

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

PREDICCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN MEXICANA CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2.

UTILIDAD DEL MODELO UKPDS RISK ENGINE

T E S I S

Para obtener el título de sub-especialista en:

ENDOCRINOLOGÍA

Presenta:

Dra. Paloma Almeda Valdés

Director de tesis:

Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas

México, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

	Página
Resumen	2
Planteamiento del problema	4
Antecedentes	5
Objetivos	22
Hipótesis	23
Justificación	24
Metodología	25
Resultados	32
Discusión	37
Conclusiones	40
Bibliografía	41
Anexos	44

Resumen

Antecedentes. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen riesgo de enfermedad cardiovascular dos a cuatro veces mayor que el de la población general. El incremento de complicaciones está asociado con aumento de la mortalidad y deterioro de la calidad de vida. La utilidad de los modelos para la predicción del riesgo cardiovascular tiene es la estimación del riesgo de cada paciente tomando en cuenta los factores de riesgo individuales. El modelo UKPS risk engine fue diseñado específicamente para la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. El uso de estos modelos no ha sido validado en población mexicana.

Objetivo. Investigar si los modelos para calcular el riesgo cardiovascular son aplicables en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

Diseño. Estudio retrospectivo, longitudinal de casos (personas con diabetes que sufrieron un infarto del miocardio) y controles (sujetos con diabetes tipo 2 libres de enfermedad cardiovascular) seleccionados por tener un seguimiento mínimo de un año en el Instituto.

Resultados. Se calculó el riesgo para enfermedad cardiovascular con el modelo UKPDS risk engine en 436 pacientes (215 casos y 221 controles; 217 hombres y 219 mujeres) mexicanos. Se hicieron una (436), dos (433) ó tres (289) estimaciones del riesgo en cada caso. El riesgo para enfermedad coronaria a 10 años fue en promedio de 31%, 31.8% y 34.9% con las diferentes estimaciones. La discriminación del modelo para predicción de enfermedad coronaria en la población total (estimada como área bajo la curva) fue de 66% (IC 95% 59.7-72.2), 67% (60.8-73.2) y 62.4% (56.68.8), con tres diferentes estimaciones realizadas. No hubo diferencia entre hombres y mujeres. La calibración del modelo para predicción de enfermedad coronaria fue adecuada (8) utilizando las tres estimaciones. La sensibilidad y especificidad del modelo para predicción de cardiopatía isquémica fueron de 54% y 66.5% con la primera estimación, 56.4% y 70.3% con la segunda estimación y de 49.3% y 67.8% con la tercera estimación

Conclusiones. El modelo UKPDS risk engine es una herramienta útil para la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2. Al comparar los resultados con los desenlaces reales, el modelo tuvo una discriminación, sensibilidad y especificidad aceptables.

Palabras clave. Diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral, factores de riesgo, mortalidad

Planteamiento del problema

Se ignora si los modelos existentes para el cálculo de riesgo cardiovascular predicen en forma adecuada el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

Antecedentes

Riesgo cardiovascular en diabetes mellitus

Hasta un 80% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollarán y probablemente morirán por una enfermedad cardiovascular.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen riesgo de padecer enfermedad cardiovascular dos a cuatro veces mayor que el de la población general así como aumento de la mortalidad en los meses posteriores a un evento cardiovascular. Esto se asocia con disminución de la expectativa de vida y deterioro de la calidad de vida en los pacientes que tienen complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes [1]

La American Diabetes Association (ADA) y la American Heart Association (AHA) identifican a la diabetes como una condición de alto riesgo para enfermedad cardiovascular. Esta conclusión tiene su fundamento en observaciones del riesgo relativo elevado para eventos cardiovasculares a 10 años en pacientes con diabetes, aumento de morbilidad después del inicio de enfermedad cardiovascular y riesgo elevado a largo plazo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Por estas razones, en cuanto a las metas de tratamiento de colesterol LDL e inicio del tratamiento la diabetes se considera como un equivalente a tener enfermedad cardiovascular [2]

En individuos con diabetes tipo 2 y en pacientes sin diabetes con historia de infarto del miocardio la mortalidad es cercana al 50% a 7 años en ambos grupos [3]

El tratamiento de los diferentes factores de riesgo: dislipidemia, hipertensión e hipercoagulabilidad mejoran la supervivencia en pacientes con diabetes mellitus que ya tienen enfermedad cardiovascular [2]

Las medidas terapéuticas y de prevención primaria en la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no son implementadas oportunamente.

El riesgo absoluto para enfermedad cardiovascular es variable entre personas con diabetes y la estimación adecuada depende de las características individuales de cada paciente [2]

Idealmente todo paciente con diabetes mellitus debe tener una estimación adecuada del riesgo cardiovascular individual con la finalidad de implementar medidas terapéuticas en forma oportuna que permitan prevenir en forma eficiente las complicaciones macrovasculares.

El objetivo de la estimación individual del riesgo en base a algoritmos de predicción es la realización de intervenciones individualizadas más apropiadas y efectivas que las que recomiendan las guías generales.

Algunas de las escalas más utilizadas para la predicción del riesgo cardiovascular son el modelo Framingham, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine y el ADA Diabetes Personal Decisions (PHD).

Hay aspectos todavía no resueltos con respecto al uso de los modelos para la predicción del riesgo en pacientes con diabetes sobre todo en poblaciones diferentes a las utilizadas para el desarrollo de estos modelos.

Dado el impacto de la diabetes y sus complicaciones en la población mexicana es fundamental contar con herramientas que permitan la estimación adecuada del riesgo cardiovascular y la implementación de medidas efectivas de prevención primaria y secundaria. Así mismo la estimación del riesgo de complicaciones permitiría la planeación de los recursos destinados para la prevención y tratamiento de la diabetes.

Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2

El aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes no se atribuye únicamente a la presencia de los factores de riesgo clásicos para

enfermedad coronaria: tabaquismo, hipertensión y elevación de la concentración plasmática de colesterol, sino a otros factores específicos de esa población [4]

Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular particularmente asociados con diabetes son presión arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, hiperinsulinemia y obesidad. En pacientes con diabetes hay mayor aumento del riesgo cardiovascular con cualquier factor de riesgo hay mayor aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular [3]

Así, algunos estudios observacionales, derivados del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), han señalado la relación entre la glucemia, los niveles de presión arterial sistólica y el desarrollo de complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

El UKPDS se realizó entre 1977 y 1991. Los médicos generales de 23 hospitales participantes refirieron a los pacientes de entre 25 y 65 años con diagnóstico reciente de diabetes mellitus. Fueron reclutados 5102 pacientes que tuvieron glucosa plasmática en ayuno mayor a 6 mmol/l (108 mg/dl) en dos ocasiones. De este grupo, fueron excluidos aquellos pacientes con infarto agudo del miocardio o evento vascular cerebral en el año previo, angina o insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular grave o cualquier otra enfermedad que limitara la expectativa de vida. Las mediciones bioquímicas fueron realizadas al iniciar el estudio, tres meses después del tratamiento con régimen dietético y cada año a partir de entonces. Las mediciones realizadas incluyeron hemoglobina glucosilada (HbA1c), presión arterial sistólica, fracciones de lípidos y lipoproteínas. Los pacientes tuvieron un seguimiento medio de 10.4 años (rango de 6 a 20). En el estudio se demostró que el tratamiento intensivo de la glucosa y presión arterial puede disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con diabetes tipo 2 [5]

En 1998, el grupo de investigadores del UKPDS reportó la asociación entre diferentes factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria (infarto fatal, no fatal o angina). Después de cinco años de seguimiento, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron mayor mortalidad en comparación con la población

general, después de ajustar para edad y género. Los factores de riesgo asociados con mayor incidencia de enfermedad coronaria y mortalidad por enfermedad coronaria fueron:

- 1) Niveles elevados de colesterol LDL: riesgo de 1.57 por cada 1 mmol/l de incremento en colesterol LDL, lo cual equivale a una disminución del 36% del riesgo por cada 1 mmol/l de disminución en la cifra de colesterol LDL
- 2) Hiperglucemia: incremento de 11% del riesgo por cada 1% de incremento en HbA1c
- 3) Hipertensión arterial: aumento de 15% del riesgo por cada incremento de 10 mmHg en la presión arterial
- 4) Tabaquismo

En general, el aumento de los niveles de colesterol LDL se correlaciona con mayor riesgo de enfermedad coronaria. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la elevación del colesterol LDL se ha asociado a la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas y a la oxidación del colesterol responsables de la formación de lesiones aterosclerosas [4]

El UKPDS demostró una reducción en el riesgo de complicaciones microvasculares y una reducción en el riesgo de infarto agudo al miocardio de significado estadístico limítrofe en el grupo de pacientes que lograron HbA1c en promedio de 7% [6]

Los resultados de este estudio indican que el riesgo de infarto del miocardio se incrementa a partir de cualquier incremento del valor normal de la glucemia, sin determinar un umbral a partir del cual la glucosa plasmática se relacione con mayor mortalidad cardiovascular [6]

El UKPDS demostró que existe una asociación entre las complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas a diabetes tipo 2 y la hiperglucemia. Con HbA1c de 10% hubo tres veces más eventos finales en comparación con HbA1c de 7%. Cada 1% de reducción en la hemoglobina A1c se asoció con disminución del 37% de del riesgo de complicaciones microvasculares. Además de las complicaciones, la mortalidad relacionada con la diabetes y la mortalidad por cualquier causa, se asociaron con la glucemia. Por cada 1% de reducción en la HbA1c el riesgo de muerte disminuyó 21%. La asociación fue significativa,

incluso después del ajuste, para otros factores de riesgo como edad al diagnóstico, género, grupo étnico, presión arterial sistólica, concentración de lípidos, tabaquismo y albuminuria [6]

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, la hiperglucemia puede ser responsable, al menos en parte, del incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En el UKPDS, el grupo asignado a control intensivo tuvo 16% de reducción del riesgo de infarto del miocardio asociado con una diferencia de 0.9% en el valor de HbA1c [6]

No se identificó un umbral de hemoglobina glucosilada que se asocie con el desarrollo de las complicaciones en pacientes con diabetes mellitus, por lo tanto, la meta de HbA1c debe ser una concentración lo más cercana a lo normal [6]

La elevación de la presión arterial es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que en la población general [7]

Utilizando los datos del UKPDS se demostró que el control estricto de la presión arterial (promedio 144/82 mmHg) se asocia con la disminución de complicaciones microvasculares, evento vascular cerebral, muertes relacionadas con diabetes y disminución (sin alcanzar significado estadístico) de la incidencia de infarto del miocardio [8]

En un análisis posterior con los datos del UKPDS, se evaluó la relación entre la presión sistólica a lo largo del tiempo y el desarrollo de complicaciones macrovasculares y microvasculares. El riesgo de dichas complicaciones (excepto la extracción de cataratas) se relacionó con la presión arterial sistólica media. Esta asociación, persistió después del ajuste para edad, género, grupo étnico, glucemia, concentraciones de lípidos, tabaquismo y albuminuria [7]

El incremento de la presión sistólica de menos de 120 mmHg a 160 ó más se asocia con el aumento de infarto del miocardio. Se encontró que con la reducción de cada 10 mmHg en la presión arterial sistólica disminuye un 12% el riesgo de cualquier evento final

relacionado a diabetes, 15% el riesgo de muerte relacionada a diabetes, 11% el de infarto del miocardio y 13% el de las complicaciones microvasculares.

El control estricto de la presión arterial no disminuyó significativamente el riesgo de infarto del miocardio en el estudio clínico realizado en primera instancia, aunque en el análisis observacional la asociación con la disminución del infarto fue evidente [7]

De igual forma, no se evidenció un umbral a partir del cual la asociación entre la presión arterial y las complicaciones. Esto indica que no hay una meta específica de presión arterial sistólica para disminuir el riesgo de complicaciones, sin embargo, la recomendación es disminuir la presión arterial sistólica a menos de 130 mmHg o menos de 125 mmHg en presencia de microalbuminuria [7]

El riesgo de un evento vascular cerebral (EVC) es dos a cinco veces mayor en pacientes con diabetes tipo 2 comparado con personas sin diabetes. Los factores de riesgo asociados con este aumento son: elevación de presión arterial, tabaquismo, edad, género masculino, fibrilación auricular e hiperglucemia. En pacientes con diabetes también se identifican como factores de riesgo los niveles elevados de colesterol total, la disminución del colesterol HDL y la elevación de triglicéridos [9]

Modelos de predicción de riesgo cardiovascular para diabetes mellitus tipo 2

El uso de modelos de simulación por computadora para estimar desenlaces asociados a la progresión de diabetes mellitus tipo 2 se ha incrementado en los últimos años. En general, los modelos estiman el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes. Algunos de estos modelos estiman también los desenlaces de acuerdo a la expectativa media de vida y calidad de vida. Así mismo, estos modelos pueden ser utilizados para estimar los costos derivados del cuidado de la diabetes y sus complicaciones.

En los pacientes con diabetes el riesgo cardiovascular está aumentado, por lo cual la estimación del mismo a través de estos modelos es de particular relevancia [10]

Actualmente existen varios modelos. El primero de estos modelos tuvo como objetivo incorporar la mayoría de las complicaciones de la diabetes para analizar los efectos de estrategias de prevención y el costo-beneficio del tratamiento. Este modelo, implementado en Estados Unidos, predice la incidencia de complicaciones microvasculares, enfermedad cardiovascular y mortalidad en forma consistente con la epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 (denominada no insulino dependiente en el momento del desarrollo del modelo) [11, 12, 13]

El modelo consta de módulos separados para enfermedad cardiovascular, retinopatía, nefropatía y neuropatía. Utiliza un análisis probabilístico Monte-Carlo para la simular eventos durante la vida de pacientes con reciente diagnóstico de diabetes tipo 2 [12]

El desarrollo del modelo se basó en una cohorte de datos de pacientes de Estados Unidos. Se consideraron edad, género y etnicidad. La incidencia de complicaciones fue basada en estudios de comunidad y de población.

El modelo predijo adecuadamente en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente incidencia de:

- Retinopatía no proliferativa en 79%
- Retinopatía proliferativa en 19%
- Edema macular en 52%
- Ceguera legal en 25%
- Microalbuminuria en 53%
- Proteinuria franca en 40%
- Insuficiencia renal crónica terminal en 17%
- Neuropatía sintomática sensitivo-motora en 31%
- Amputación de miembro pélvico en 17%
- Segunda amputación en un 61%
- Enfermedad cardiovascular en 39%

En general, se encontró mayor probabilidad de complicaciones en poblaciones minoritarias. La expectativa de vida predicha fue de 17 años después del diagnóstico de diabetes, diez años menos que en personas de edad media sin diabetes en Estados Unidos [12]

A pesar de que la predicción de las complicaciones y de la mortalidad son consistentes con la epidemiología de la diabetes, el modelo tiene algunas limitaciones: 1) los resultados del mismo no se pueden generalizar ya que se diseñó con los datos de pacientes de Estados Unidos, por lo tanto debe ser usado con precaución en otras poblaciones cuyos riesgos pueden variar tales como individuos con susceptibilidad y comorbilidades específicas [12]

Por otro lado, en el estudio Framingham, las ecuaciones de riesgo fueron derivadas de una población de 5573 individuos, de entre 30 y 74 años, sin enfermedad cardiovascular, que tuvieron seguimiento por hasta 12 años, con regresión logística. La prevalencia de diabetes en esta población fue solo de 7% en mujeres y 5% en hombres [14]

Las variables consideradas en el estudio fueron la edad, género, presión arterial, relación entre colesterol total y colesterol HDL, tabaquismo, hipertrofia del ventrículo izquierdo y diabetes (como variable categórica). El modelo Framingham ha sido validado en forma prospectiva en población general pero no en pacientes con diabetes [10]

En este estudio, la incidencia anual de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres con diabetes fue 3.9% y 2.7% respectivamente, el doble y triple de la observada en hombres y mujeres no diabéticos [14]

Diferentes estudios epidemiológicos muestran también que, después de un evento coronario, los pacientes diabéticos tienen de dos a tres veces mayor probabilidad de un segundo evento y más riesgo de morir después de un infarto del miocardio en comparación con pacientes no diabéticos [14]

Se ha cuestionado la exactitud de la ecuación Framingham para predecir riesgo de eventos coronarios en pacientes con diabetes debido a que la prevalencia de diabetes en el estudio fue muy baja. Además, la ecuación no incluye los niveles de triglicéridos que se

consideran un factor de riesgo importante en pacientes con diabetes mellitus, debido a que la dislipidemia más asociada a diabetes mellitus se caracteriza por hipertrigliceridemia, partículas de colesterol LDL pequeñas y densas y disminución de colesterol HDL [14]

El modelo Framingham fue aplicado con los datos de los pacientes participantes en el estudio UKPDS. Se encontró que la ecuación de Framingham estimó una media anual de 1.6% de eventos coronarios y una mortalidad por dichos eventos de 0.2% en 3867 pacientes, mientras que la incidencia real observada en el estudio UKPDS fue de 2.7% y 1% respectivamente. Los resultados indican que la ecuación de Framingham subestimó los eventos coronarios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en 40% y la mortalidad por causa de dichos eventos en 80%. En contraste, al utilizar el modelo para predecir riesgo en población sin diabetes el resultado fue adecuado [14]

Un modelo más, el Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), fue desarrollado por la Sociedad Europea de Cardiología. El objetivo del SCORE fue la creación de un modelo para calcular el riesgo cardiovascular en poblaciones europeas, así como la estratificación y la prevención primaria de enfermedad cardiovascular [15]

El SCORE fue diseñado para estimar el riesgo absoluto individual de eventos fatales cardiovasculares e incluye pocos factores de riesgo: género, edad, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total o relación colesterol total/colesterol HDL [15]

Las limitaciones del modelo SCORE son: 1) la información sobre diabetes no fue recolectada en forma uniforme y en la mayoría de los casos fue auto-reportada. El modelo no incluye a la diabetes como variable y no asigna un valor específico a pacientes con diabetes, 2) el diseño toma mediciones únicas de los factores de riesgo, lo cual probablemente no corresponde a los niveles habituales de una persona, 3) solo considera los principales factores de riesgo y excluyendo otros factores que idealmente deberían tomarse en cuenta (historia familiar de enfermedad cardiovascular a edad temprana, alteración leve de los niveles de glucosa, niveles de triglicéridos y fibrinógeno) [15]

El SCORE fue evaluado en una población de hombres y mujeres de Austria con seguimiento a largo plazo. La predicción con el SCORE fue adecuada y confirma el papel de los factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular: presión arterial, colesterol y tabaquismo, sin embargo, sobreestimó la mortalidad particularmente en mujeres [16]

En otro estudio se confirmó que el SCORE también sobreestima el riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular fatal y no fatal en la población general. Su principal limitación es que no ha sido evaluado para predecir eventos cardiovasculares específicamente en pacientes con diabetes [10]

Para tratar de cubrir las deficiencias de otros modelos y tomando en cuenta el valor de la glucemia como un factor de riesgo cardiovascular el Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group (DECODE) desarrolló una ecuación para la predicción de enfermedad cardiovascular fatal agregando el estado de tolerancia a la glucosa y la glucosa plasmática en ayuno. [10]

En el modelo del DECODE se utilizó la cohorte del Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group para desarrollar una calificación de riesgo de mortalidad cardiovascular en períodos de seguimiento de 5 y 10 años. Además de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, este modelo incluye las concentraciones de glucosa y el estatus de diabetes. La estimación de los riesgos de mortalidad cardiovascular para hombres y mujeres se realizó en forma separada utilizando modelos proporcionales de Cox ajustados para la edad. Se realizaron dos modelos: el primero con categorías de glucosa plasmática en ayuno y glucosa 2 horas post-carga de glucosa y el segundo considerando solamente las categorías de glucosa plasmática en ayuno [17]

A diferencia de otros modelos desarrollados previamente, en el modelo del DECODE se incluyó a la concentración de glucosa incluso debajo del rango de diabetes. La edad fue el factor predictor más fuerte de enfermedad cardiovascular pero se demostró que, tanto a 5 como a 10 años de seguimiento, la elevación de glucosa es un factor independiente de mortalidad cardiovascular [17]

En el DECODE, todas las categorías de hiperglucemia tuvieron riesgo significativamente mayor para enfermedad cardiovascular que el grupo de referencia. Los riesgos para estados diabéticos o pre-diabéticos fueron mucho más elevados en las mujeres que en los hombres. Las calificaciones de riesgo indican claramente que la edad y la concentración de glucosa (en particular la diabetes) predicen fuertemente la mortalidad cardiovascular [17]

Las limitaciones del DECODE son: 1) no se utilizó un protocolo homogéneo para la recolección de los datos, 2) cada centro realizó la medición de variables físicas y de laboratorio de acuerdo a protocolos propios, 3) la glucosa se midió en diferentes laboratorios, con diferentes métodos y diferentes muestras de sangre, aunque éstas fueron transformadas a la glucosa plasmática equivalente, 4) cada centro evaluó y clasificó los desenlaces cardiovasculares, disminuyendo la precisión de los datos, 5) se desconocía si los individuos de las diferentes cohortes tenían enfermedad cardiovascular en forma basal, 6) el modelo no se incluye niveles de colesterol HDL o triglicéridos, circunferencia de cintura o relación cintura/cadera, 7) el seguimiento a 10 años se realizó solo en siete de las 14 cohortes [17]

En un estudio que evaluó la calificación de Framingham, SCORE y DECODE utilizando los datos de los pacientes participantes en el UKPDS, la incidencia de enfermedad cardiovascular observada en el UKPDS fue de 7.4%. La ecuación de Framingham subestimó esta incidencia en 32% con riesgo absoluto de 5%. La ecuación de riesgo SCORE sobreestimó el riesgo en 18% (riesgo absoluto de 8.7%), mientras que la ecuación de riesgo DECODE proporcionó una estimación adecuada de riesgo absoluto de 6.6%. [10]

La incidencia de eventos cardiovasculares fatales a 10 años fue de 6.3% (5.5-7.1) en el UKPDS. La ecuación de riesgo de Framingham subestimó esta incidencia, calculando un riesgo absoluto de 4.3%. Por su parte la ecuación SCORE dio una estimación adecuada, con riesgo absoluto de 5.7%. Los resultados antes señalados indican que los modelos no proporcionaron una estimación adecuada para enfermedad cardiovascular fatal y enfermedad coronaria en pacientes con diabetes tipo 2 [10]

Probablemente, la ecuación de Framingham subestima el riesgo cardiovascular debido a que incluyó solamente a 337 pacientes con diabetes para su diseño. Además, considera a la diabetes como una variable categórica, asume que la diabetes incrementa el riesgo en forma semejante independientemente del control glucémico o la duración de esta enfermedad. Esta limitación también se aplica a la ecuación SCORE ya que solamente duplica el riesgo estimado para hombres con diabetes y cuadruplica el riesgo para mujeres con diabetes. Por su parte, el DECODE trató de superar estas limitaciones incluyendo a más de 2000 individuos con diabetes e incorporando la glucosa plasmática en ayuno [10]

El PROCAM es otro modelo para la predicción de riesgo cardiovascular que fue derivado de una población de hombres de Europa del norte reclutada para el estudio Prospective Cardiovascular Munster. Este modelo utiliza las variables de: género, edad, tabaquismo, antecedente de angina, presencia o ausencia de historia familiar de infarto del miocardio, presión arterial sistólica, colesterol de baja densidad (LDL), colesterol de alta densidad (HDL), triglicéridos y presencia o ausencia de diabetes. Debido a las características de la población del PROCAM, la aplicación de la ecuación se limita a hombres de entre 40 y 65 años con presión arterial sistólica entre 100 y 225 mmHg, colesterol HDL entre 0.64 y 1.94 mmol/l y concentración de triglicéridos entre 0.56 y 4.52 mmol/l [18]

Los riesgos estimados por el PROCAM y por la ecuación de Framingham fueron comparados en una población de 1774 hombres, sin historia de enfermedad vascular. Se encontró un riesgo medio anual para enfermedad coronaria por la ecuación de Framingham de 1.7% en pacientes con diabetes mellitus y de 1.32% en pacientes sin diabetes mellitus, por su parte, el PROCAM calculó un riesgo de 0.77% y 0.6% respectivamente. La ecuación PROCAM subestimó el riesgo en pacientes con y sin diabetes en comparación con la ecuación de Framingham. Las diferencias en los riesgos de las dos ecuaciones no se derivan de la presencia o ausencia de diabetes mellitus o de las concentraciones mayores de triglicéridos observadas en pacientes con diabetes [18]

Al aplicarlos a población con diabetes, los modelos para estimación de riesgo cardiovascular tienen limitaciones, ya que la mayoría de éstos no fueron diseñados a partir de individuos con esta enfermedad.

El modelo de desenlaces del UKPDS es una simulación computarizada diseñada específicamente para estimar la expectativa de vida, calidad de vida y costos por complicaciones de pacientes con diabetes tipo 2. Se utilizaron ecuaciones y algoritmos derivados de los datos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico del estudio UKPDS que tuvieron seguimiento durante 6 a 20 años. [A model to estimate lifetime outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus]

El modelo predice desenlaces mediante factores de riesgo, incluyendo las variables de edad, género, raza, duración de diabetes, estatura, peso, tabaquismo, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica y HbA1c. Los principales resultados del modelo son los estimados de expectativa de vida, calidad de vida y costos de las complicaciones [11]

El modelo de desenlaces del UKPDS tiene algunas ventajas importantes sobre otros modelos previos: 1) utiliza los datos de 3642 que participaron en el UKPDS, 2) los pacientes tuvieron un período de seguimiento medio de 10.3 años, 3) se cuenta con análisis de historias clínicas completas incluyendo medidas bioquímicas y documentación de complicaciones principales de la diabetes y 4) hubo muy pocas pérdidas durante el seguimiento [11]

Por otra parte, las limitaciones de este modelo incluyen: 1) predicción del primer evento de cada categoría de complicaciones, sin considerar la predicción de eventos posteriores, 2) no incorpora algunas comorbilidades relacionadas con la diabetes: neuropatía periférica, úlceras, hipoglucemia e hiperglucemia, 3) algunas de las complicaciones se representan como un estado único (por ejemplo ceguera en el caso de retinopatía) y 4) el modelo fue derivado de una población seleccionada por lo que se debe probar su validez aplicándolo a otras poblaciones con diabetes tipo 2. Hasta que esto se haya realizado los resultados del modelo para predecir desenlaces en otras poblaciones deben tomarse con

precaución, 5) la hemoglobina glucosilada, la presión arterial y mediciones de lípidos son sujetas a variabilidad interpersonal por esto, se debe considerar el efecto de regresión de dilución (o atenuación) en los estimados y, cuando sea posible, utilizar la media de dos mediciones tomada en diferentes momentos [11]

El UKPDS Risk Engine utilizado para esta investigación se derivó del modelo de desenlaces del UKPDS. Estima el riesgo absoluto de enfermedad coronaria y evento vascular cerebral. Se desarrolló tomando en cuenta 4540 pacientes que participaron en el UKPDS, considerando las siguientes variables: edad, género, raza (blancos, afro-caribeños o asiáticos-hindúes), tabaquismo, niveles de HbA1c, presión arterial sistólica. Se excluyeron 39 pacientes que no correspondían a los grupos raciales seleccionados, también a 248 que no contaban con HbA1c, presión arterial sistólica o lípidos y a 275 con un período de seguimiento muy corto [1]

Para el desarrollo del modelo se definió a la enfermedad coronaria como la ocurrencia de infarto del miocardio fatal, no fatal o muerte súbita. Se utilizaron los datos de los pacientes utilizando probabilidades de supervivencia. Los factores de riesgo basales que se consideraron para el modelo se muestran en la tabla 1

Tabla 1. Factores de riesgo incluidos en el modelo de enfermedad coronaria

Abreviatura	Definición/valores
AGE	edad en años al diagnóstico de diabetes
SEX	1 mujeres, 0 hombres
AC	1 afro-caribeños, 0 caucásicos o asiáticos-hindúes
SMOK	1 tabaquismo actual de cualquier forma en el momento del diagnóstico, 0 otra
H	HbA1c (%) media de los valores en los años 1 y 2

SBP	Presión arterial sistólica (mmHg) media de los valores en los años 1 y 2
LR	relación colesterol total/colesterol HDL media de los valores en años 1 y 2

Los triglicéridos, los asiáticos-hindúes y el estatus de ex fumador no fueron incluidos en el modelo debido a que, al agregarlos, no se mostró diferencia significativa [1]

Para mejorar la estabilidad del modelo, la presión arterial sistólica, el colesterol total y el colesterol HDL fueron considerados como la media de dos valores tomados con un año de diferencia. Los valores al momento del diagnóstico tienen menor poder predictivo por el cambio de tratamiento que se inicia en ese momento, por cual se utilizó la media de las mediciones realizadas en el primer y segundo años [1]

Las predicciones del modelo se corroboraron comparando las probabilidades de supervivencia de la población del estudio calculadas por el modelo con respecto a las calculadas por métodos no paramétricos (tablas de vida con intervalos de un año) [1]

El seguimiento medio desde la entrada del estudio a la muerte fue de 10.7 años y desde la entrada a la muerte o infarto del miocardio de 10.3 años. Hubo 29878 personas-año de seguimiento disponibles para el ajuste del modelo. Todas las variables que se incluyeron fueron significativas con una $P < 0.001$ a excepción del tabaquismo. No se encontraron interacciones entre las variables. Aunque los triglicéridos no fueron significativos cuando se agregaron al modelo final ($P < 0.5$), en un análisis suplementario se obtuvo significado estadístico al agregarlos, sin embargo, el colesterol total y el colesterol HDL proporcionaron mayor fuerza estadística. La supervivencia predicha por el modelo es muy cercana a la observada en el UKPDS y a la estimada por los métodos no paramétricos [1]

El modelo de desenlaces del UKPDS permite la estimación de eventos y de la probabilidad de supervivencia, estima el impacto de las enfermedades crónicas en la vida y el beneficio

asociado a las estrategias del tratamiento a largo plazo. Por ello, el modelo tiene una variedad de aplicaciones tales como: la estimación de recursos para programas de salud, uso en estudios clínicos, estimación de la efectividad y el costo-efectividad en etapas tempranas del desarrollo de fármacos y estimación de perfiles de riesgo [1, 11]

Una de las principales ventajas del UKPDS risk engine, en comparación con los otros modelos, es que incluye a la HbA1c puesto que hay evidencia de la relación entre la glucemia y el riesgo cardiovascular [1]

Objetivos

General

Investigar si los modelos para calcular el riesgo cardiovascular son aplicables en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

Específicos

1. Determinar la utilidad del UKPDS risk engine para predecir enfermedad cardiovascular en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2
 - a. Determinar la especificidad y sensibilidad del UKPDS risk engine para predecir infarto del miocardio fatal y no fatal en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2
 - b. Determinar la especificidad y sensibilidad del UKPDS risk engine para predecir evento vascular cerebral Determinar la especificidad y sensibilidad del UKPDS risk engine para predecir infarto del miocardio fatal y no fatal en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2

Hipótesis

El modelo risk engine del UKPDS no predice en forma adecuada el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

Justificación

Hasta este momento no se ha realizado la validación de modelos de cálculo de riesgo cardiovascular en población mexicana.

En México hay una alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2.

La principal causa de muerte en este grupo de individuos son las enfermedades cardiovasculares.

El aumento de mortalidad y disminución de calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México es un problema de salud pública que se ha incrementado notablemente en los últimos años.

Las personas que desarrollan enfermedad cardiovascular tienen diversos factores de riesgo que interactúan incrementando el riesgo total.

En forma ideal, los pacientes con diabetes mellitus deben tener una evaluación del riesgo cardiovascular individual para el establecer medidas preventivas y terapéuticas en forma oportuna, así como el cálculo de costos por la enfermedad y sus complicaciones permitiendo la planeación de recursos.

El modelo UKPDS risk engine ha probado ser efectivo para calcular el riesgo de infarto del miocardio fatal y no fatal así como evento vascular cerebral fatal y no fatal en pacientes con diabetes. Sin embargo, los resultados del modelo no pueden generalizarse en poblaciones diferentes a las incluidas en el estudio UKPDS (grupos étnicos blancos caucásicos, afro-caribeños o asiáticos-hindúes, pacientes de menores de 65 años al momento del diagnóstico de diabetes, pacientes sin enfermedad cardíaca reciente o evento vascular reciente) ya que su uso aún no ha sido validado.

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio retrospectivo de casos (personas con diabetes que sufrieron un infarto del miocardio) y controles (sujetos con diabetes tipo 2 libres de enfermedad cardiovascular) seleccionados por tener un seguimiento mínimo de un año en el Instituto.

Población de estudio

Se realizó una búsqueda en el archivo médico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) de expedientes clínicos con el diagnóstico de diabetes mellitus.

Criterios de inclusión

Casos

1. Hombres o mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
2. Edad mayor de 20 años al momento del diagnóstico de diabetes mellitus
3. Pacientes que cuenten con historia clínica completa que incluya fecha de diagnóstico de diabetes, historia de tabaquismo, peso y talla al momento del ingreso al INCMNSZ
4. Pacientes con mediciones de perfil de lípidos y hemoglobina glucosilada realizadas en el laboratorio del INCMNSZ
5. Pacientes con seguimiento de por lo menos un año en el INCMNSZ
6. Pacientes que tuvieron un evento cardiovascular durante el seguimiento en el INCMNSZ (cardiopatía isquémica fatal o no fatal, evento vascular cerebral fatal o no fatal)

Controles

1. Hombres o mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
2. Edad mayor de 20 años al momento del diagnóstico de diabetes mellitus
3. Pacientes que cuenten con historia clínica completa que incluya fecha de diagnóstico de diabetes, historia de tabaquismo, peso y talla al momento del ingreso al INCMNSZ
4. Pacientes con mediciones de perfil de lípidos y hemoglobina glucosilada realizadas en el laboratorio del INCMNSZ
5. Pacientes con seguimiento de por lo menos un año en el INCMNSZ
6. Pacientes que no tuvieron un evento cardiovascular durante el seguimiento en el INCMNSZ (cardiopatía isquémica fatal o no fatal, evento vascular cerebral fatal o no fatal)

Criterios de exclusión

Casos

1. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1
2. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus secundaria
3. Pacientes con diabetes tipo 2 que presentaron un evento cardiovascular previo al diagnóstico de diabetes mellitus o a su ingreso al INCMNSZ

Controles

1. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1
2. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus secundaria

Criterios de eliminación

1. Pacientes en quienes no se realizó medición de hemoglobina glucosilada o no se encontró el reporte en su expediente o en el registro electrónico de estudios de laboratorio

2. Pacientes en quienes no se realizó medición de perfil de lípidos o no se encontró el reporte en su expediente o en el registro electrónico de estudios de laboratorio
3. Pacientes con datos insuficientes (medición de hemoglobina glucosilada o perfil de lípidos) antes de la presentación del evento cardiovascular, por lo cual no se pudo calcular el riesgo con el modelo UKPDS risk engine

Se identificó la presencia de enfermedad cardiovascular previa mediante la historia clínica (diagnóstico previo de infarto del miocardio, angina, revascularización, angioplastia o colocación de prótesis endovascular), mediante notas de referencia que hicieran mención de este diagnóstico o con la presencia de cambios electrocardiográficos compatibles con infarto previo en el electrocardiograma realizado al ingreso del paciente al INCMNSZ.

Variables

De cada caso se registraron las siguientes variables.

La hoja utilizada para la recolección de datos se muestra en el anexo número 1

Independientes

1. Raza: 1= caucásico, 2= afro-caribeño, 3= asiático, 4= mestizo, 5= otra
2. Género: 1= masculino, 2= femenino
3. Edad en años al diagnóstico de diabetes
4. Duración en años desde el diagnóstico de diabetes
5. Peso en kilogramos en la primera evaluación
6. Estatura en centímetros en la primera evaluación
7. Fibrilación auricular al momento del diagnóstico de diabetes: 1= si, 2= no

8. Enfermedad vascular periférica al momento del diagnóstico de diabetes: 1= si, 2= no
9. Tabaquismo al momento del diagnóstico de diabetes: 1= actual, 2= nunca, 3= previo
10. Colesterol total en mg/dl, mediciones disponibles cada año desde la primera evaluación
11. Colesterol HDL en mg/dl, mediciones disponibles cada año desde la primera evaluación
12. Hemoglobina glucosilada (HbA1c) en porcentaje, mediciones disponibles cada año desde la primera evaluación
13. T/A sistólica en mm Hg, mediciones disponibles cada año desde la primera evaluación

Dependientes

1. Cardiopatía isquémica: infarto fatal o no fatal, angina, revascularización coronaria o angioplastia con o sin colocación de prótesis, año de presentación
2. Insuficiencia cardíaca: año de presentación
3. Amputación: año de presentación
4. Ceguera: año de presentación
5. Insuficiencia renal crónica terminal: año de presentación
6. Evento vascular cerebral isquémico: año de presentación

Se registró en las defunciones la causa de la muerte la causa y la fecha. Los estudios de laboratorio: colesterol total, colesterol HDL y hemoglobina glucosilada fueron realizados en todos los casos en el laboratorio del INCMNSZ.

La medición de la presión arterial se obtuvo de los registros de las notas del expediente correspondientes a las consultas de Diabetes, Cardiología, Medicina Interna u otra

especialidad. La toma de presión arterial se realizó en todos los casos con un esfigmomanómetro de mercurio.

Se revisaron las notas hospitalarias para documentar la presencia de las otras variables:

1. Enfermedad coronaria
 - a. Infarto del miocardio: diagnóstico con elevación de enzimas cardíacas y/o cambios electrocardiográficos compatibles
 - b. Angina: hospitalización con síntomas de angina inestable, cambios electrocardiográficos, diagnóstico mediante prueba de esfuerzo positiva o coronariografía anormal
2. Enfermedad cerebrovascular
 - a. Evento vascular cerebral: diagnóstico durante hospitalización, déficit neurológico persistente, imagen de cerebro con cambios compatibles
 - b. Ataque isquémico transitorio: diagnóstico durante la hospitalización, debilidad muscular que resolvió en 24 horas o episódica, alteración de nivel de conciencia, tomografía computarizada con evidencia de isquemia
3. Insuficiencia cardíaca
 - a. Diagnóstico durante hospitalización por síntomas, disminución de función del ventrículo izquierdo en ecocardiograma, congestión pulmonar en radiografía de tórax
4. Insuficiencia renal crónica terminal: inicio de tratamiento sustitutivo de la función renal
5. Muerte: año y causa de la muerte especificados en el certificado de defunción o nota del expediente

Se realizó el cálculo del riesgo enfermedad coronaria fatal, no fatal, evento vascular cerebral fatal y no fatal con el UKPDS risk engine. Se realizaron de una a tres estimaciones con datos de diferentes años del seguimiento.

Análisis estadístico

Se evaluó el valor pronóstico de UKPDS risk engine, utilizando discriminación, calibración, sensibilidad y especificidad.

Discriminación

Es una medida de la probabilidad de que un modelo asigne mayor riesgo a aquellos individuos que van a tener un evento en comparación a los que no lo tendrán. Un valor de 0.5 (50%) indica una prueba con falta total de discriminación y un valor de 1.0 indica una prueba con capacidad perfecta de discriminación (100%).

La discriminación fue cuantificada calculando la estadística c, mediante el área bajo la curva de los falsos positivos sobre el eje de las x y la sensibilidad sobre el eje de las y

Calibración

La calibración evalúa el grado de concordancia entre los desenlaces reales y los estimados por una prueba. La estadística Hosmer-Lemeshow χ^2 modificada es una medida de falta de concordancia. La población observada se divide en 10 grupos iguales (10% del número total de pacientes) de acuerdo a su riesgo estimado y los compara con los desenlaces reales en cada decil. La versión modificada de la estadística Hosmer-Lemeshow puede ser calculada y comparada a una distribución Chi-cuadrada con g-2 grados de libertad, donde g es el número de grupos.

Los valores pequeños indican una buena calibración y los valores mayores de 20 indican una falta de calibración

Sensibilidad

Es el porcentaje de los pacientes con enfermedad presente que tiene una prueba positiva

Especificidad

Es el porcentaje de los pacientes sin la enfermedad que tiene una prueba negativa

Resultados

De la búsqueda de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus se revisaron 1089 expedientes.

Se excluyeron 654 pacientes por las siguientes razones:

35 pacientes con diabetes mellitus tipo 1

13 pacientes con diabetes secundaria

379 pacientes que no contaban con hemoglobina glucosilada

42 pacientes que no contaban con perfil de lípidos

2 pacientes con edad menor a 20 años al diagnóstico de diabetes tipo 2

182 pacientes con enfermedad cardiovascular previa al diagnóstico de diabetes mellitus, previa a su ingreso al INCMNSZ o por falta de datos antes de la presentación de la enfermedad cardiovascular

Se calculó el riesgo para enfermedad cardiovascular (infarto fatal, infarto no fatal, evento vascular cerebral fatal y evento vascular cerebral no fatal) con el modelo UKPDS risk engine en 436 pacientes (217 hombres y 219 mujeres).

Se realizaron tres cálculos con datos de diferentes años cuando esto fue posible.

Características demográficas

En la tabla 2 se muestran las características basales de los casos y controles.

Todos los pacientes (n= 436, 217 hombres y 219 mujeres) son de raza mestiza.

En el grupo de casos (215) la distribución por género corresponde a 115 hombres y 100 mujeres

En el grupo de controles (n=221) la distribución por género es de 102 hombres y 119 mujeres

La edad diagnóstico de diabetes en la población total es entre 21 y 80 años con edad promedio de 48.7 años. En el grupo de casos la edad promedio del diagnóstico de diabetes es de 49.8 años y en el grupo de controles de 47.6 años.

La duración de la diabetes al momento de su ingreso al INCMNSZ va de 0 hasta 42 años con promedio de 8.21 años.

Características antropométricas

El peso promedio de los pacientes es de 69.53 kg con máximo de 148 kg y mínimo de 38.5 kg, con un índice de masa corporal promedio de 27.23 kg/m².

En el grupo de casos el peso promedio es de 67.75 kg, con índice de masa corporal promedio de 26.36 kg/m².

En el grupo de los controles el peso promedio es de 69.05, con índice de masa corporal promedio de 27.48 kg/m².

Factores de riesgo basales

Al momento del diagnóstico de diabetes mellitus dos pacientes presentaron fibrilación auricular, un paciente presentaba enfermedad vascular periférica.

En el grupo total 89 pacientes eran fumadores activos (20.4%) al momento del diagnóstico de diabetes mellitus, 234 (53.6%) no fumadores y 113 (25.9%) ex fumadores.

En el grupo de casos 55 (25.5%) pacientes eran fumadores activos y en el grupo de controles 34 pacientes (15.3%).

Tabla 2. Características basales de la población estudiada

Característica	Total n=436	Casos n= 215	Controles n= 221
Edad (años)	48.7 ± 11.44	49.8 ± 12.25	47.6 ± 10.51
Hombres	217 (49.7%)	115 (53.4%)	102 (46.1%)
Mujeres	219 (50.2%)	100 (46.5%)	119 (53.8%)
Presión arterial sistólica (mmHg)	138 ± 25	141.79 ± 26.93	134 ± 23.38
Colesterol total (mg/dl)	203.22 ± 48.24	208.67 ± 45.78	200.5 ± 60.9
Colesterol HDL (mg/dl)	41.30 ± 11.82	41.92 ± 10.63	40.76 ± 12.89
Relación colesterol total/colesterol HDL	5.29 ± 2.13	5.24 ± 1.61	5.45 ± 3.00
Hemoglobina glucosilada (%)	8.47 ± 2.99	8.67 ± 2.56	8.30 ± 2.45
IMC (kg/m ²)	27.23 ± 6.06	27.09 ± 5.44	27.62 ± 6.10
Fumadores activos	89 (20.4%)	55 (25.5%)	34 (15.3%)

En el anexo 2 se muestra la distribución detallada del riesgo estimado para cardiopatía isquémica a 10 años en la población total con el UKPDS risk engine.

El riesgo para enfermedad coronaria a 10 años fue en promedio de 31%, 31.8% y 34.9% con las diferentes estimaciones.

Se observa que se estimó un riesgo menor al 15% para cardiopatía isquémica en 23.5% de la población estudiada y un riesgo mayor al 15% en 76.5%

Se estimó un riesgo menor a 20% en 33.3% y un riesgo mayor a 20% en 66.7% de la población estudiada.

Un total de 101 pacientes (23.1%) murieron durante su seguimiento y de acuerdo a los certificados de defunción y notas del expediente clínico la causa fue enfermedad coronaria en 52 pacientes (51.4%).

Durante el curso del estudio se documentaron 260 eventos cardiovasculares de los cuales 215 fueron cardiopatía isquémica (angina, infarto fatal, infarto no fatal) y 45 fueron eventos vasculares cerebrales.

La discriminación del UKPDS risk engine para predicción de enfermedad coronaria en la población total con la primera estimación fue de 66% (IC 95% 59.7-72.2), con la segunda estimación fue de 67% (60.8-73.2) y con la tercera de 62.4% (56.68.8). Ver anexo 3.

En pacientes de género masculino el modelo tuvo discriminación de 64.8% (IC 95% 55.6-74.1), 65.5% (56.2-74,7) y 60.1% (50.7-69.6) con las diferentes estimaciones. Ver anexo 4.

En mujeres la discriminación obtenida fue de 65.5% (IC 95% 56.8-74.2), 66.3% (57.7-74.9) y 62.4% (53.5-71.3) con la primera, segunda y tercera estimaciones respectivamente. Ver anexo 5.

Para enfermedad cerebral vascular la discriminación obtenida con el modelo fue de 63.9 (IC 95% 54.2-73.5) con la primera estimación, 64.0 (54.3-73.7) con la segunda estimación y 63.1 (53.2-73) con la tercera estimación. Ver anexo 6.

En cuanto a la calibración, para enfermedad coronaria, aplicando la estadística de Hosmer-Lemeshow se obtuvo una calificación global de 8 utilizando las tres estimaciones. Ver anexo 7, 8 y 9.

Para la evaluación del modelo para eventos vasculares cerebrales el número de eventos no fue suficiente para poder hacer el análisis de calibración con la estadística Hosmer y Lemeshow.

El UKPDS risk engine tuvo una sensibilidad de 54% y especificidad de 66.5% para predecir adecuadamente los eventos de cardiopatía isquémica con la primera estimación, con un porcentaje global de eventos pronosticados correctamente de 60.3%

Con la segunda estimación la sensibilidad fue de 56.4% y especificidad de 70.3 con porcentaje global de eventos predichos adecuadamente de 63.4%

Finalmente, con la tercera estimación la sensibilidad fue de 49.3% y la especificidad de 67.8% con un porcentaje global de eventos predichos correctamente de 58.8%

El número de eventos vasculares cerebrales fue muy pequeño para permitir un análisis de sensibilidad y especificidad.

Durante el seguimiento 55 pacientes tuvieron amputación, 17 pacientes tuvieron ceguera y 54 pacientes desarrollaron insuficiencia renal crónica terminal. El promedio de seguimiento de los pacientes fue de 9.72 años.

Discusión

El estudio demuestra que en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2 el modelo UKPDS risk engine tiene una discriminación modesta y una buena calibración al estimar el riesgo de cardiopatía isquémica.

Los resultados indican que los pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo elevado a 10 años de tener cardiopatía isquémica (31%).

Este es el primer estudio que investiga la validez de un modelo para predicción de enfermedad cardiovascular en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2.

En un estudio de cohorte del Reino Unido en el cual se realizó la estimación del riesgo cardiovascular con el modelo UKPDS risk engine y la ecuación de Framingham en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, los resultados fueron similares a los obtenidos en este estudio de casos y controles. El UKPDS risk engine tuvo una discriminación para estimar eventos cardiovasculares de 0.67 (área bajo la curva) y una calibración de 17.1 (Hosmer-Lemeshow χ^2) mientras que en este estudio la calibración y discriminación fue de 0.66 y 8 respectivamente.

La estimación adecuada del riesgo cardiovascular absoluto debe ayudar a determinar el tratamiento individual y a la educación de cada paciente. Uno de los objetivos del uso de modelos para estimar el riesgo cardiovascular es la implementación de medidas de prevención primaria en pacientes con alto riesgo encaminadas a disminuir incidencia y mortalidad de eventos cardiovasculares.

De acuerdo a los resultados, los pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, en particular enfermedad coronaria.

La diabetes se ha considerado como un equivalente de riesgo para enfermedad cardiovascular. No hay duda de que los hombres y mujeres con diabetes tienen alto riesgo

de enfermedad coronaria, sin embargo, es muy relevante la identificación de individuos con riesgo particularmente alto de desarrollar enfermedad vascular.

Las guías de prevención primaria europeas y del Reino Unido proponen la identificación de individuos con riesgo calculado alto utilizando diferentes técnicas para después definir la necesidad de tratamiento para dislipidemia.

En México es necesario implementar guías que incluyan la estimación del riesgo cardiovascular individual en pacientes con diabetes mellitus. De acuerdo a este estudio, el UKPDS risk engine es una herramienta útil para calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mexicanos.

El modelo UKPDS risk engine se realizó de acuerdo a los datos de los participantes del estudio UKPDS e incluye variables específicas para diabetes: hemoglobina glucosilada y duración de diabetes [1].

Este es el primer estudio que documenta la validez del uso del UKPDS risk engine en una población mestiza con diabetes mellitus tipo 2. Se utilizó este modelo ya que fue diseñado de forma específica para pacientes con diabetes y su principal contribución es la inclusión como variable de la hemoglobina glucosilada.

Este estudio fue realizado con pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados que acuden al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con seguimiento promedio durante 9.7 años (mínimo 1 año).

Algunas de las limitantes del estudio son:

- El desconocimiento acerca de los casos subclínicos de cardiopatía isquémica que por consiguiente no fueron incluidos.
- Los efectos derivados de las medidas terapéuticas que pudieron influir en los desenlaces cardiovasculares y el cálculo de la estimación.
- El limitado número de eventos cerebrales vasculares en el estudio no permite realizar un análisis estadístico válido para este desenlace.

- La medición de hemoglobina glucosilada y perfil de lípidos no siempre se realizó al ingreso del paciente. En consecuencia, la medición tomada para el cálculo podría verse afectada por el tratamiento y no corresponder con el riesgo real.

La estimación del riesgo cardiovascular con el modelo UKPDS risk engine fue similar para hombres y mujeres.

Se espera que los resultados obtenidos en este estudio den lugar a nuevas investigaciones que hagan posible una caracterización más precisa de la población mexicana con diabetes mellitus tipo 2 y de sus riesgos específicos.

De igual forma, estas investigaciones permitirían la aplicación de medidas terapéuticas encaminadas a la prevención cardiovascular y la planeación y distribución de los recursos destinados para el cuidado de la salud.

Una vez que se logre caracterizar a la población mexicana con diabetes tipo 2, se logrará identificar factores de riesgo propios de la población y probablemente se hará necesario el desarrollo de un modelo de predicción de eventos cardiovasculares específico para población mexicana.

Conclusiones

En todos los pacientes con diabetes mellitus es necesaria la estimación del riesgo cardiovascular debido al incremento del riesgo y de la mortalidad.

En México la diabetes mellitus y sus complicaciones son un problema de salud pública con consecuencias deletéreas en la expectativa y calidad de vida de los enfermos así como costos elevados para el sistema de salud. Los pacientes mexicanos con diabetes mellitus tienen riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica aproximadamente de 30% a 10 años.

El objetivo de conocer el riesgo de un paciente individual es para implementar medidas terapéuticas de prevención primaria.

El modelo UKPDS risk engine es útil para la predicción de eventos cardiovasculares (específicamente cardiopatía isquémica) en población mexicana con diabetes mellitus tipo 2.

El uso de modelos de prevención de enfermedad cardiovascular se recomienda en todos los pacientes. Los modelos permiten la estimación del riesgo individual e implementación de medidas terapéutica, además pueden ser utilizados para la distribución de recursos y para el desarrollo de trabajos de investigación.

Bibliografía

1. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et. al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci.* 2001;101:671-679.
2. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, et. al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2007; 30:162-172.
3. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000: cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:399-404
4. Turner RC, Millns H, Neil HA, et. al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-828
5. Turner RC, Holman R, Saration I. The UK Prospective Diabetes study. *The Lancet.* 1998;352:1934-
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et. al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-12
7. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et. al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:412-419.
8. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317:703-713
9. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et. al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke.* 2002;33:1776-1781.

10. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, et. al. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1292-1293
11. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et. al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004; 47: 1747-1759
12. Eastman RC, Garfield SA, Javitt JC, et al. Model of complications of NIDDM. I. Model construction and assumptions. *Diabetes Care*. 1997; 20:725-734
13. Eastman RC, Dong F, Javitt JC, et. al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997; 20:735-744
14. Yeo WW, Yeo KR. Predicting CHD risk in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18:341-344
15. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et. al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;11:987-1003.
16. Ulmer H, Kollerits B, Kelleher C, et. al. Predictive accuracy of the SCORE risk function for cardiovascular disease in clinical practice: a prospective evaluation of 44649 Austrian men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12:433-441
17. Balkau B, Hu G, Qiao Q, et. al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*. 2004;47:2118-2128.
18. Game FL, Jones AF. Coronary risk assessment in diabetes mellitus-a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. *Diabet. Med* 2001;18:355-359
19. Guzder RN, Gatling W, Mulle MA, et. al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet. Med* 2005; 22: 554-562

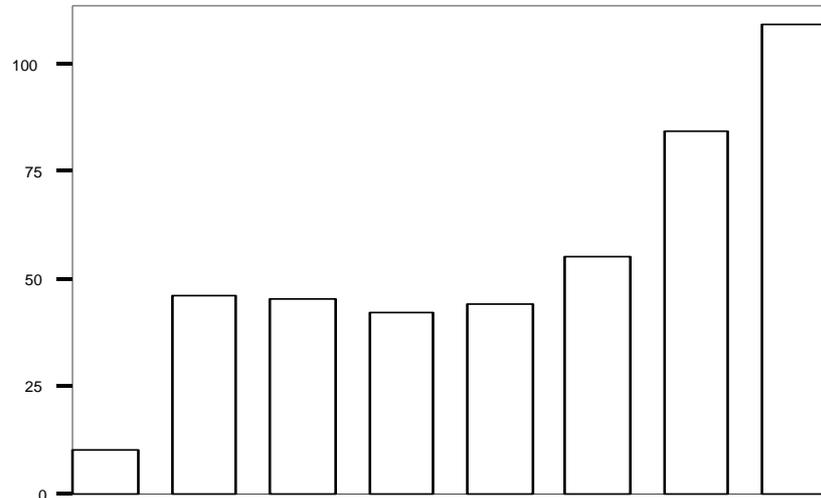
20. Després JP, Lamarche B, Mauriége P, et. al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334:952-957
21. Zgibor JC, Orchard TJ, Piatt GA, et. al. Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1860-1865
22. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MP, et. al. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *BMJ*. 2000;320:676-677
23. Eddy DM, Schlessinger L. Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3093-3101
24. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, et. al. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2777-2784.
25. Protosaltis ID, Konstantinopoulos PA, Kamaratos AV, et. al. Comparative study of prognostic value for coronary disease risk between the U.K. prospective diabetes study and Framingham models. *Diabetes Care*. 2004;27:277-278
26. UKPDS Outcomes model user manual

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Riesgos y desenlaces en población mexicana con DM 2 de acuerdo al modelo de desenlaces del UKPDS

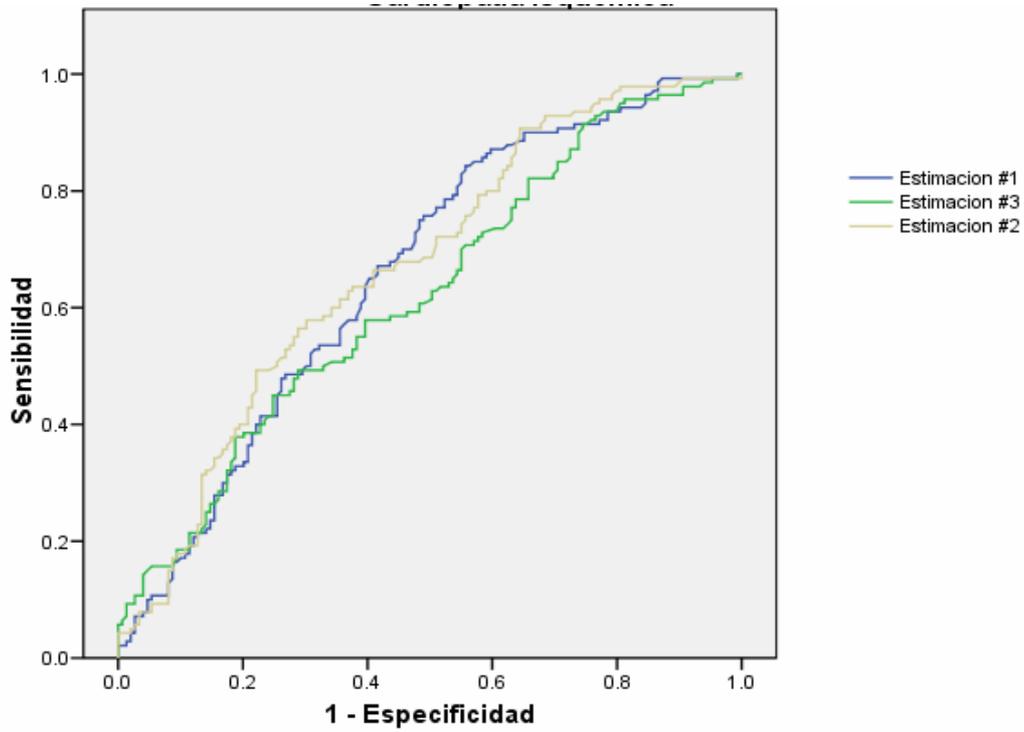
Registro											
Características demográficas											
Raza											
1 caucásico	2 afro-caribeño	3 asiático	4 mestizo	5 otra							
Género											
1 masculino	2 femenino										
Edad en años al diagnóstico											
Duración en años desde el diagnóstico											
Peso en kg al momento del diagnóstico											
Altura en metros al momento del diagnóstico											
Factores de riesgo al diagnóstico de DM2											
Fibrilación auricular											
1 si	2 no										
Enfermedad vascular periférica											
1 si	2 no										
Tabaquismo											
0 nunca	1 pasado					2 actual					
Colesterol total mg/dL											
Colesterol HDL mg/dL											
T/A sistólica mmHg											
HbA1c %											
Factores de riesgo actuales											
Años de diagnóstico											
Fibrilación auricular											
1 si	2 no										
Enfermedad vascular periférica											
1 si	2 no										
Tabaquismo											
0 nunca	1 pasado					2 actual					
Colesterol total mg/dL											
Colesterol HDL mg/dL											
T/A sistólica mmHg											
HbA1c %											
Desenlaces (años después del diagnóstico de DM)											
Cardiopatía isquémica											
Insuficiencia cardiaca											
Amputación											
Ceguera											
Insuficiencia renal											
EVC											
IAM											

Anexo 2. Distribución del riesgo para cardiopatía isquémica calculado a 10 años con el
UKPDS risk engine n= 436

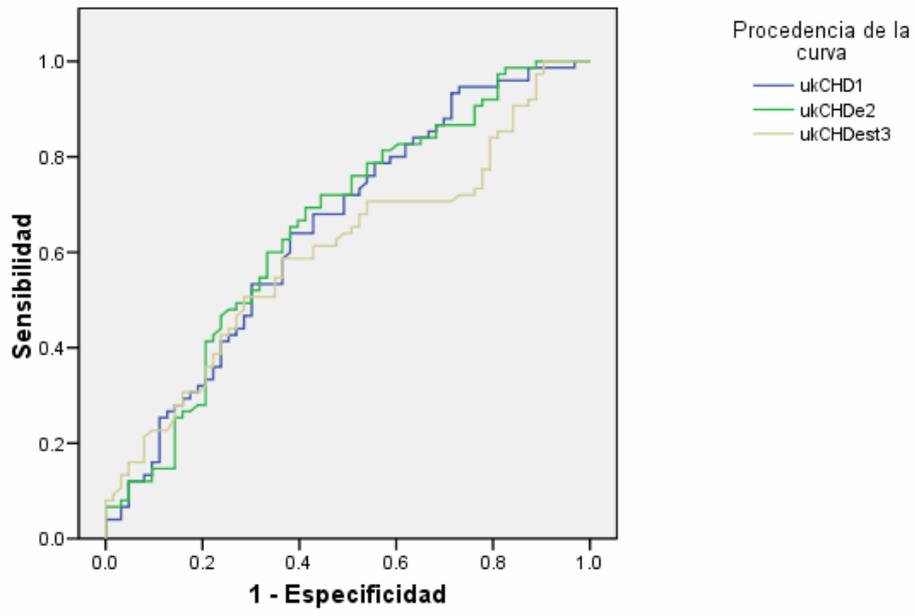


		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0 - 4.9	10	2.3	2.3	2.3
	5.0 - 9.9	46	10.6	10.6	12.9
	10 - 14.9	45	10.3	10.3	23.2
	15 - 19.9	42	9.6	9.7	32.9
	20 - 24.9	44	10.1	10.1	43.0
	25 - 29.9	55	12.6	12.6	55.6
	30 - 39.9	84	19.3	19.3	74.9
	40 - 90	109	25.0	25.1	100.0
	Total	435	99.8	100.0	
Perdidos	Sistema	1	.2		
	Total	436	100.0		

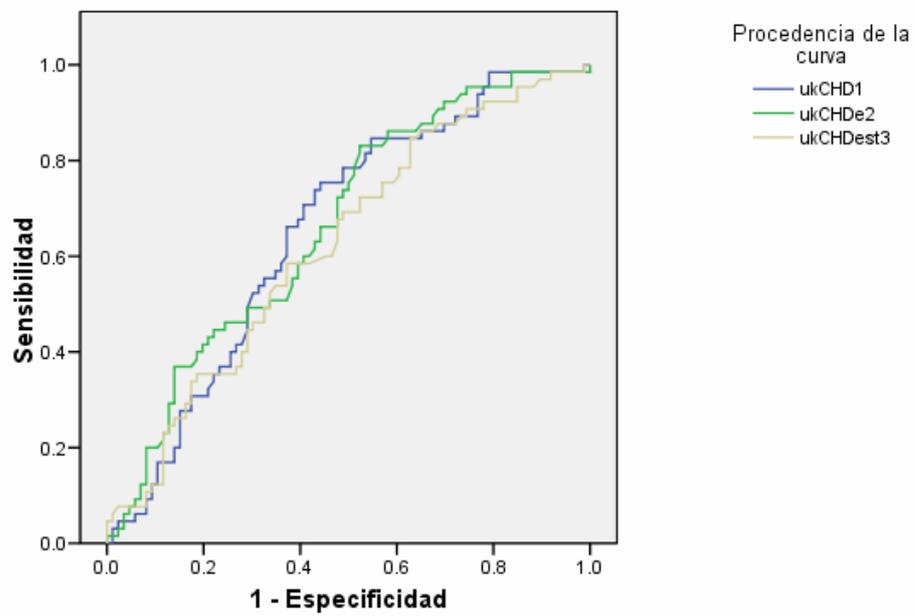
Anexo 3. Discriminación del modelo UKPDS para cardiopatía isquémica en población general: área bajo la curva con estimaciones 1, 2 y 3



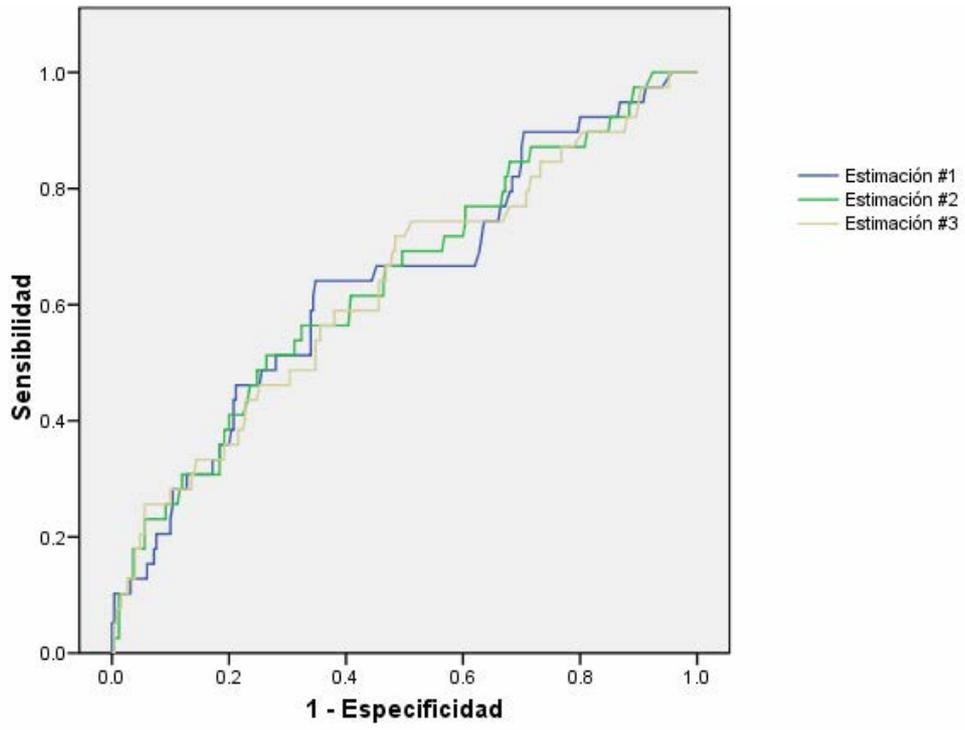
Anexo 4. Discriminación del modelo UKPDS para cardiopatía isquémica en hombres: área bajo la curva con estimaciones 1, 2 y 3



Anexo 5. Discriminación del modelo UKPDS para cardiopatía isquémica en mujeres:
área bajo la curva con estimaciones 1, 2 y 3



Anexo 6. Discriminación del modelo UKPDS para evento vascular cerebral en población
general: área bajo la curva con estimaciones 1, 2 y 3



Anexo 7. Análisis de calibración CHD vs estimación 1

		CI = si		CI = no		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	28	33.948	16	10.052	44
	2	30	28.677	14	15.323	44
	3	29	25.351	15	18.649	44
	4	23	23.852	22	21.148	45
	5	22	21.089	21	21.911	43
	6	28	20.042	16	23.958	44
	7	24	18.360	20	25.640	44
	8	13	16.498	31	27.502	44
	9	14	15.237	31	29.763	45
	10	4	11.945	35	27.055	39

Anexo 8. Análisis de calibración CHD vs estimación 2

		CI = si		CI = no		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	22	27.066	14	8.934	36
	2	23	23.039	12	11.961	35
	3	25	20.280	10	14.720	35
	4	22	18.657	13	16.343	35
	5	17	17.141	18	17.859	35
	6	13	15.918	22	19.082	35
	7	18	14.739	17	20.261	35
	8	19	13.329	16	21.671	35
	9	10	12.577	26	23.423	36
	10	3	9.254	27	20.746	30

Anexo 9. Análisis de calibración CHD vs estimación 3

		CI = si		CI = no		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Paso 1	1	22	21.142	8	8.858	30
	2	15	18.013	14	10.987	29
	3	17	16.368	12	12.632	29
	4	15	15.037	14	13.963	29
	5	12	13.797	17	15.203	29
	6	12	12.795	17	16.205	29
	7	16	12.128	13	16.872	29
	8	14	11.314	15	17.686	29
	9	11	10.604	18	18.396	29
	10	6	8.801	21	18.199	27