco mmHg. Idealmente, una recomendación de ejercicio que busque reducir la presión arterial en pacientes con presión arterial normal o con hipertensión incluirá una combinación de ejercicio aeróbico con entrenamiento de resistencia dinámico.⁵¹

II.1.9.5.1. Antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina II son las piedras angulares del tratamiento de la hipertensión en la diabetes debido a sus efectos favorables sobre la nefropatía diabética y los desenlaces de la enfermedad cardiovascular.⁵¹

Datos de ensayos clínicos con asignación al azar de pacientes con y sin hipertensión respaldan la recomendación de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes diabéticos. Por ejemplo, el ensayo clínico Heart Outcomes Prevention Evaluation comparó el ramipril 10 mg diarios frente a placebo en pacientes con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y descubrió que el ramipril fue superior a placebo en el subconjunto

de tres mil quinientos setenta y siete pacientes diabéticos con respecto al criterio de valoración primario de mortalidad cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular y para la nefropatía manifiesta.⁵¹

Observaciones similares fueron publicadas en el subanálisis de diabetes del ensayo clínico *European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*, que evaluó el perindopril frente a placebo; con un participantes diabéticos. Fundamentado en estos resultados y con el apoyo de metaanálisis con datos de ensayos clínicos publicados, los inhibidores de la enfermedad arterial coronaria deben tomarse en consideración para todos los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular prevalente, una agrupación de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o nefropatía con o sin albuminuria.⁵¹

II.1.9.5.2. Bloqueantes del receptor de la angiotensina II.

Los datos de los resultados cardiovasculares de los son mucho menos sólidos que los de los inhibidores de la enfermedad cardiovascular, particularmente en pacientes diabéticos. Las directrices de la asociación americana de diabetes y la Asociación americana del corazón han aprobado los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la enfermedad arterial coronaria con grados similares de recomendación y reconocen las pruebas mucho más débiles de los antagonistas de la angiotensina II. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deben ser los fármacos de primera elección con los antagonistas de la angiotensina reservados para los pacientes con intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, y no se deben combinar las dos clases de medicamentos.^{51,52}

II.1.9.5.3 Bloqueantes de los canales del calcio

Los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos se toleran generalmente bien y disminuyen la presión arterial de forma eficaz. Los análisis de datos de subconjuntos de diabéticos en ensayos clínicos con asignación al azar

indican una magnitud del beneficio clínico en enfermedad cardiovascular similar o mayor que la observada en estudios de cohortes de pacientes no diabéticos.⁵²

II.1.9.5.4. Diuréticos tiazídicos

Los problemas de efectos adversos sobre la glucemia y la trigliceridemia de la clase de medicamentos de los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiacida, la clortalidona, la indapamida y la bendroflumetiácida, han dado lugar a un cierto grado de indecisión con respecto al uso de estos medicamentos en pacientes diabéticos. Sin embargo, los ensayos clínicos con asignación al azar de clortalidona e indapamida que incluían un número importante de pacientes diabéticos han demostrado de forma constante beneficios sobre la enfermedad cardiovascular. En un subanálisis del *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* los efectos sobre la ECV de la clortalidona comparada tanto con el lisinopril como con el amlodipino fueron similares en pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa en ayunas, a pesar de incrementos modestos, pero estadísticamente significativos, en la diabetes accidental asociada con el uso de clortalidona. También, el uso de la indapamida combinada con el perindopril en el ensayo *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation* de 11.140 pacientes diabéticos se asoció con resultados cardiovascular superiores.⁵²

II.1.9.5.5. β -bloqueantes

Los β -bloqueantes han caído en desuso en gran medida para su uso habitual como tratamiento antihipertensivo y para los pacientes diabéticos. Los β -bloqueantes no ofrecen el beneficio de otros tipos de medicamentos probados, con algunos problemas de aumento del riesgo de un compuesto de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardiaca fundamentados en metaanálisis recientes. Por tanto, el uso de β -bloqueantes debe estar limitado inicialmente a pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica carvedilol, succinato de metoprolol o bisoprolol y después de un infarto al miocardio. Los β -bloqueantes

también pueden usarse para el tratamiento contra la angina y para el control de la frecuencia en la fibrilación auricular. 52

II.1.9.6. Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico inhibe permanentemente la actividad de la ciclooxigenasa 1 y la agregación plaquetaria dependiente del tromboxano A. pequeños estudios de viabilidad aleatorizados de farmacodinamia han demostrado de forma consistente que una dosis baja de ácido acetilsalicílico al día podría ser suficiente para inhibir completamente la actividad ciclooxigenasa 1 de las plaquetas en pacientes diabéticos y aumentar el recambio plaquetario. Esto parece que respalda la experimentación en estudios controlados de diferentes pautas posológicas de dosis bajas de aspirina en pacientes con diabetes mellitus.

53

Aunque la aspirina tiene beneficios indiscutibles en la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular la situación es menos clara en la prevención primaria. En 2009, la *Antithrombotic Trialists' Collaboration* publicó un metaanálisis de ensayos sobre prevención primaria con 95.000 sujetos en bajo riesgo. Se informó de una reducción del doce por ciento en enfermedad cardiovascular con aspirina, pero un aumento significativo de hemorragias mayores, lo que arroja dudas sobre el valor de la aspirina en estas circunstancias. Desde entonces, más ensayos han informado de resultados similares o de ausencia de reducción de enfermedad cardiovascular, pero el riesgo de hemorragias mayores se mantiene en todos los ensayos.⁵³

La asociación americana de diabetes y la Asociación americana del corazón recomiendan el ácido acetilsalicílico diario 75-162 mg/día en todos los pacientes diabéticos con una enfermedad cardiovascular establecida y para la prevención primaria en hombres diabéticos mayores de 50 años y en mujeres diabéticas mayores de 60 años con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular adicionales. Las directrices del año 2013 sobre el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria son más restrictivas y recomiendan la consideración del

ácido acetilsalicílico diario solo para los pacientes con diabetes y con el mayor riesgo cardiovascular calculado. Una base de prueba importante en el contexto de la modificación secundaria del riesgo de enfermedad cardiovascular respalda estas recomendaciones, pero un metaanálisis de prevención primaria con ácido acetilsalicílico en pacientes diabéticos no demostró beneficios estadísticamente significativos.⁵³

Se están realizando dos ensayos clínicos con asignación aleatoria para el estudio más detallado de la función del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos, Para pacientes en quienes está indicado el ácido acetilsalicílico, pero con alergia o intolerancia a este fármaco, se pueden considerar antagonistas del receptor P2Y₁₂, como clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.^{53,62}

II.1.9.7. Tratamiento de la glucosa

Un total de 12 clases de medicamentos hipoglucemiantes están actualmente disponibles para la diabetes mellitus de tipo 2, con mecanismos de acción complementarios, como el aumento del suministro de insulina endógena o exógena, la mejora de la acción de la insulina, la mejora del sistema de incretinas, el retraso de la absorción intestinal de hidratos de carbono o el aumento de la excreción urinaria de glucosa. Estos medicamentos a menudo se usan combinados, habitualmente dos o tres medicamentos, para reducir la hiperglucemia.⁵⁴

II.1.9.7.1 Metformina

La metformina, de la clase de las biguanidas, probablemente reduce la glucemia principalmente a través de la disminución de la síntesis hepática de glucosa y mediante cierta mejora de la sensibilidad periférica a la insulina. Datos recientes indican que la metformina estimula la liberación de hormonas incretinas proteína similar al glucagón 1, polipéptido inhibidor gástrico por el intestino delgado, lo que aumenta la secreción de insulina endógena. Además, la

metformina se asocia con una modesta disminución del peso, efectos favorables sobre las concentraciones de lípidos, disminución de los marcadores inflamatorios, mejora de los perfiles de coagulación y bajo riesgo de hipoglucemia. En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* sobre diversas estrategias para la reducción de la glucosa en una población de pacientes recién diagnosticados de DM de tipo 2, los pacientes con sobrepeso en el inicio del estudio fueron asignados al azar a una política de control de la glucosa más intensiva con metformina frente a la atención habitual.^{54,55}

Los problemas sobre la posibilidad de que la metformina provoque acidosis láctica retrasaron su aprobación regulatoria y aceptación clínica en Estados Unidos como resultado de observaciones previas con otra biguanida, fenformina, que provocaba claramente acidosis láctica y que fue retirada del mercado por este motivo. En respuesta a este problema, la metformina ha estado contraindicada para su uso en pacientes con función renal alterada, durante 48-72 horas después de la administración de contrastes yodados y en la IC inestable. A pesar del amplio uso global de la metformina durante más de cinco décadas, sin embargo, y de una sustancial base de datos agregados de ensayos clínicos de comparación, no ha surgido ningún signo convincente de aumento de la acidosis láctica con metformina. Dada la ausencia de datos que apoyen el problema de la acidosis láctica con metformina, la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense suprimió en el año 2006 la advertencia del prospecto del producto para su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca. ⁵⁴

II.1.9.7.2 Sulfonilureas.

Las sulfonilureas, en uso clínico desde 1950, son los medicamentos antidiabéticos orales más antiguos. Disminuyen la glucosa mediante el aumento de la liberación de insulina a través de la inhibición de los canales de potasio dependientes de trifosfato de adenosina de las células β pancreáticas. Aunque las sulfonilureas son habitualmente bien toleradas y son relativamente potentes, su uso provoca la tasa más elevada de hipoglucemias de cualquier otro fármaco

antidiabético oral disponible. También están relacionadas con el aumento de peso. Aunque la tolbutamida, una sulfonilurea de primera generación, aumentó la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en un ensayo clínico con asignación al azar inicial, no han surgido señales de estos efectos adversos sobre la seguridad cardiovascular de ensayos clínicos con asignación al azar posteriores llevados a cabo con sulfonilureas de segunda y tercera generación.⁵⁵

Los problemas persisten, sin embargo, sobre el uso de las sulfonilureas en cohortes de ECV, impulsado por su aumento de peso asociado, por el aumento del riesgo de hipoglucemia y, por tanto, de la estimulación del sistema de respuesta al estrés adrenérgico con posibles efectos adversos sobre las enfermedades cardiovasculares, y la posibilidad de que estos fármacos inhiban el llamado preconditionamiento isquémico a través del bloqueo de los canales miocárdicos.⁵⁵

II.1.9.7.3. Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas disminuyen los valores de glucosa en la diabetes mellitus de tipo 2 mediante el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejidos diana y la inducción de una amplia variedad de efectos no glucémicos mediados por la activación del receptor nuclear *PPAR-γ*, como algunos efectos favorables sobre marcadores intermedios de enfermedad cardiovascular y de riesgo de enfermedad cardiovascular. Esto condujo a un interés mucho más precoz sobre sus efectos sobre la mortalidad y la morbilidad por enfermedad cardiovascular.^{54,55}

El *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events* fue el primer ensayo clínico con asignación aleatoria diseñado para la evaluación del efecto de la medicación hipoglucemiante sobre los resultados clínicos cardiovascular. El tratamiento con pioglitazona produjo una reducción relativa del 16 por ciento significativa para el criterio de valoración compuesto secundario prioritario de episodio cardiovascular adverso mayor de mortalidad por todas las causas, infarto al miocardio no mortal y accidente cerebrovascular en comparación con placebo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular

prevalente en el comienzo del estudio, tratados durante un período de seguimiento de 34,5 meses, aunque el efecto sobre el criterio de valoración primario no alcanzó significado estadístico.⁵⁵

Estos datos se consideró que generaban hipótesis debido a que no se alcanzó el criterio de valoración primario. Más recientemente, en un estudio de 4,5 años que incluyó a pacientes con resistencia a la insulina, pero sin diabetes, que tuvieron un accidente cerebrovascular reciente o un accidente isquémico transitorio, la pioglitazona frente a placebo se asoció con una reducción relativa del 24 por ciento de accidente cerebrovascular recidivante o infarto al miocardio.⁵⁵

II.1.9.7.4. Insulina

Los beneficios propuestos de la insulina sobre la enfermedad cardiovascular proceden de ensayos clínicos de diabetes mellitus de tipos 1 y 2, pero todos estos estudios tienen una potencia estadística limitada para valorar tales efectos. Más recientemente, los resultados proceden del ensayo clínico *ORIGIN*. Este estudio asignó al azar a 12.537 pacientes con factores de riesgo cardiovascular y alteración de la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes de tipo 2 prevalente al tratamiento con insulina glargina o al tratamiento de la atención estándar, con dos criterios de valoración primarios del ensayo clínico: 1) infarto al miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o mortalidad por causa cardiovascular, y 2) estos episodios más revascularización o ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca. Después de una mediana de seguimiento de 6,2 años, no se encontraron diferencias entre los grupos de insulina glargina y de placebo en la tasa del primer criterio de valoración coprincipal.⁵⁶

II.1.9.7.4. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (dpp4).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 inhiben de forma selectiva las acciones de la dipeptidil peptidasa 4, una enzima circulante que escinde las hormonas incretinas endógenas proteína similar al glucagón 1 y el polipéptido inhibidor gástrico, que estimulan la secreción de insulina de acuerdo con la

glucosa y/o inhiben la liberación de glucagón. La inhibición de la dipeptidil peptidasa 4 potencia, por tanto, la acción de proteína similar al glucagón 1 y polipéptido inhibidor gástrico, y reduce las concentraciones de glucosa. Cuatro de ellos saxagliptina, alogliptina, sitagliptina y linagliptina han sido aprobados para uso clínico en Estados Unidos, con un quinto fármaco vildagliptina aprobado en otro lugar. Todos estos se administran como un comprimido diario, con una modesta potencia sobre la disminución de la glucosa y con las ventajas clínicas de los efectos neutrales sobre el peso y el bajo riesgo de hipoglucemia.⁵⁶

II.1.9.7.5. Inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa

Los inhibidores de Inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa, la clase más nueva de fármacos antidiabéticos, bloquean el receptor SGLT2 en el túbulo proximal renal, lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa, así como la de sodio. Este efecto provoca no solamente la reducción de la glucosa, sino también reducciones ligeras del peso corporal y la presión arterial. El primer ensayo clínico de resultados cardiovascular finalizado que evalúa el efecto de un inhibidor del cotransportador 2 sodio-glucosa, *EMPAREG OUTCOME*, estudió si la empagliflocina en comparación con el placebo influye en la incidencia de episodios cardiovascular. El estudio incluyó a una población de alto riesgo de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad vascular aterosclerótica prevalente. Se inscribieron 7.020 pacientes con diabetes de larga duración 57porciento durante mas 10 años con un seguimiento medio de 3,1 años; el 75 por ciento de los pacientes tenían enfermedad arterial coronaria, el 46 por ciento tenían infarto al miocardio previo y aproximadamente el 10 por ciento tenían antecedentes de insuficiencia cardiaca.⁵⁷

II.1.9.8. Manejo del síndrome coronario agudo

II.1.9.8.1. Antagonistas del receptor P2Y12

El incremento de la eficacia de la adición de los antagonistas del receptor plaquetario P2Y12 tienopiridínicos y no tienopiridínicos (clopidogrel, prasugrel y

ticagrelor) al ácido acetilsalicílico en el tratamiento del síndrome coronario agudo se ha demostrado en ensayos clínicos con asignación al azar que incluyeron un número importante de pacientes diabéticos. En el ensayo clínico Clopidogrel in *Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*, que incluyó a 2.840 pacientes diabéticos, el beneficio calculado del tratamiento con clopidogrel en esta subpoblación con RRR del 15% fue numéricamente similar al de los resultados generales de los ensayos clínicos. El Prasugrel una tienopiridina de tercera generación añadido al tratamiento con ácido acetilsalicílico, comparado con el clopidogrel más ácido acetilsalicílico, redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de ECV en el subconjunto de diabetes del estudio *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*, que incluyó a pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a una estrategia de tratamiento primario invasivo. ⁵⁸

Es de destacar que la reducción adicional del riesgo de enfermedad cardiovascular con prasugrel dentro del subconjunto de diabéticos no conllevó un aumento importante de complicaciones hemorrágicas mayores 2,6 frente al 2,5 por ciento. ⁵⁸

II.1.9.8.2. Ácido acetilsalicílico.

En la prevención secundaria, la dosis baja 75-160 mg de ácido acetilsalicílico en monoterapia o en combinación sigue siendo el medicamento recomendado para los pacientes con diabetes mellitus. ⁵⁸

II.1.9.8.3. Bloqueadores beta.

En la enfermedad coronaria crónica, los bloqueadores beta son efectivos en la reducción tanto de la angina secundaria a ejercicio como de los eventos isquémicos asintomáticos, además de aumentar la capacidad de ejercicio. Sus beneficios pronósticos son cuestionables y no se han confirmado mediante emparejamiento por puntuación de propensión de pacientes incluidos en un gran

estudio observacional. La administración a largo plazo de bloqueadores beta en la diabetes, ya se ha cuestionado en un estudio observacional prospectivo y en el análisis a posteriori, que indican un aumento de la mortalidad general de los pacientes diabéticos tratados con bloqueadores beta. Por el contrario, se han comprobado los beneficios de la administración a largo plazo de bloqueadores beta orales tras un infarto al miocardio en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor 40 por ciento. Podrían preferirse el carvedilol y el nebivolol por su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina sin efectos negativos en el control glucémico.^{59,60,61}

II.1.9.8.4. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Según una revisión sistemática de estudios controlados, se recomienda el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para prevenir eventos cardiovasculares mayores e insuficiencia cardiaca para todos los pacientes con enfermedad coronaria crónica o síndrome coronario agudo y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Se debe administrar un ARA-II a los pacientes con intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Por último, se recomiendan los antagonistas del receptor de mineralocorticoides para los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardiaca tras un infarto al miocardio.⁶⁰

II.1.9.8.4. Nitratos y bloqueadores de los canales del calcio.

Los nitratos preferiblemente de acción corta y los bloqueadores de los canales del calcio se recomiendan para el alivio de los síntomas de angina y se usan frecuentemente cuando los bloqueadores betaadrenérgicos están contraindicados o no se toleran, o como complemento de estos si los pacientes permanecen sintomáticos, pero no ofrecen beneficio pronostico.⁶⁰

II.1.9.8.5. Otros fármacos anti isquémicos.

La ranolazina es un inhibidor selectivo de la corriente tardía de entrada de sodio efectivo en el tratamiento de la angina crónica. Cuando se añaden uno o más fármacos anti anginosos, la ranolazina reduce de forma adicional el número de episodios isquémicos y el uso de nitratos en comparación con el placebo en la diabetes mellitus. La ranolazina también tiene efectos metabólicos y podría disminuir los valores de hemoglobina glicosilada en la diabetes mellitus, así como la isquemia miocárdica inducida por ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria crónica. La ivabradina inhibe la corriente de I_f el principal modulador de la despolarización diastólica espontánea del nódulo sinusal, lo que resulta en una disminución de la frecuencia cardíaca y efectos anti anginosos. Estos fármacos deben considerarse tratamientos de segunda línea. ^{60,61}

II.1.9.8.6. Estrategia invasiva primaria para el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

En ensayos clínicos con asignación al azar que comparan estrategias primarias invasivas con las no invasivas para los episodios de síndrome coronario agudo, los subconjuntos de pacientes diabéticos obtienen beneficios similares o superiores que los pacientes no diabéticos con una estrategia de tratamiento invasivo primario, aunque las tasas de mortalidad y reinfarto fueron todavía más elevadas en los grupos de diabéticos en ambos brazos de tratamiento. A pesar de estos beneficios, se sigue infrutilizando la estrategia invasiva primaria en pacientes diabéticos con episodios de síndrome coronario agudo. ⁶²

II.1.9.8.7. Terapia de reperfusión primaria para el IM con elevación del segmento ST

El análisis de ensayos clínicos de intervención coronaria percutánea primaria señala un mayor beneficio en pacientes diabéticos que en los que no tienen diabetes, y la angioplastia primaria se ha demostrado que es superior a la trombólisis en estos pacientes. De manera similar, en los análisis de subconjuntos

de diabéticos tomados de ensayos clínicos aleatorizados de fibrinolíticos, los pacientes diabéticos obtienen mayor beneficio absoluto del tratamiento con fibrinolíticos que los no diabéticos. Por tanto, los pacientes diabéticos con infarto con elevación del segmento ST deben someterse a terapia de reperfusión en casos de ausencia de contraindicaciones, preferiblemente con una estrategia de intervención coronaria percutánea primaria cuando esté disponible.⁶²

II.1.9.8.8. revascularización percutánea coronaria frente a cirugía de revascularización coronaria

Los pacientes diabéticos tienen peores desenlaces clínicos que los no diabéticos después de la revascularización, tanto con intervención coronaria percutánea como con cirugía de revascularización. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo significativamente mayor de episodios cardiovasculares recidivantes después de la intervención coronaria percutánea, en concreto de reestenosis intraendoprótesis, revascularización del vaso diana, infarto al miocardio y trombosis de la endoprótesis. Después de la cirugía de revascularización, los pacientes diabéticos son especialmente propensos a infecciones de la herida esternal, lesión renal aguda, insuficiencia cardíaca y fallecimiento. La estrategia óptima de revascularización coronaria para pacientes diabéticos sigue siendo controvertida. Varios ensayos clínicos extensos han comparado la intervención coronaria percutánea con la cirugía, pero, dados los avances técnicos tanto en la cardiología intervencionista como en la cirugía coronaria a lo largo de las últimas décadas, algunos de los resultados de estos ensayos clínicos se pueden aplicar solo parcialmente hoy. El ensayo clínico *Coronary Artery Revascularization in Diabetes*, que comparó ambas estrategias en 510 pacientes diabéticos y EAC de múltiples vasos, no encontró diferencias entre los grupos del criterio de valoración principal combinado de mortalidad o infarto al miocardio, intervención coronaria percutánea 13 por ciento frente a cirugía 10 por ciento. ⁶²

II.1.9.9. Manejo de la insuficiencia cardiaca

II.1.9.9.1. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Se ha demostrado que los Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina reducen la morbimortalidad de los pacientes con fracción de eyección reducida y están recomendados para pacientes sintomáticos siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia. La dosis de Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina debe aumentarse hasta alcanzar la dosis máxima tolerada al objeto de conseguir una adecuada inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existen pruebas de que en la práctica clínica la mayoría de los pacientes reciben dosis de Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina subóptimas. Los Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina también están recomendados para pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática, para reducir el riesgo de IC, hospitalizaciones por IC y muerte.^{63,64,65}

II.1.9.9.2. Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta reducen la morbimortalidad de los pacientes con fracción de eyección reducida asintomáticos pese al tratamiento con IECA y, en la mayoría de los casos, un diurético, pero no se han probado en pacientes congestionados o descompensados. Hay consenso en cuanto a que los bloqueadores beta y los Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina son complementarios y se pueden instaurar al mismo tiempo cuando se confirma el diagnóstico de falla con fracción de eyección reducida. No existen pruebas que apoyen la instauración de tratamiento con bloqueadores beta antes de iniciarse el tratamiento con Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.⁶⁴

II.1.9.9.3. Inhibidor del receptor de angiotensina y neprilisina

Se ha desarrollado una nueva clase de fármacos que actúan en el sistema renina angiotensina y el sistema de las endopeptidasas neutras inhibidor del receptor de la angiotensina y neprilisina. El primero de esta clase es el LCZ696,

una molécula que combina fracciones de valsartán y sacubitrilo (inhibidor de neprilisina) en un solo compuesto. Con la inhibición de la neprilisina, se ralentiza la degradación de los péptidos natriureticos, bradiginina y otros péptidos. El péptido natriurético de tipo A altamente circulante y el péptido natriurético cerebral ejercen efectos fisiológicos a través de su fijación a los receptores del péptido natriuretico y el aumento de la generación de guanosin monofosfato, aumentando de esta forma la diuresis, la natriuresis, la relajación miocárdica y el anti-remodelado. Los péptidos natriuréticos tipo a y cerebral inhiben además la secreción de renina y aldosterona. El bloqueo selectivo de los receptores de angiotensina uno reduce la vasoconstricción, la retención de sodio y agua y la hipertrofia miocárdica.⁶⁵

II.1.10. Riesgo cardiovascular

II.1.10.1. Definición de riesgo cardiovascular

En medicina, se denomina riesgo cardiovascular a la probabilidad de tener una enfermedad cardiovascular grave como infarto de miocardio o accidente vascular cerebral. Se ha calculado que solo en el año 2015, las enfermedades cardiovasculares fueron la causa de 20 000 000 de fallecimientos en todo el mundo.

Existen muchos factores de riesgo para las enfermedades cardíacas: edad, sexo, consumo de tabaco, inactividad física, consumo excesivo de alcohol, dieta poco saludable, obesidad, predisposición genética y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, presión arterial elevada (hipertensión), azúcar en sangre elevado (diabetes mellitus), aumento del colesterol en sangre (hiperlipidemia), enfermedad celíaca no diagnosticada, factores psicosociales, pobreza y bajo nivel educativo, y contaminación del aire.^{61,62,63,64,65,66}

Si bien la contribución individual de cada factor de riesgo varía entre las diferentes comunidades o grupos étnicos, la contribución general de estos factores de riesgo es muy consistente. Algunos de estos factores de riesgo, como la edad, el género o los antecedentes familiares / predisposición genética, son inmutables; sin embargo, muchos factores de riesgo cardiovascular importantes son

modificables por el cambio en el estilo de vida, el cambio social, el tratamiento farmacológico (por ejemplo, la prevención de la hipertensión, la hiperlipidemia y la diabetes). Las personas con obesidad tienen un mayor riesgo de aterosclerosis de las arterias coronarias.⁶⁶

La enfermedad cardiovascular existente o un evento cardiovascular previo, como un ataque cardíaco o un derrame cerebral, es el factor predictivo más fuerte de un evento cardiovascular futuro. La edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial, los lípidos en la sangre y la diabetes son factores predictivos importantes de futuras enfermedades cardiovasculares en las personas que no se sabe que tienen enfermedad cardiovascular.⁶⁶

Estas medidas, y algunas veces otras, pueden combinarse en puntajes de riesgo compuestos para estimar el riesgo futuro de una enfermedad cardiovascular de una persona. Existen numerosos puntajes de riesgo, aunque se debaten sus méritos respectivos⁶⁵.

Otras pruebas de diagnóstico y biomarcadores siguen bajo evaluación, pero en la actualidad carecen de pruebas claras para apoyar su uso rutinario. Incluyen historia familiar, puntaje de calcificación de la arteria coronaria, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), índice de presión tobillo-brazo, subclases de lipoproteínas y concentración de partículas, lipoproteína (a), apolipoproteínas AI y B, fibrinógeno, recuento de glóbulos blancos, homocisteína, péptido natriurético de tipo B en el extremo N-terminal (NT-proBNP) y marcadores de la función renal. El alto contenido de fósforo en la sangre también está relacionado con un mayor riesgo.⁶⁶

II.1.10.2. Cálculo del riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular generalmente se vincula a la combinación de varios factores de riesgo, algunos de ellos ligados estrechamente con hábitos de vida modificables, y otros no modificables. La evolución en el tiempo desde la exposición a un factor de riesgo hasta la presentación de un evento clínico viene precedida por una fase de lesión estructural asintomática. Se puede identificar al

paciente de elevado riesgo cardiovascular mediante la evaluación de la lesión asintomática de los órganos diana ⁶⁷.

En este sentido, es importante la detección precoz de los factores de riesgo y el cálculo del riesgo cardiovascular (RCV) global individual, que determina, de forma más exacta, las situaciones de alarma y permite la intervención preventiva y terapéutica de forma más efectiva. Se han propuesto diversos modelos para realizar la estimación del riesgo cardiovascular ⁶⁶.

El primero de ellos, sencillo, consiste en cuantificar los factores de riesgo de forma individual. Sin embargo, se ha comprobado que los factores se potencian entre sí dando lugar a un RCV superior a la suma de todos ellos, por lo que es más correcto emplear otras herramientas. A lo largo del tiempo se han ido desarrollando diferentes métodos basados en diferentes estudios y avalados por diversas sociedades científicas, que finalmente han quedado plasmados en guías de práctica clínica y de prevención de las enfermedades cardiovasculares. Las directrices y recomendaciones varían en función del ámbito geográfico al que hacen referencia. ^{67,68}

II.1.11. Pronóstico y evolución

En general, la diabetes aumenta el riesgo de casi todas las complicaciones de la enfermedad cardiovascular y, sobre todo, de enfermedad vascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Prácticamente todos los avances en la atención de los pacientes con riesgo de complicaciones de enfermedad cardiovascular de las últimas décadas se aplican a los pacientes diabéticos, con beneficios similares o incluso mayores en esta población de alto riesgo. No obstante, el gradiente de riesgo asociado con la diabetes persiste. El progreso adicional requiere esfuerzos constantes en dos áreas: en primer lugar, una mayor y óptima aplicación de las pruebas existentes de reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular tiene una gran importancia, con estudios que demuestran constantemente un hueco relevante entre las pruebas acumuladas y su aplicación a los pacientes diabéticos. En segundo lugar, la continuación de la

investigación sobre tratamientos y estrategias específicas dirigidas hacia los riesgos únicos de la enfermedad cardiovascular asociada con la diabetes continúa siendo un imperativo crucial de salud pública.⁶⁸

En este sentido, impulsados ampliamente por la evolución regulatoria sobre la necesidad de evaluaciones de la eficacia y seguridad sobre ECV en todos los fármacos hipoglucemiantes desarrollados para el tratamiento de la diabetes, están en curso o en desarrollo ensayos clínicos con asignación al azar sobre resultados de enfermedad cardiovascular, lo que es prometedor para el tratamiento futuro de la enfermedad cardiovascular diabética. En la actualidad, tres de estos medicamentos tienen beneficios comprobados sobre la enfermedad cardiovascular: la empagliflocina, la liraglutida y la semaglutida, así como la pioglitazona en pacientes con resistencia a la insulina.⁶⁸

II.1.12. Prevención

El apoyo individualizado a los pacientes para alcanzar y mantener los cambios en su estilo de vida utilizando objetivos terapéuticos y estrategias definidas sigue siendo un reto importante. Por ejemplo, el 33-49 por ciento de los pacientes con diabetes mellitus no logran los objetivos de control glucémico, de colesterol o de presión arterial, y un porcentaje menor logra los tres objetivos. Aunque un amplio abanico de estudios ha documentado los efectos de la formación en los autocuidados y de los programas de apoyo a los pacientes en la evolución de la diabetes mellitus, así como en la enfermedad cardiovascular por separado, la evidencia que respalda el mejor enfoque para llevar a cabo intervenciones formativas y de autocuidados centradas en la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular es escasa. Un enfoque centrado en el paciente se considera una buena forma de ayudarlo a afianzar sus capacidades para los autocuidados requeridos por su enfermedad y debería ser también la base de las interacciones entre el profesional y los pacientes con diabetes mellitus enfermedad cardiovascular. Los cuidados centrados en el paciente son un enfoque que facilita el control compartido y el proceso de toma de decisiones entre el paciente y los

profesionales sanitarios. Enfatiza la atención en la persona y en su experiencia de la enfermedad dentro de un contexto social, en lugar de en su enfermedad o sistema de órganos, y desarrolla una alianza terapéutica entre el paciente y el profesional sanitario. Se trata también de una estrategia de cuidados que es respetuosa y responde a las preferencias, las necesidades y los valores del paciente y sitúa al paciente común en el centro del cuidado que trabaja en colaboración con los profesionales de la salud. Existen distintos enfoques sobre como integrar los cuidados centrados en el paciente. Uno de ellos está formado por seis componentes interactivos, entre los que se incluye la validación de las experiencias del paciente, la consideración de un contexto más amplio en el que se experimenta la enfermedad, el trabajo hacia un entendimiento mutuo entre los profesionales de la salud y los pacientes, la participación en la promoción de la salud, la involucración en enfoque colaborativo entre el profesional de la salud y el paciente, y una actitud realista ante los objetivos. además, es más probable que los pacientes de una clase socio económica baja tengan diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. El poco conocimiento básico relacionado con la salud es una gran barrera a la prevención y el tratamiento de enfermedades y a los desenlaces positivos. Es importante prestar atención al conocimiento básico en las relaciones entre profesional de la salud y paciente, especialmente aquellos con diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. ⁶⁹

CAPÍTULO III

III.1. Variables

Edad

Sexo

Tipo de Diabetes

Tiempo de evolución de la Diabetes

Comorbilidades cardiovasculares

Hemoglobina glicosilada

III.2. Operacionalización de las variables

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Tipo de Diabetes	Clasificación de la diabetes de acuerdo con las causas que la provocan.	Tipo 1 Tipo 2	Nominal
Tiempo de evolución de la Diabetes	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la diabetes	Años	Numérica
Comorbilidades cardiovasculares	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Hipertensión Accidente Cerebro Vascular Infarto al Miocardio Falla Cardíaca Fibrilación Auricular	Nominal
Hemoglobina glicosilada	Mide el nivel promedio de glucosa o azúcar en la sangre durante los últimos tres meses.	Niveles de hemoglobina glicosilada en sangre	Numérica

III.3. Material y métodos

III.3.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, con recolección de datos prospectivos con el objetivo de determinar la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido, agosto 2019-febrero 2020.

III.3.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier está ubicado en la calle Alexander Fleming esquina Pepillo Salcedo, del Ensanche La Fe, del Distrito Nacional. Es un centro docente, asistencial, principal hospital de referencia del Instituto Dominicano de Seguros Sociales, pionero en la oferta de atenciones de alta complejidad. Está delimitado hacia el Norte por la calle Genard Pérez, al Sur por la calle Alexander Fleming, al Este por la calle 39 y al oeste por la calle Juan 23.



Mapa cartográfico



III.3.3. Universo

El universo estará compuesto por todos los pacientes diabéticos que asistieron a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en el periodo agosto 2019 - marzo 2020

III.3.4. Muestra

Se tomó una muestra de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de la consulta de cardiología y endocrinología del del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en el periodo agosto 2019 - marzo 2020

III.3.5. Criterios

III.3.5.1. De inclusión

1. Pacientes diabéticos que asistieron a la consulta de cardiología y endocrinología del hospital del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en el periodo agosto 2019 - marzo 2020
2. Ser mayor de edad
3. Expediente clínico completo

III.3.5.2. De exclusión

1. Menor de edad
2. Expediente clínico incompleto
3. Paciente que se niegue a participar del estudio

III.3.6. Instrumento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a través de un cuestionario, el cual fue elaborado por el sustentante; consta de 8 preguntas, con respuestas cerradas, para lo cual hojas impresas 8 ½ x 11

III.3.7. Aspectos éticos

El presente estudio será ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki¹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).² El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de

Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del hospital General y Regional Dr. Marcelino Vélez Santana, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, será justificada por su llamada correspondiente.

III.3.8. Tabulación

La información fue tabulada, computarizada e ilustrada en cuadros y gráficos para mejor interpretación y análisis de ésta.

III.3.9. Análisis

Se procedió a procesar la información y graficar utilizando Microsoft Excel 365 aplicando fórmulas de cálculo de porcentaje y métodos estadísticos tales como frecuencia simple y correlación de variables.

CAPÍTULO IV

IV.1. Análisis de resultados

Para responder al objetivo de determinar la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier agosto 2019-febrero 2020, el total de pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión fue de 344. A continuación, se muestran los resultados del estudio.

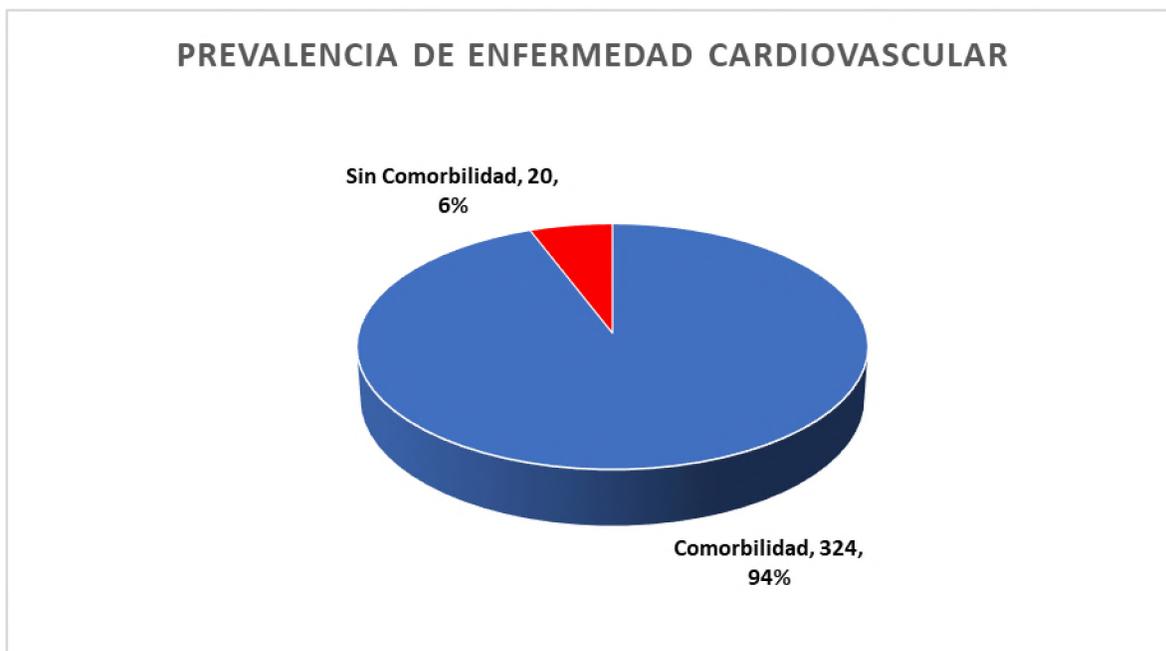
Cuadro 1. Prevalencia enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier.

Clasificación de Pacientes diabéticos	Frecuencia	%
Complicaciones Cardiovasculares	324	94%
Sin Complicaciones Cardiovasculares	20	6%
	344	100%

Fuente: Directa

El 94% de los pacientes diabéticos presentaron complicaciones cardiovasculares para una incidencia alta. El restante 6% de los pacientes no presentaron historia de enfermedad cardiovascular.

Gráfico 1. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus.



Fuente: Directa

Cuadro 2. Rangos de edades de pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier.

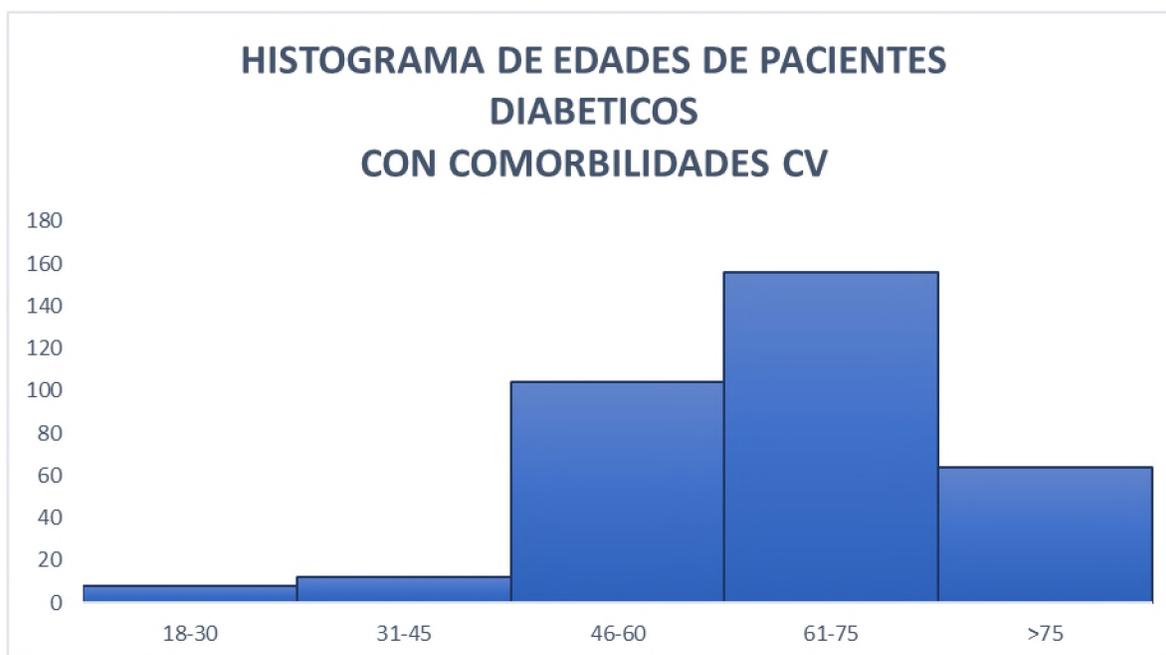
Rango de Edad	Frecuencia	%
18-30	4	1%
31-45	8	2%
46-60	92	28%
61-75	156	48%
>75	64	20%
	324	100%

Fuente: Directa

De un total de 324 pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares, 156 pacientes o 48% pertenecieron al rango de edad de 61 a 75 años. Le sigue el grupo de pacientes con edades entre 46 y 60 años con 92 pacientes o 28% del

total. El tercer lugar lo ocupa el rango de pacientes mayores a 75 años con 64 pacientes o un 20% del total.

Gráfico 2. Histograma de Edades de pacientes diabéticos con comorbilidades Cardiovasculares.



Fuente: Directa

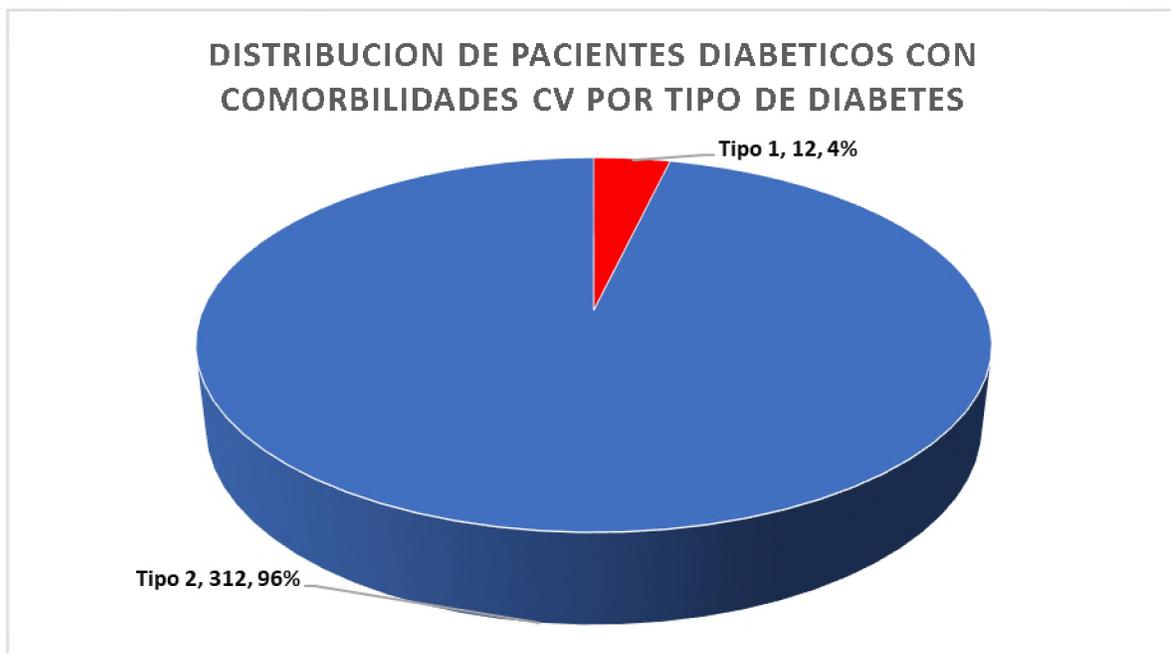
Cuadro 3. Distribución de pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares por tipo de diabetes que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier.

Tipo de Diabetes	Frecuencia	%
Tipo 1	12	4%
Tipo 2	312	96%
	324	100%

Fuente: Directa

El 96% de los pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares tenían diabetes mellitus Tipo 2.

Gráfico 3. Distribución de pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares por tipo de diabetes.



Fuente: Directa

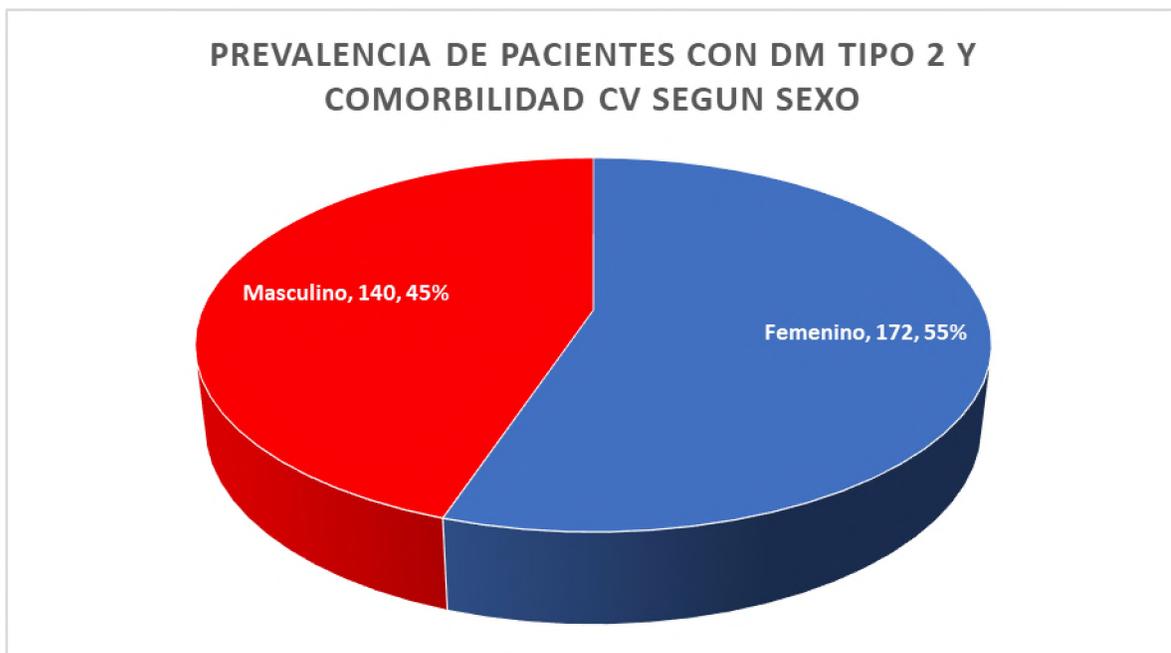
Cuadro 4. Distribución según sexo de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidades cardiovasculares que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	140	45%
Femenino	172	55%
	312	100%

Fuente: Directa

El 55% de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidades cardiovasculares fueron del sexo femenino teniendo la prevalencia más alta. Solo el 45% de los casos fueron pacientes masculinos.

Gráfico 4. Prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y comorbilidad cardiovascular según sexo.



Fuente: Directa

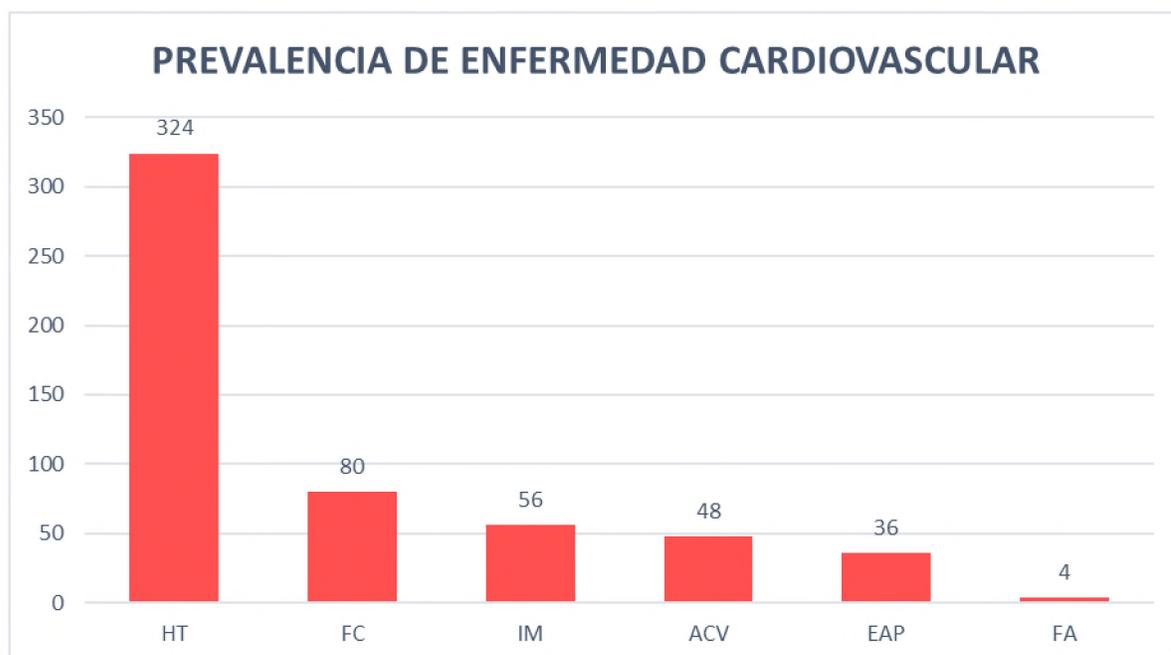
Cuadro 5. Enfermedades cardiovasculares prevalentes en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier.

Enfermedades Cardiovasculares	Frecuencia Relativa	%
Hipertensión Arterial (HT)	324	100%
Falla Cardíaca (FC)	80	25%
Infarto al Miocardio (IM)	56	17%
Accidente Cerebrovascular (ACV)	48	15%
Enfermedad Arterial Periférica (EAP)	36	11%
Fibrilación Auricular (FA)	4	1%

Fuente: Directa

Del total de 324 pacientes con alguna comorbilidad cardiovascular, el 100% presentó la Hipertensión (HT) como una de ellas siendo esta la comorbilidad más prevalente. A esta le siguen la Falla Cardíaca (FC) en un 25% de casos, Infarto al Miocardio (IM) en un 17%, Accidente Cerebro Vascular (ACV) en un 15%, Enfermedad Arterial Periférica (EAP) 11% y Fibrilación Auricular (FA) con un 1%.

Gráfico 5. Enfermedades cardiovasculares prevalentes en pacientes diabéticos.



Fuente: Directa

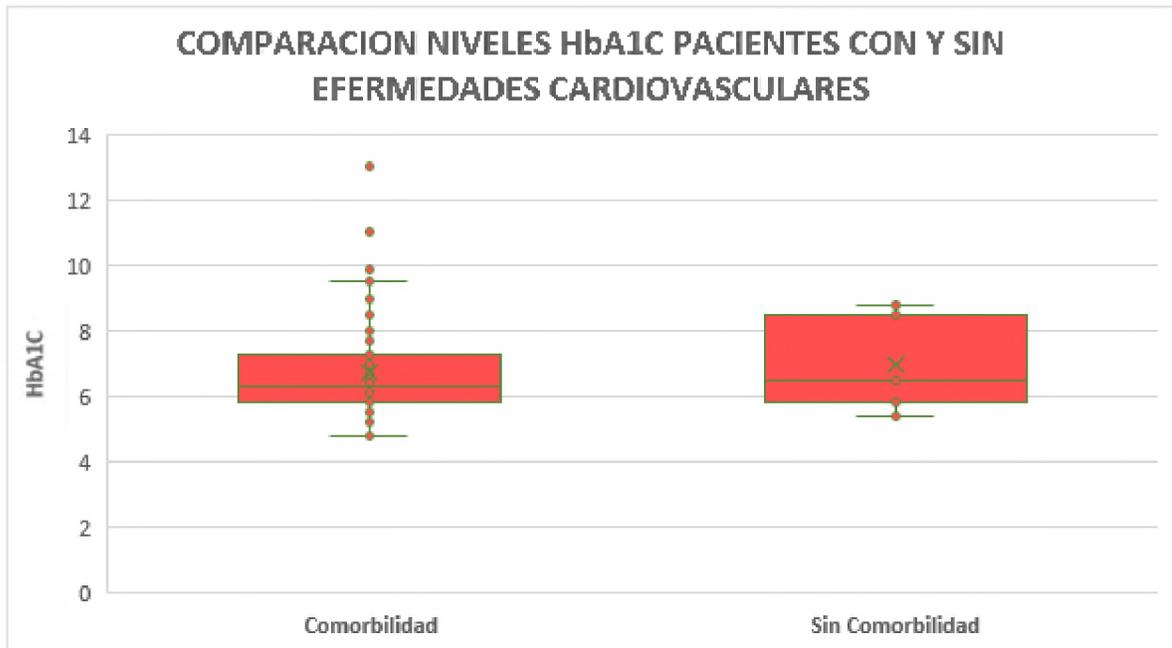
Cuadro 6. Correlación de niveles de hemoglobina glicosilada y enfermedad cardiovascular en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier.

Grupo de Pacientes	Promedio HbA1C
Comorbilidad Cardiovascular	6.7
Sin Comorbilidad Cardiovascular	7.0
Global	6.7

Fuente: Directa

El promedio del HbA1C de pacientes con Comorbilidad Cardiovascular fue de 6.7. Del mismo modo, el promedio del HbA1C de pacientes sin Comorbilidad Cardiovascular reportada fue de 7.0

Gráfico 6. Diagrama de Caja y bigotes para el HbA1C para pacientes diabéticos con y sin comorbilidad.



Fuente: Directa

La data no puede concluir con que hay una diferencia estadísticamente significativa entre en nivel de HbA1C de pacientes con Comorbilidades cardiovasculares y pacientes sin comorbilidades cardiovasculares. Eso se debe a que en la distribución se puede observar que ambos grupos comparten el mismo rango en el diagrama de Caja.

Cuadro 7. Tabla de contingencia entre el rango de colesterol total e historia de comorbilidad cardiovascular en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología Hospital Salvador Bienvenido Gautier.

Colesterol Total mg/dl	Comorbilidad	Sin Comorbilidad	Total
< 150	108	4	112
150 – 199	132	12	144
200 – 249	76	4	80
≥ 250	8	0	8
Total	324	20	344

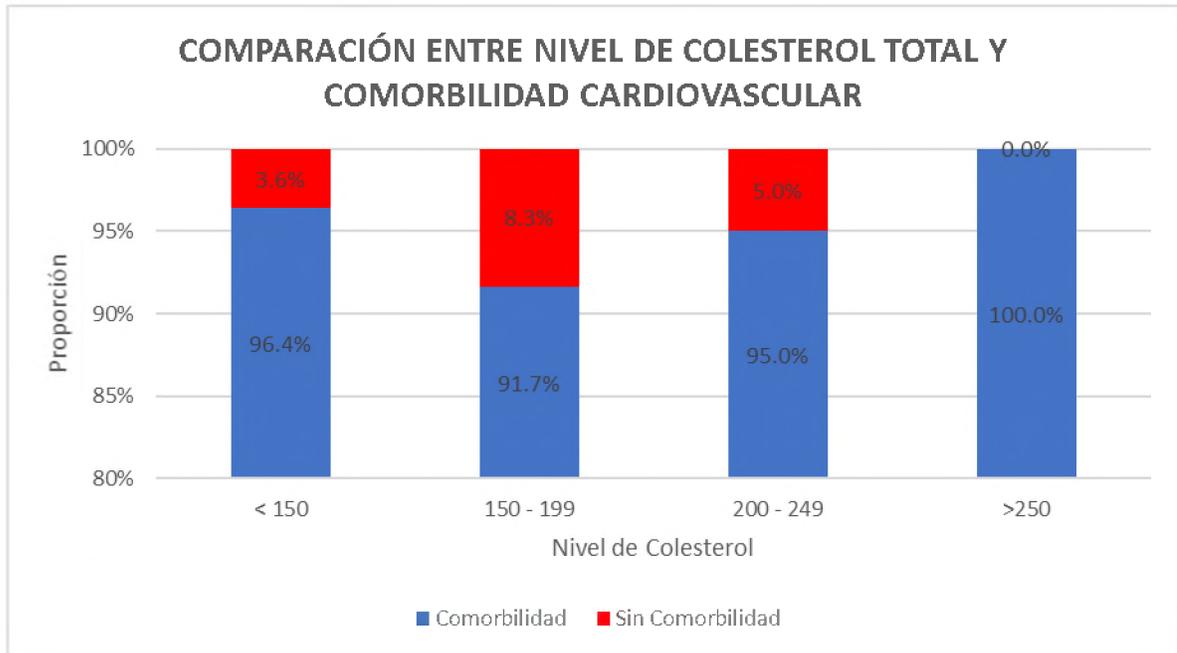
Fuente: Directa

El cuadro 7 muestra la relación observada entre los niveles de colesterol y el historial de comorbilidad cardiovascular en los pacientes diabéticos que forman parte del estudio.

El total de pacientes con comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol menor a 150 mg/dl fue de 108. El total de pacientes con comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol entre 150 y 199 mg/dl fue de 132. El total de pacientes con comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol entre 200 y 249 mg/dl fue de 76. El total de pacientes con comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol mayor a 250 mg/dl fue de 8.

Así mismo, el total de pacientes sin comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol menor a 150 mg/dl fue de 4. El total de pacientes sin comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol entre 150 y 199 mg/dl fue de 12. El total de pacientes sin comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol entre 200 y 249 mg/dl fue de 4. No hubo ningún paciente sin comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol mayor a 250 mg/dl.

Gráfico 7. Comparación entre el nivel de colesterol total e historia de comorbilidad cardiovascular en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus diabéticos.



IV. 2. Distribución poblacional

A continuación, se describen las estadísticas de la población de pacientes que forman parte de este estudio.

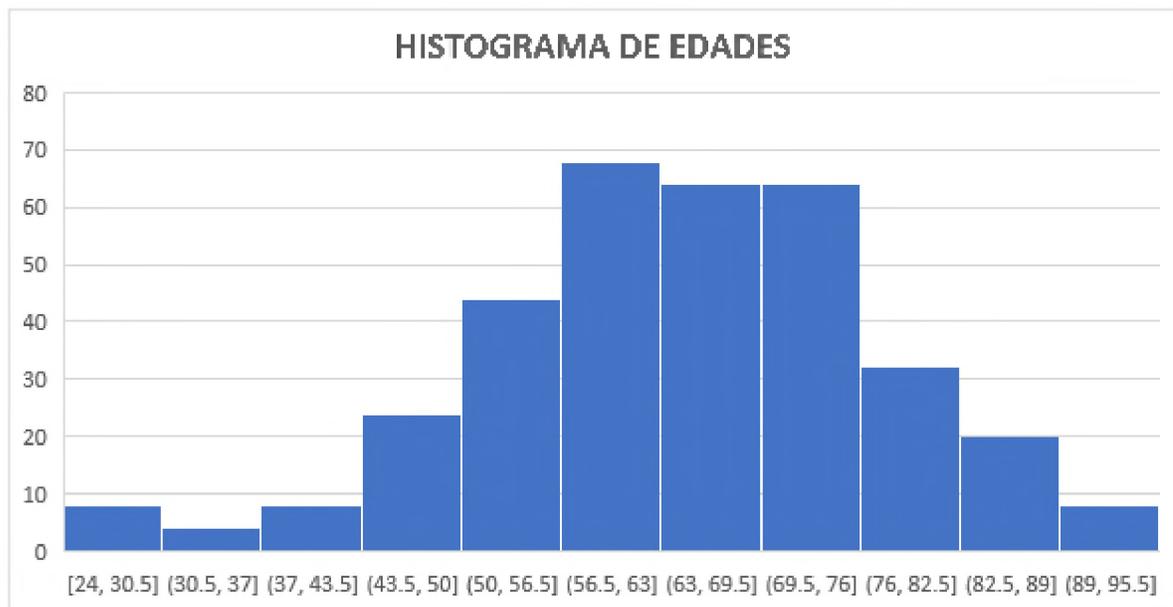
Cuadro 8. Estadísticas sobre edades de pacientes que participaron en este estudio.

Descriptor	Medida
Promedio	64.5
Desviación Estándar	13.0
Mínimo	24
Máximo	95

Fuente: Directa

La edad promedio registrada de los pacientes fue de 64.5 años con una desviación estándar de 13 años. La edad mínima registrada fue 24 años y la máxima 95 años.

Gráfico 8. Histograma de Distribución de Edades de pacientes en el estudio.



Fuente: Directa

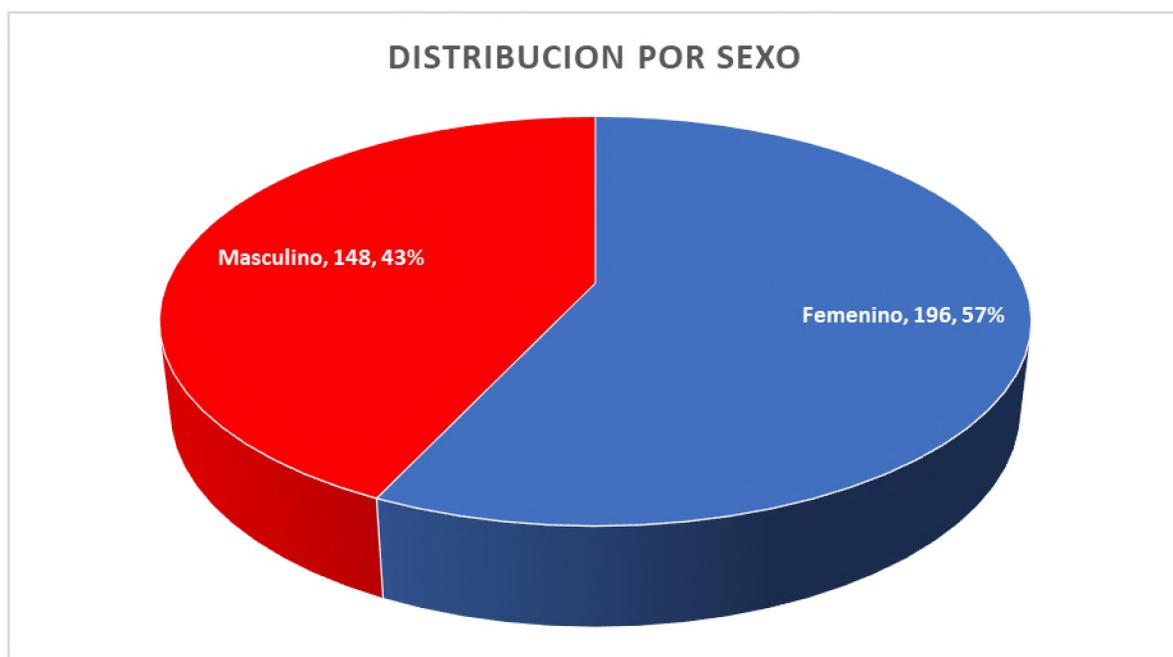
Cuadro 9. Distribución de pacientes según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	148	43%
Femenino	196	57%
Total	344	100%

Fuente: Directa

De un total de 344 pacientes que participaron en el estudio, el 43% o 148 pacientes fueron hombres y el 57% o 196 pacientes fueron mujeres.

Gráfico 9. Distribución de pacientes del estudio según sexo



Fuente: Directa

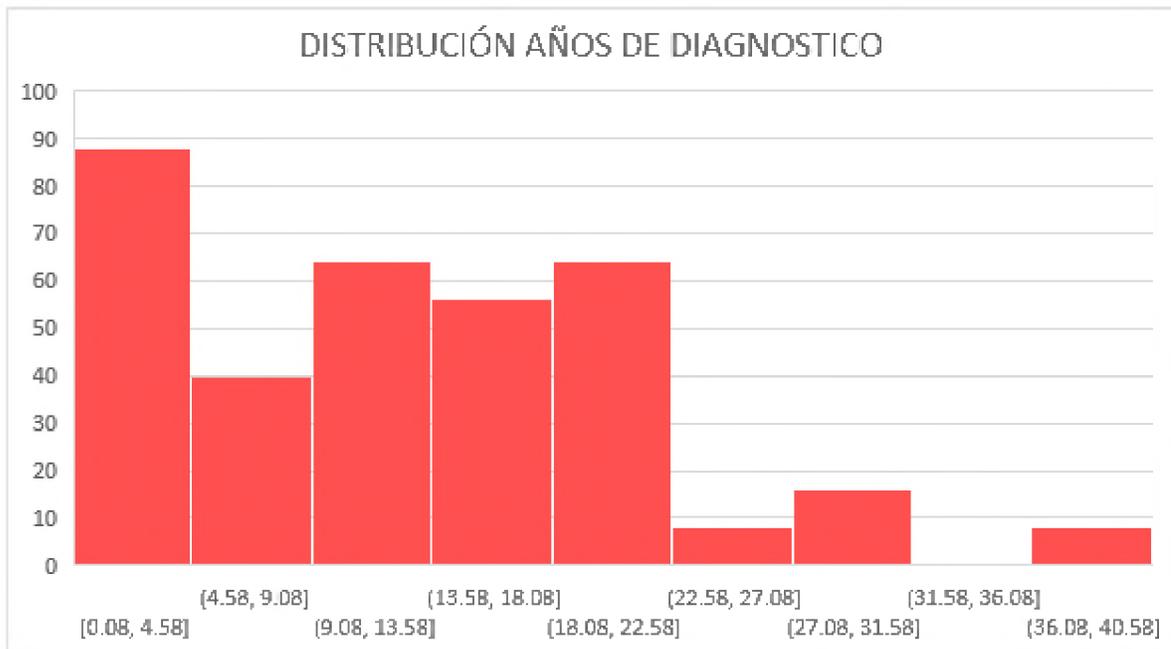
Cuadro 10. Estadísticas sobre Años de Diagnóstico de diabetes mellitus de pacientes que participaron en este estudio.

Descriptor	Medida
Promedio	12.36
Desviación Estándar	9.10
Mínimo	0.08
Máximo	40

Fuente: Directa

La cantidad de años promedio desde el diagnóstico de la Diabetes registrada de los pacientes fue de 12.38 años con una desviación estándar de 9.1 años. El tiempo mínimo de diagnóstico registrado fue 0.08 años o 1 mes y el tiempo máximo desde el diagnóstico fue de 40 años.

Gráfico 10. Histograma de Distribución de Años de Diagnóstico de diabetes mellitus de pacientes que participaron en este estudio.



Fuente: Directa

IV.3. Discusión

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados. La diabetes mellitus es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular, que contribuye a producir sus devastadoras consecuencias económicas. A nivel mundial la prevalencia de la diabetes mellitus ha aumentado de manera impresionante en los últimos 20 años; en 1985 se calculaba que había 30 millones de casos, en tanto que en el año 2010 se calculó en doscientos ochenta y cinco millones.

En la siguiente investigación de la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier agosto 2019-febrero 2020 una vez obtenido los resultados, procedemos a analizar la prevalencia en la población y en el periodo citado previamente.

Observamos en nuestro estudio que el 94% de los pacientes diabéticos estudiados presentaron complicaciones cardiovasculares para una prevalencia alta, siendo este resultado mayor que el observado en otros estudios. El estudio Hoorn, en pacientes diagnosticados en consultas de atención primaria fue del 37.7%. Son muy escasos los estudios sobre este tema publicados en la literatura médica internacional. La diferencia en la prevalencia de enfermedad cardiovascular entre este estudio y el que presentamos se puede atribuir a las características de las poblaciones que determinan una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular por ejemplo la media de edad es mayor en nuestro estudio. Las prevalencias observadas en los otros estudios identificados no son comparables, porque en el UKPDS por ejemplo se excluyó a los mayores de 65 años y a los mayores de 75 años en los estudios de Hoorn.

El 96% de los pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares tuvieron diabetes mellitus Tipo 2. Más de un 90% de los individuos diabéticos sufren una diabetes mellitus tipo 2, que es un trastorno progresivo con un inicio

lento y sutil. Registros de la Organización mundial de la salud establecen que la mayoría de las personas con diabetes es la de tipo 2 la que prevalece.

En nuestra investigación el 55% de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus y comorbilidades cardiovasculares fueron del sexo femenino y de un total de 324 pacientes del estudio, 156 pacientes o 48% pertenecieron al rango de edad de 61 a 75 años, lo que se corresponde con los resultados obtenidos por autores de otros estudio, tal es el caso de Manuel Mata-Cases, y colaboradores, en el Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs, Barcelona, donde el sexo femenino represento 63%. Similar comportamiento se presentó con la edad de los pacientes estudiados diabéticos con enfermedad cardiovascular que osciló alrededor de los 61 a 63 años.

Del total de 324 pacientes con alguna comorbilidad cardiovascular, el 100% presentó la Hipertensión (HT) como una de ellas siendo esta la comorbilidad más prevalente. A esta le siguen la Falla Cardíaca (FC) en un 25% de casos, Infarto al Miocardio (IM) en un 17%, Accidente Cerebro Vascular (ACV) en un 15%, Enfermedad Arterial Periférica (EAP) 11% y Fibrilación Auricular (FA) con un 1%. Estos datos se corroboran con los resultado de otros estudio, José Luis Górriz Teruel y colaboradores, Hospital Universitario Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España, demostrado que la prevalencia de la hipertensión arterial en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es 1,5 a 2 veces superior que en pacientes no diabéticos. De esta forma entre un 50 y un 60% de los diabéticos son hipertensos, porcentaje que aumenta con la edad.

La glucemia se relaciona de manera directa con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la población general y en los pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2. También los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se asocian de forma directa con la morbimortalidad cardiovascular.

En nuestro estudio el promedio del HbA1C de pacientes con Comorbilidad Cardiovascular fue de 6.7. Un metaanálisis de 3 estudios, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular

Disease (ADVANCE) y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) sugieren que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, una reducción de la hemoglobina glicosilada en un 1% se asocia, con una reducción en el riesgo relativo de infarto agudo al miocardio.

Con respecto a la proporción de pacientes con comorbilidades cardiovasculares y niveles de colesterol total, la data muestra un incremento de 96.4% a 100% cuando los niveles de colesterol total aumentan desde 150 mg/dl a 250 mg/dl. Sin embargo, un análisis estadístico usando la tabla de contingencia χ^2 (Chi-Cuadrada) del cuadro 7, no se puede concluir que este hallazgo sea estadísticamente significativo a un 95% de confianza. Estos datos podrían verse sesgados por el hecho de que un gran número de paciente se encontraba en tratamiento hipolipemiantes.

CAPÍTULO V

V.1. Conclusiones

Analizados y discutidos los resultados se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. La prevalencia enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que asisten a la consulta de cardiología y endocrinología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier es de un 94%.
2. El rango de edad de pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares más frecuente fue de 61-75 años, para un 48 %.
3. 96% de los pacientes diabéticos con comorbilidades cardiovasculares padecían diabetes mellitus tipo 2.
4. La prevalencia más alta de enfermedad cardiovascular fue en el sexo femenino para un 55% de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y el 45% de los casos fueron pacientes masculinos.
5. El 100% de los pacientes del estudio presentó la hipertensión, seguida esta de falla cardiaca (FC) en un 25% de casos, infarto al miocardio (IM) en un 17%, accidente cerebro vascular (ACV) en un 15%, enfermedad arterial periférica (EAP) 11% y fibrilación auricular (FA) con un 1%.
6. El promedio del HbA1C de pacientes con Comorbilidad Cardiovascular fue de 6.7.
7. El total de pacientes con comorbilidades cardiovasculares con un nivel de colesterol por encima de 200 mg/dl fue 76.

V.2. Recomendaciones

Se ha demostrado que medidas simples relacionadas con el estilo de vida son eficaces para prevenir la diabetes de tipo 2 o retrasar su aparición. Para ayudar a prevenir la diabetes de tipo 2 y sus complicaciones se debe:

1. Incentivar a todos los prestadores de servicios de salud a implementar programas dirigidos a él cribado oportunista de las principales complicaciones cardiovasculares de la diabetes.
2. Elaborar protocolos de atención en cada hospital, que permita la identificación rápida de los pacientes que estén cursando con la patología y así dar manejo adecuado de los pacientes.
3. Desplegar campañas educativas por medios electrónicos televisivos y/o radiales dirigidas a disminuir los factores de riesgo cardiovasculares en la población dominicana, incentivando a estilos de vida saludable.
4. Implementación de programas educativos promoviendo la alimentación cardiosaludable, impulsando la actividad física y concientizar sobre la importancia de mantener un peso adecuado.
5. Concientizar a las prestadoras de servicios de salud a trabajar de mano con las sociedades especializadas a los fines de implementar programas de prevención a sus afiliados.
6. Realizar más trabajos de investigación con la finalidad de reducir la incidencia de diabetes y de esta manera sus complicaciones.

V.3. Referencias

1. Darren k. Mcguire, Silvio Inzucchi y nikolaus marx, Diabetes y enfermedad cardiovascular. Tratado de cardiología Braunwald, España, Elsevier, 2019: 1007-1026.
2. Alvin C. Powers. Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo. Diabetes mellitus, En: Harrison Principios de Medicina Interna, México, Mc. Graw Hill., 2017: 2968-3002.
3. White Jr, John R. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. Una historia breve del desarrollo de los medicamentos para la diabetes. American Diabetes Association. 2016. 82-86.
4. Pathak Anuj Kumar; Sinha Praveen Kumar; Sharma Janardan (enero de 2013). «Diabetes – A historical review» [Diabetes - Una revisión histórica]. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2016. 1177-2250.
5. S. Yusuf, S. Reddy, S. Ounpuu, S. Anand. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*, 104 (2001), pp. 2746-2753
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2017;37: S81-S90.
7. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2018; 119:1728-1735.
8. De Leiva, Alberto; Bruguésy, Eulàlia; de Leiva-Pérez, Alejandra. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Elsevier España* 58: 2018, 449-456.
9. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32:1769-

- 1818.Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A.
10. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015; 158:526–534.
 11. Tébar Massó FJ, Escobar Jiménez F. *La diabetes mellitus en la práctica clínica.* Madrid: Panamericana; 2016.
 12. Lorenzo C, Haffner SM. Performance characteristic of the new definition of diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2014; 33:335-337.
 13. American Diabetes Association Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(suppl 1): S13-S22.
 14. Dickinson JK, Guzman SJ, Maryniuk MD, et al The use of language in diabetes care and education. *Diabetes Care* 2017; 40:1790–1799.
 15. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1): S111–S134.
 16. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA.* 2015; 314:52-60.
 17. Chan JC et al: Diabetes in Asia: Epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 301:2129, 2019.
 18. Nathan DM et al: Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983 2005). *Arch Intern Med* 169:1307, 2019.
 19. Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Banu I, Nguyen MT, Chiheb S, Ba H, Valensi P. A large proportion of prediabetes and diabetes goes undiagnosed when only fasting plasma glucose and/or HbA1c are

- measured in overweight or obese patients. *Diabetes Metab.* 2010; 36:312–318.
20. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *NEngl J Med* 2013; 368:1613–1624.
 21. Elliot M. Antman, Andrew P. Selwyn, Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo. Insuficiencia cardiaca, En: *Harrison Principios de Medicina Interna*, México, Mc. Graw Hill., 2017: 1514-1527 médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.
 22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015:140-149.
 23. K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 115 (2005), pp. 1111-1119
 24. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2016; 359:2140–2144.
 25. Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc Med.* 2016; 26:165-179.
 26. Price AH, Weir CJ, Welsh P, McLachlan S, Strachan MWJ, Sattar N, Price JF. Comparison of non-traditional biomarkers, and combinations of biomarkers, for vascular risk prediction in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 1-2 Diabetes study. *Atherosclerosis.* 2017; 264:67–73.
 27. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest.* 2019; 119:1576–1581.
 28. Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattan S, Ramadan A, Meddah D, Attali JR, Valensi P. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med.* 2017; 21:342–348.

29. Katakami N, Mita T, Goshō M, Takahara M, Irie Y, Yasuda T, Matsuoka TA, Osonoi T, Watada H, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25:1053–1066.
30. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Erbel R, Khera A, Geisel MH, Jockel KH, Lehmann N, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Massaro JM, Liu K, Mohlenkamp S, Ning H, Franco OH, Greenland P. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316:2126–2134.
31. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROGIMTStudy Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012; 379:2053–2062.
32. Paul K. Whelton, Robert M. Carey. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. 2017:118-125.
33. Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost*. 2011;105(suppl1): S43-S54.
34. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, Roberto M, Alberto M. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J*. 2015;149: e1–e6.

35. Turrini F, Scarlini S, Mannucci C, Messori R, Giovanardi P, Magnavacchi P, Cappelli C, Evandri V, Zanasi A, Romano S, Cavani R, Ghidoni I, Tondi S, Bondi M. Does coronary Atherosclerosis Deserve to be Diagnosed early in Diabetic patients? The DADDY-D trial Screening diabetic patients for unknown coronary disease *Eur J Intern Med.* 2015; 26:407–413.
36. Michael A. Fifer y Ravi Vikram Shah *Insuficiencia cardiaca, Fisiopatología de las cardiopatías*, Leonard S. Lilly, España, Lippincott Williams & Wilkins. 2016:262-287.
37. Douglas L. Mann *Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida Tratado de cardiología Braunwald*, España, Elsevier, 2016:512-540.
38. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016; 165:491–500.
39. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet.* 2017; 117:1637–1658.
40. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care.* 2018; 41:1526–1534.
41. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetología.* 2016; 49:2618–2626.
42. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, Horton ES, Castorino K, Tate DF. Physical activity/exercise and diabetes: a

- position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016; 39:2065–2079.
43. Cao S, Yang C, Gan Y, Lu Z. The health effects of passive smoking: an overview of systematic reviews based on observational epidemiological evidence. *PLoS One*. 2015;10: e0139907.
 44. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2015; 305:2556-2564.
 45. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2019; 32:1769-1818.
 46. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372:2387-2397.
 47. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372:1489-1499.
 48. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL-C. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372:1500-1509. 22a.
 49. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
 50. Rivellesse, AA Maffettone, A Vessby B, Uusitupa M, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects *Atherosclerosis* 2019:167,149–158.

51. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an-ACE inhibitor compared with a diuretic/ beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2016; 24:2091–2096.
52. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313:603-615.
53. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattoscio D, Zaccardi F, Liani R, Vazzana N, Del Ponte A, Ferrante E, Martini F, Cardillo C, Morosetti R, Mirabella M, Ghirlanda G, Davi G, Patrono C. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost*. 2016; 10:1220–1230.
54. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(4):CD002967.
55. Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; 26:165-179.
56. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al; ORIGIN trial investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2017; 367:319-328.
57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117-2128.
58. Kumbhani DJ, Marso SP, Alvarez CA, McGuire DK. State-of-the-art: hyporesponsiveness to oral antiplatelet therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015; 9:4-22.

59. Ozyildiz AG, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. Effects of carvedilol compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016; 22:65–70.
60. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction *NEngl J Med.* 2014; 348:1309–1321.
61. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2017; 61:2038–2045.
62. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37:267-315.
63. Douglas L. Mann Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida Tratado de cardiología Braunwald, España, Elsevier, 2016:512-540.
64. Jong p., Demers c., Mckelvie r. s. «Angiotensin receptor blockers in heart failure: metaanalysis of randomized controlled trials». *J Am Coll Cardiol,* 2015; 39: 463-470.
65. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC. b-convinced: Beta-blocker continuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode, *Eur Heart J* 30:2186,2009.

66. Karmali, Kunal N.; Persell, Stephen D.; Perel, Pablo; Lloyd-Jones, Donald M.; Berendsen, Mark A.; Huffman, Mark D. (2017-03-14). "Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease". The Cochrane Database of Systematic Reviews. 3:
67. Shanthi Mendis; Pekka Puska; Bo Norrving (2011). Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. Archived from the original on 2016-05-06.
68. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DCJr. Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RHJr. Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2545–2559.
69. Bridget B. Kelly; Institute of Medicine; Fuster, Valentin (2010). Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health. Washington, DC: National Academies Press
70. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.
71. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.

V.4. Anexos

V.4.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019	
Selección del tema	2019	Agosto
Búsqueda de referencias		Agosto- diciembre
Elaboración del anteproyecto		Octubre
Sometimiento y aprobación	2020	Enero
Ejecución de las encuestas		Febrero
Tabulación y análisis de la información		Marzo
Redacción del informe		Abril
Revisión del informe		Mayo
Encuadernación		
Presentación		

V.4.2 Instrumento de recolección de los datos

HOSPITAL DR. SALVADOR B. GAUTIER DEPARTAMENTO DE
CARDIOLOGIA PROTOCOLO DE INVESTIGACION DE ENFERMEDAD
CARDIOVASVULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS, HOSPITAL
SALVADOR B. GAUTIER

Número de Expediente: _____

1. Sexo: Masculino Femenino

2. Edad _____

3. Tipo de diabetes mellitus: Tipo 1 Tipo 2

4. Tiempo de evolución: _____

5. Niveles Tensionales
Sistólica _____ Diastólica _____

6. Tratamiento antihipertensivo Si No

7. Tratamiento Hipoglicemiante
 Insulina Hipoglicemiantes orales Ninguno

8. Antecedentes cardiovasculares

Hipertensión arterial Accidentes cerebrovascular Fallo cardiaco
Cardiopatía isquémica Enfermedad arterial periférica
Otros Ninguno

9. Valores de hemoglobina glicosilada: _____

V.4.3. Costos y recursos

V.4.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 1 asesor (metodológico y clínico) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 			
V.4.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	3 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique	3 resmas	180.00	540.00
Lápices	6 unidades	3.00	18.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	6.00
Sacapuntas	2 unidades	9.00	18.00
Computador Hardware:			
Laptop DELL			
Inspiron 13-5378			
Impresora HP 932c			
Software:			
Microsoft Windows 10			
Microsoft Office 365			
Cartuchos HP 45 A y 78 D			
Calculadoras			
	2 unidades	600.00	1,200.00
	2 unidades	75.00	150.00
V.4.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas			
(ver listado de referencias)			

V.4.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	1.00	1200.00
Encuadernación	12 informes	100.00	1200.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos 10%			
			Total
			\$12,792.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

V.4.4. Evaluación

Sustentante:

Dra. Vanessa K. Medrano León

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez
(Metodológico)

Dr. Carlos Fernández
(Clínico)

Autoridades:

Dra. Dulce García
Coordinador de la residencia
Cardiología

Dr. Fulgencio Severino
Jefe Departamento Cardiología

Dr. John González
Gerente de Enseñanza e Investigaciones

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora Unidad de posgrado
y Residencias médicas

Dr. William Duke
Decano Facultad
Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____