

## PREGUNTA 20

### ¿Qué tabla de riesgo se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

José Juan Alemán Sánchez

El principal objetivo de la estimación del riesgo cardiovascular (RCV) en prevención primaria es el de estratificar al paciente para adecuar la intensificación de la intervención según el nivel de riesgo estimado. Así pues, la estimación del RCV en un paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) supone no considerar esta enfermedad, al menos inicialmente y de forma sistemática, como un «equivalente coronario».

Actualmente, disponemos de evidencias consistentes que señalan la existencia de una amplia distribución del RCV en los pacientes con DM2 en función de, entre otros, el nivel de hemoglobina glucosilada, los años de evolución de la enfermedad, el sexo y la cantidad de riesgo atribuible a otros factores concomitantes<sup>1-3</sup>.

Las actuales directrices han comenzado a reconocer esta heterogeneidad en el RCV de los pacientes con DM2 e incluir diferentes recomendaciones de intervención según el nivel de riesgo. Esto hace necesario disponer de funciones para la estimación del RCV que ayuden a la estratificación de los pacientes y a graduar, con ello, la intensificación de la intervención. Además, la aplicación de una estrategia de intervención basada en la estimación del RCV aporta beneficios clínicos más allá del valor numérico obtenido<sup>4</sup>.

Durante las últimas décadas se han desarrollado diversos modelos de predicción de RCV, pero solo un limitado número de ellos se han diseñado específicamente para población con DM2. En una reciente revisión sistemática se identificaron 45 modelos de predicción de RCV aplicables a pacientes con DM2, de los cuales solo 12 se habían diseñado específicamente para pacientes con DM2 y solo unos pocos se habían validado para otras poblaciones<sup>5</sup>.

La función SCORE<sup>6</sup>, propuesta por diversas sociedades europeas, por limitaciones metodológicas no pondera la diabetes mellitus (DM) entre sus variables, sino que la considera de forma sistemática como de

riesgo alto o muy alto. Por ello, no se abordará en este apartado, aunque disponemos de esta función calibrada pero sin validación externa para nuestro país<sup>7</sup>.

En los últimos años se han desarrollado modelos «contemporáneos» de predicción de RCV específicos para población diabética, pero la mayoría de ellos no se han validado ni recalibrado para otras poblaciones que no sean para las que se elaboraron<sup>8-13</sup>. Un reciente estudio evaluó el rendimiento predictivo de 10 modelos desarrollados específicamente para pacientes con DM2 en tres cohortes diferentes (EPIC-NL, EPIC-Potsdam y SMART) y observó una capacidad discriminativa mala-moderada de los diferentes modelos: C-estadístico de 0,54 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,46-0,63) a 0,76 (IC del 95 %: 0,67-0,84), que pasaba a ser buena si estas funciones eran recalibradas; ratios de eventos esperados/observados sin diferencias estadísticas significativas: 1,06 (IC del 95 %: 0,81-1,40) a 1,55 (IC del 95 %: 0,95-2,54); Hosmer-Lemeshow  $\chi^2 > 0,05$ ; aunque existía una ligera sobrestimación en los pacientes de mayor riesgo<sup>14</sup>.

Es importante señalar que en los últimos años el abordaje terapéutico de la DM2 ha sufrido considerables modificaciones (como es el amplio e intenso uso de estatinas) y ha quedado demostrado cómo se ha reducido el RCV de los pacientes con DM2, así como la proporción de eventos atribuibles a la DM<sup>15,16</sup>. Este hecho cuestiona el uso de los modelos predictivos no contemporáneos en la práctica clínica actual. Por ejemplo, el más comúnmente utilizado y referenciado (UKPDS Risk Engine)<sup>17</sup> ha mostrado reiteradamente una capacidad discriminativa moderada y una baja concordancia entre eventos predichos y eventos reales<sup>11,18-20</sup>.

Idealmente, las funciones de predicción de RCV en pacientes con DM2, para ser aplicadas en la práctica clínica, se deben haber elaborado mediante estudios poblacionales, con pacientes diabéticos, ser contemporáneas y, si se han realizado para una población

diferente, que se hayan validado para la población en la que se pretenden aplicar. Para ser útiles en la práctica clínica, los modelos han de proporcionar estimaciones de riesgo precisas y, necesariamente, estar validados externamente<sup>21</sup>.

En España disponemos de múltiples funciones elaboradas con datos de población genuinamente española y que incluyen la DM como variable concreta a ponderar. Por un lado, disponemos de tres funciones no específicas para población diabética que se han efectuado calibrando la función de Framingham-Wilson en distintas poblaciones de nuestro país: REGICOR, calibrada a partir de datos de población catalana; CDC-Canarias, calibrada con población de las islas Canarias; y RICORNA, calibrada con población de Navarra<sup>22-24</sup>. Pero solo la primera de ellas (REGICOR) está validada externamente<sup>25</sup>. Por otro lado, disponemos de dos funciones que engloban datos de diversos estudios de población de nuestro país no específicamente diabética: ERICE<sup>26</sup> y FRESCO<sup>27</sup>, funciones que no se han validado externamente y que incluso de la segunda de ellas no se han elaborado aún las tablas de riesgo por categorías. Finalmente, disponemos de una única función elaborada y calibrada específicamente para población diabética, la función

BASCORE, basada en población del País Vasco, pero que tampoco se ha validado aún externamente<sup>12</sup>.

Ante esta situación, se hace necesario realizar estudios comparativos de validación y de rendimiento de las distintas funciones en nuestra población, tanto general como diabética, para lo cual se han de revisar también los puntos de corte clásicos para identificar a los individuos de riesgo alto y minimizar las reclasificaciones. Hasta que no se disponga de un modelo que cumpla con los requisitos señalados, la función que se aplique ha de ser siempre con carácter orientativo y complementada con el juicio clínico, valorando además la existencia de otros factores modificadores del riesgo no ponderados en la función (función renal, antecedentes familiares, obesidad, sedentarismo, etc.). En nuestro medio, la función REGICOR es la más adecuada, ya que, aun no siendo específica para población diabética, es la única función que se ha calibrado y validado externamente para nuestro entorno, con un punto de corte  $\geq 10\%$ .

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	Las funciones originales de estimación del riesgo cardiovascular ofrecen un bajo rendimiento cuando se aplican en otras poblaciones, y mejoran cuando se calibran para la población en la que se pretenden aplicar
1+	Las funciones de predicción de riesgo no validadas externamente ofrecen un bajo rendimiento
Grado de recomendación	
Recomendación	
B	Los pacientes diabéticos no se han de considerar inicialmente y de forma sistemática como un «equivalente coronario»
✓	A todo paciente diabético sin enfermedad cardiovascular clínica o subclínica se le ha de estimar el riesgo cardiovascular para graduar la intensidad de nuestra intervención e informar al paciente
✓	La función que se ha de utilizar para la estimación del riesgo vascular en nuestro entorno es la derivada del estudio REGICOR (punto de corte $\geq 10\%$ )

### BIBLIOGRAFÍA

- Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
- Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD, Gaziano JM, Ridker PM, Cook NR. Cardiovascular risk prediction in diabetic men and women using hemoglobin A1c vs diabetes as a high-risk equivalent. *Arch Intern Med* 2011;171:1712-8.
- Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48:856-61.
- Sheridan SL, Viera AJ, Krantz MJ, Ice CL, Steinman LE, Peters KE, et al. The effect of giving global coronary risk information to adults: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:230-9.
- Van DS, Beulens JW, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GE, Woodward M, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease

- in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al.; SCORE project group Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
  7. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:476-85.
  8. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care* 2008;31:2038-43.
  9. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al.; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS n.º 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
  10. De Cosmo S, Copetti M, Lamacchia O, Fontana A, Massa M, Morini E, et al. Development and validation of a predicting model of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2830-5.
  11. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:393-8.
  12. Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM, Irigoien I, Altzibar JM, Rodríguez-Murua JL, et al.; Sentinel Practice Network of the Basque Country. Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: the Basque Country Prospective Complications and Mortality Study risk engine (BASCORE). *Diabetologia* 2014;57:2324-33.
  13. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al.; Japan Diabetes Complications Study Group; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care* 2013;36:1193-9.
  14. Van der Leeuw J, Van DS, Beulens JW, Boeing H, Spijkerman AM, Van der Graaf Y, et al. The validation of cardiovascular risk scores for patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2015;101:222-9.
  15. Ford ES. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S.: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Diabetes Care* 2011;34:1337-43.
  16. Winell K, Pietila A, Niemi M, Reunanen A, Salomaa V. Trends in population attributable fraction of acute coronary syndrome and ischaemic stroke due to diabetes in Finland. *Diabetologia* 2011;54:2789-94.
  17. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-9.
  18. Simmons RK, Coleman RL, Price HC, Holman RR, Khaw KT, Wareham NJ, et al. Performance of the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine and the Framingham Risk Equations in Estimating Cardiovascular Disease in the EPIC-Norfolk Cohort. *Diabetes Care* 2009;32:708-13.
  19. Van der Heijden AA, Ortegon MM, Niessen LW, Nijpels G, Dekker JM. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2009;32:2094-8.
  20. Van DS, Peelen LM, Nöthlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:264-70.
  21. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart* 2012;98:691-8.
  22. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
  23. Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez MC, Del Castillo-Rodríguez JC, Brito-Díaz B, Pérez-Méndez LI, Muros de Fuentes M, et al. Coronary risk in the population of the Canary Islands, Spain, using the Framingham function. *Med Clin (Barc)* 2006;126:521-6.
  24. González-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembe MJ, Vines JJ, Vila J. Adaptation of the Framingham-Wilson coronary risk equation for the population of Navarra (RICORNA). *Rev Esp Cardiol* 2009;62:875-85.
  25. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosúa R, Nam BH, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7.
  26. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68(3):205-15.
  27. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med* 2014;61:66-74.