

# Diabetes mellitus y el envejecimiento como factor de riesgo de enfermedad vascular cerebral: Epidemiología, fisiopatología y prevención

Carlos Cantú-Brito,\* Alberto Mimenza-Alvarado,\*\* Juan José Sánchez-Hernández\*

\* Programa de Enfermedad Vascular Cerebral. Departamento de Neurología. \*\* Clínica de Geriatria.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

***Diabetes mellitus and aging as a  
risk factor for cerebral vascular disease:  
Epidemiology, pathophysiology and prevention***

## ABSTRACT

*Older patients with diabetes have a high risk of vascular complications. They have an increase of approximately 3 times for developing stroke compared with subjects without diabetes. In addition, up to 75-80% of deaths in diabetic patients are associated with major cardiovascular events including stroke. The risk of stroke is high within 5 years of diagnosis for type 2 diabetes is 9% (mortality 21%), that is more than doubles the rate for the general population. From observational registries in a collaborative stroke study in Mexico, we analyzed clinical data, risk factors, and outcome of 1182 diabetic patients with cerebral ischemia, with focus in elderly subjects. There was a high frequency of hyperglycemia during the acute phase of stroke: the median value was 140 mg/dL and 40% had values higher than 180 mg/dL. Clinical outcome was usually unfavorable in elderly stroke patients with diabetes: case fatality rate was 30% at 30 days and survivors had moderate to severe disability, usually as consequence of the propensity to develop more systemic medical complications during hospital stay. Primary stroke prevention studies in patients with diabetes reveal that tight control of glucose is not associated with reduction in stroke risk. Therefore, proper control of other vascular risk factors is mandatory in patients with diabetes, in particular of arterial hypertension.*

**Key words.** Stroke. Diabetes. Elderly. Risk factors.

## RESUMEN

El riesgo de complicaciones vasculares se incrementa en pacientes ancianos con diabetes. En promedio tienen alrededor de tres veces más probabilidades de tener enfermedad vascular cerebral (EVC) en comparación con sujetos sin diabetes. Además, hasta 75 a 80% de las muertes en pacientes con diabetes se deben a complicaciones cardiovasculares, incluyendo EVC. Aunque se tiene la impresión de que las complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes se desarrollan a largo plazo, estudios de población han documentado que la EVC sobreviene tempranamente después del diagnóstico de diabetes: el riesgo de EVC fue de 9% (mortalidad de 21%), en los primeros cinco años, lo cual representa el doble de la población general. A partir de registros observacionales, multicéntricos, en pacientes con eventos isquémicos cerebrales, desarrollados por un Grupo Colaborativo Multicéntrico de EVC en México, se analizan las características clínicas, factores de riesgo, neuroimagen y evolución clínica en 1,182 pacientes con diabetes mellitus con énfasis en los pacientes en edad geriátrica. Se observó alta frecuencia de descontrol metabólico en la etapa aguda del EVC: mediana de 140 mg/dL (40% con valores superiores a los 180 mg/dL). La evolución clínica a corto plazo (30 días) es más desfavorable en personas ancianas con tasa de defunción de 30% y presencia de discapacidad moderada a severa de 45%. Lo anterior en relación con su mayor propensión a las complicaciones sistémicas durante el internamiento. Estudios de prevención primaria de la EVC han demostrado que el control estricto de la glucosa no se asocia a reducción del riesgo de EVC. Por lo tanto, el control de otros factores de riesgo presentes en el paciente diabético es fundamental, en particular de la hipertensión arterial.

**Palabras clave.** Enfermedad vascular cerebral. Diabetes mellitus. Anciano. Factores de riesgo.

## INTRODUCCIÓN

El riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares se incrementa en pacientes ancianos con diabetes, riesgo que se incrementa con la edad del paciente y la duración de la diabetes.<sup>1,3</sup> Se conoce que hasta 75 a 80% de las muertes en pacientes con diabetes se deben a complicaciones cardiovasculares, incluyendo la enfermedad vascular cerebral (EVC), la cual representa la tercera causa de muerte en personas mayores de 65 años en México.<sup>4</sup> Se relaciona con la coexistencia de múltiples factores de riesgo como hipertensión arterial, fibrilación auricular, tabaquismo, estenosis carotídea, entre otros. En los últimos años, la investigación clínica ha desarrollado diversas estrategias terapéuticas que modifican cada uno de estos factores que reducen el riesgo de EVC. Por otra parte, la presencia de EVC en pacientes con control adecuado de los factores de riesgo, sugiere la existencia de otros factores que podrían contribuir al desarrollo del EVC.

Es indudable que la diabetes confiere un mayor riesgo para el desarrollo de EVC isquémica, sobre todo porque el factor más determinante para desarrollar EVC es la edad y se reconoce que la prevalencia de la diabetes aumenta con la edad en todas las razas y grupos étnicos.<sup>5</sup> Asimismo, durante el envejecimiento normal, existen múltiples alteraciones en componentes del metabolismo de la glucosa, incluyendo la secreción y acción de insulina y aumento en la producción hepática de glucosa.<sup>1,6</sup>

La presente revisión se enfoca a describir los siguientes aspectos sobre diabetes mellitus y EVC:

- La epidemiología de la diabetes como factor de riesgo para EVC.
- Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la insulina que inducen el desarrollo de EVC isquémica.
- Los aspectos clínicos, de neuroimagen y evolución clínica de 1,182 pacientes mexicanos con diabetes e infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria que se han incluido en diferentes registros de EVC en México.

### **Epidemiología de la diabetes mellitus como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular cerebral**

La diabetes confiere un incremento significativo para el desarrollo de EVC, así como también en la mortalidad posterior a una EVC. La mayoría de los estudios epidemiológicos resaltan a la diabetes mellitus como un importante factor de riesgo para el de-

sarrollo de EVC isquémico. En promedio, los pacientes diabéticos tienen 2.9 veces más probabilidades de tener una EVC en comparación con sujetos sin diabetes.<sup>7</sup> Sin embargo, los riesgos relativos (RRs) varían ampliamente, desde un riesgo 1.3 veces mayor hasta 4.9. Estas diferencias en los RRs podrían ser explicados en parte por diferencias en las poblaciones, definiciones de la diabetes, tipos de infartos estudiados y métodos analíticos.<sup>7</sup>

En el estudio de población GCNKSS (*The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study*) que evalúa a afroamericanos y caucásicos, se identificaron 2,719 casos de EVC. Mientras que en los afroamericanos el riesgo de EVC se aprecia desde la cuarta década de la vida y va disminuyendo con la edad, en la raza blanca el riesgo también es mayor a edades jóvenes pero se mantiene hasta la edad avanzada (riesgo de 2.3 en personas mayores de 85 años).<sup>8</sup> Se estimó que 37-42% de todos los eventos isquémicos cerebrales podrían atribuirse a los efectos de la diabetes o la combinación de diabetes e hipertensión. El estudio demostró que los pacientes diabéticos con EVC tenían historia de hipertensión arterial, infarto al miocardio y altos niveles de colesterol comparado con los pacientes no diabéticos.<sup>8</sup>

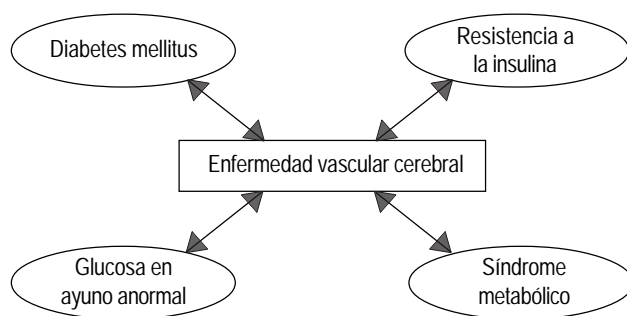
Aunque se tiene la impresión de que el desarrollo de las complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes ocurre a largo plazo, un estudio de población canadiense documentó que la EVC sobreviene tempranamente después del diagnóstico de diabetes. El riesgo de EVC en personas con diabetes mellitus tipo 2 de reciente detección fue de 9% (mortalidad de 21%), en los primeros cinco años, lo cual representa el doble de la población general.<sup>9</sup> Es importante enfatizar que al igual que el estudio GCNKSS previamente descrito, el riesgo relativo también es mayor en sujetos jóvenes (RR 5.6 entre 30-44 años y 3.6 para 45-59 años) que en edad avanzada (RR 2.1 entre 60-74 años y 1.8 para  $\geq 75$  años).<sup>8</sup> Sin embargo, el riesgo absoluto se incrementa sustancialmente con la edad de tal forma que la incidencia a cinco años es del 1% entre los 30 y 44 años de edad, y se incrementa hasta 20% en los  $\geq 75$  años.<sup>9</sup> De aquí la importancia de (EVC) en el anciano diabético y que se confirma en el estudio DAI (siglas de las organizaciones italianas que participan).<sup>10</sup> En una cohorte de 14,432 pacientes con diabetes con edades entre 40 y 97 años y con seguimiento de cuatro años, el estudio DAI demostró que la edad desempeña un factor relevante tanto para la incidencia como recurrencia de eventos cerebrovasculares en los diabéticos, de tal forma que por cada diez años de incremento en la edad, se duplica el riesgo de EVC en los diabéticos.<sup>10</sup>

Otros factores que incrementan el riesgo de EVC entre los diabéticos es la presencia de complicaciones microvasculares. En pacientes con diabetes y evidencia de retinopatía, proteinuria y neuropatía periférica, el riesgo de EVC se incrementa de manera significativa, cuando se comparan con los pacientes diabéticos que no han desarrollado estas complicaciones.<sup>11-13</sup>

## FISIOPATOLOGÍA DE LA EVC EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS

### Alteraciones en el metabolismo de la glucosa

Muchos intentos se han hecho por establecer el mecanismo subyacente a través del cual la diabetes incrementa el riesgo de EVC.<sup>14</sup> Diversos son los efectos de los trastornos del metabolismo de carbohidratos que pueden contribuir al daño vascular e inducir EVC isquémica. Se ha estudiado cada uno de los factores involucrados para el desarrollo del EVC en el viejo, como son el papel de la resistencia a la insulina, la glucosa en ayuno anormal y la diabetes mellitus como parte del síndrome metabólico (Figura 1). Además de los cambios propios del envejecimiento en el metabolismo de la glucosa, la adición del factor genético contribuye a incrementar la incidencia de la enfermedad con el envejecimiento. Parece que la diabetes en el anciano es metabólicamente distinta; los pacientes viejos no tienen incrementos en la producción hepática de glucosa en ayuno; los pacientes obesos tienen una secreción normal de insulina, pero tienen una marcada resistencia a la eliminación de glucosa mediada por insulina; los sujetos delgados tienen un severo deterioro en la secreción de insulina inducida por glucosa, pero con acción de la insulina normal.<sup>5,6</sup>



**Figura 1.** Factores de riesgo metabólicos relacionados con el desarrollo de EVC en pacientes con trastornos del metabolismo de la glucosa. Cada uno de estos factores puede, de manera individual, contribuir al desarrollo de un EVC.

Otro factor importante para el desarrollo de diabetes en el viejo, es la inflamación (evidenciada por la presencia de proteína C reactiva y otras citocinas proinflamatorias), que se asocian al desarrollo de diabetes en el envejecimiento.<sup>15,16</sup> Estos factores inflamatorios contribuyen al daño endotelial, que asociado a los cambios observados en el envejecimiento, contribuyen al riesgo de desarrollar EVC. Por otra parte, los altos niveles de adiponectina (una adipocitocina que aumenta la sensibilidad a la insulina) están asociados una reducción en la incidencia de diabetes mellitus en el envejecimiento.<sup>15</sup> La aterosclerosis es una condición inflamatoria crónica iniciada en el endotelio en respuesta al daño y mantenido a través de la interacción entre las lipoproteínas modificadas, particularmente las de baja densidad, linfocitos T, monocitos derivados de macrófagos derivados de monocitos y los constituyentes normales de la pared arterial.<sup>14</sup>

## COMPLICACIONES VASCULARES RELACIONADAS CON LA DIABETES MELLITUS Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina (RI) es la presencia de una cantidad anormalmente grande de insulina (endógena o exógena) para obtener una respuesta biológica. La RI endógena en el músculo, grasa y células hepáticas, es compensada por altos niveles de insulina plasmática en asociación a niveles de glucosa sanguínea normales o altos. La alteración del tejido adiposo, juega un papel fundamental en su patogénesis. La RI es el mecanismo pivote para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedad coronaria.<sup>17</sup> Los cambios en la RI pueden ser: antes de que la insulina se una a su receptor, a nivel del receptor de la insulina, o por un trastorno en la señalización. El espectro de los trastornos de metabólicos asociados con la RI se extiende más allá de la hiperglucemia e incluye a la dislipidemia, hipercoagulabilidad e inflamación.

La RI resulta en un estado crónico de inflamación sistémica de bajo grado, lo cual establece el puente de unión entre la patología metabólica y vascular. El aumento en la RI genera altos niveles circulantes de citocinas inflamatorias (factor nuclear kappa B, Interleucina 6, proteína C reactiva), así como una hiperinsulinemia y alteración en adipocinas (aumento en la leptina, angiotensina, factor de necrosis tumoral, inhibidor del activador de plasminógeno y disminución de adiponectina). Todos estos factores contribuyen a la disfunción endotelial, agregándose a éste en ocasiones el síndrome metabólico. Debe

considerarse que la RI predispone a un mayor riesgo de trombosis y a una disminución en la fibrinólisis (que ya contribuyó a la disfunción endotelial). También participan las alteraciones en la glucosa de ayuno y las alteraciones en la “prueba” de tolerancia a la glucosa. Todas estas alteraciones predisponen a un aumento en la aterosclerosis cerebral de grandes y pequeños vasos y a un estado de hipercoagulabilidad, lo que sin duda predispone a un mayor riesgo de desarrollar un EVC. La progresión de la RI a diabetes es paralela a la progresión de la disfunción endotelial a la aterosclerosis (Figura 2). Una de las más devastadoras complicaciones de la resistencia a la insulina a largo plazo son los cambios macrovasculares progresivos, la aterosclerosis, que representa la causa principal de morbilidad y mortalidad entre pacientes diabéticos.<sup>14</sup>

El alto nivel de insulina es el encargado de iniciar la disfunción endotelial. Tasas muy altas de RI se observan en los viejos y entre individuos con hipertensión arterial esencial, obesidad, anormalidades en las lipoproteínas, enfermedad coronaria, sedentarismo, historia familiar de diabetes, entre otros.<sup>17</sup>

Kernan, *et al.* demostraron que 50% de los pacientes no diabéticos que sufrieron un ataque isquémico transitorio o infarto cerebral, tuvieron resistencia a la insulina.<sup>18</sup> El estudio NHANES III,

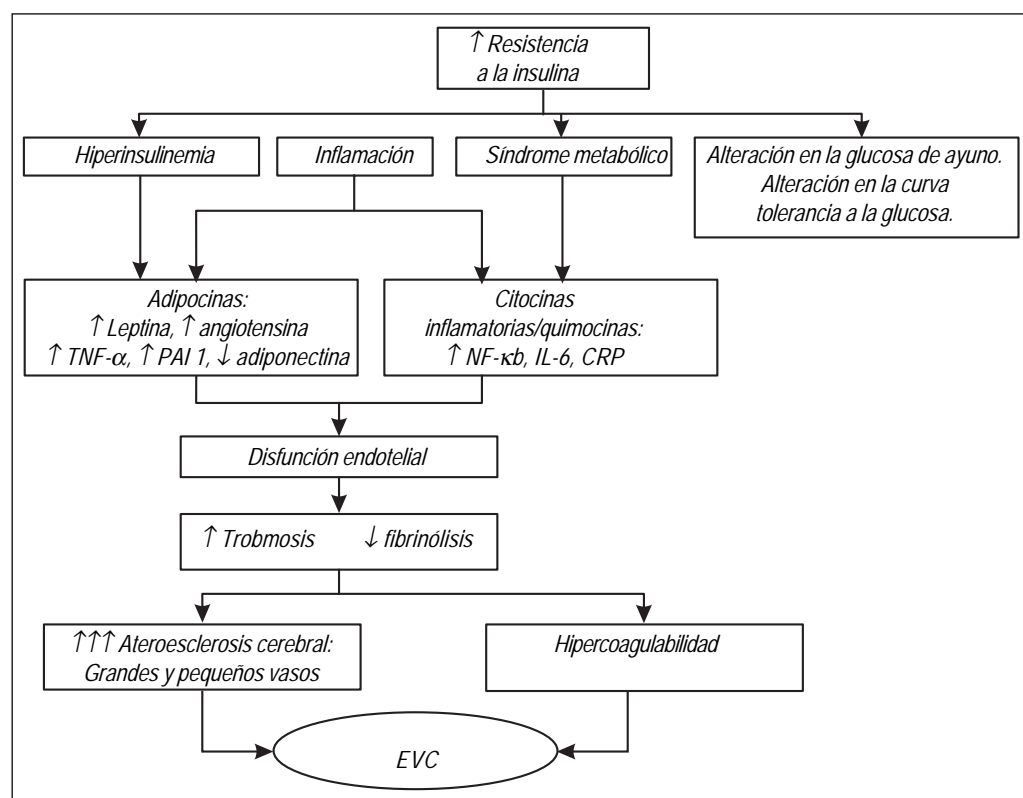
(Third National Health and Nutrition Survey) reveló una pequeña, pero significativa asociación entre resistencia a la insulina y EVC, que se mantuvo cuando se ajustó por otros factores de riesgo como hipertensión o nivel de control glucémico.<sup>19</sup>

En un meta-análisis sobre riesgo de EVC en pacientes con síndrome metabólico, de 13 estudios con 92,732 participantes se encontró que el riesgo de EVC se incrementa 1.6 veces (IC95% 1.5-1.7) en comparación con sujetos sin el síndrome.<sup>20</sup> El efecto del síndrome metabólico sobre EVC es mayor entre las mujeres (HR = 2.0; IC95% 1.3 a 3.1) y entre los hispanicos (HR = 2.0; IC95% 1.2 a 3.4).<sup>21</sup>

Un estudio realizado en Finlandia siguió durante 14 años a 991 sujetos con edades entre los 65 a 74 años de edad con síndrome metabólico. Los resultados demostraron que el síndrome metabólico predice el EVC en viejos.<sup>22</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA DE EVC Y DIABETES MELLITUS EN MÉXICO

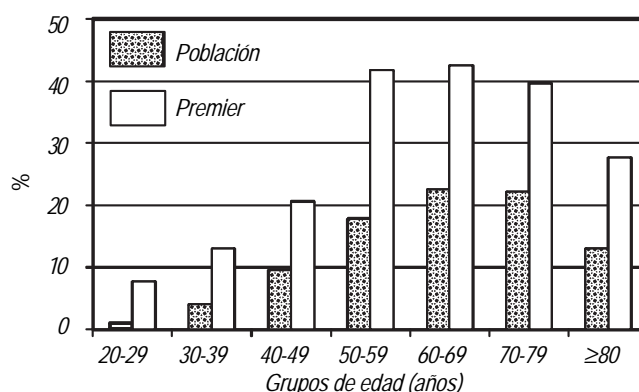
En la última década se han llevado a cabo varios registros de EVC en México, destacando RENAME-VASC (Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral) y PREMIER (*Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral*), que corresponden a



**Figura 2.** Relación entre resistencia a la insulina y el riesgo de EVC. El fenómeno inicial es la resistencia a la insulina, que desencadena hiperinsulinemia, inflamación, síndrome metabólico. La alteración en la glucosa de ayuno y en la curva de tolerancia a la glucosa, también contribuyen a la disfunción endotelial. Estos cambios estimulan a las adipocinas y citocinas produciendo una alteración directa al endotelio, que termina por producir aumento en la trombosis y disminución en la fibrinólisis. Todo esto contribuye a un aumento en la aterosclerosis cerebral, aumento de la coagulación, con el riesgo de desarrollo de EVC. TNF: Factor de necrosis tumoral. PAI-1: Inhibidor del activador de plasminógeno 1. NF-κB: Factor nuclear kappa B. IL-6: Interleucina 6. CRP: Proteína C reactiva.

estudios observacionales de cohorte, multicéntricos, en pacientes con eventos isquémicos cerebrales, desarrollados por un Grupo Colaborativo Multicéntrico de EVC en México. A partir de estos registros se analizan las características clínicas, factores de riesgo, neuroimagen y evolución clínica en 1,182 pacientes con diabetes mellitus con énfasis en los que están en edad geriátrica. Por lo tanto, para el análisis se dividieron en tres grupos de acuerdo con la edad: menor de 65 años, de 65 a 79 años y de edad igual o mayor a los 80 años.

En la figura 3 se muestra la distribución de la prevalencia de diabetes mellitus y EVC en diferentes grupos de edad comparado con la prevalencia de diabetes en la población general mexicana. En el estudio PREMIER de 1,376 casos de EVC isquémico, entre los 50 y 80 años de edad hasta 40% de los pacientes con EVC eran diabéticos. En el cuadro 1 se



**Figura 3.** Prevalencia de diabetes mellitus en pacientes mexicanos con EVC isquémico (Estudio PREMIER) comparado con la prevalencia de diabetes en la población general mexicana en diferentes grupos de edad. \* Characteristics of patients with Type 2 Diabetes in Mexico. Results from a large population-based nationwide survey. Aguilar C, et al. Diabetes Care 2003; 26: 2021-6.

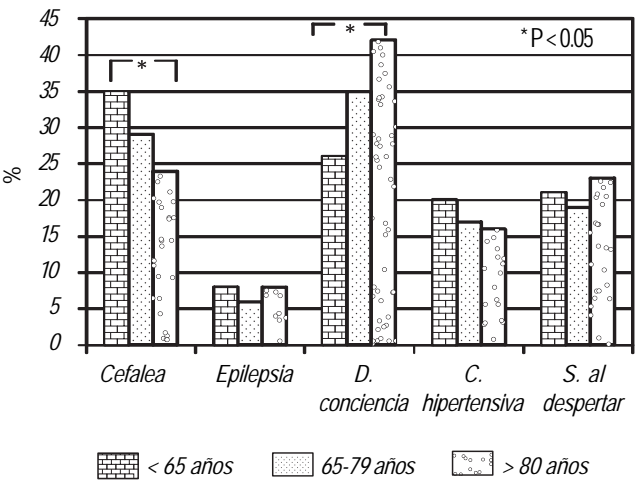
**Cuadro 1.** Datos demográficos, factores de riesgo vascular y tratamiento recibido antes del evento cerebrovascular en 1,182 pacientes diabéticos con EVC isquémico comparando tres grupos de edad.

	< 65 años n = 425	65-79 años n = 544	≥ 80 años n = 213	P
Mujeres (%)	50.8	55.7	62.0	0.02
<b>Antecedentes Familiares (%)</b>				
Enfermedad cerebrovascular	16.7	18.0	20.7	NS
Enfermedad coronaria	21.4	21.7	22.5	NS
Hipertensión arterial	45.6	40.8	35.7	0.04
Diabetes mellitus	70.8	61.6	51.6	<0.001
<b>Factores de Riesgo Vascular (%)</b>				
Hipertensión arterial	73.4	80.7	87.3	<0.001
Dislipidemia	45.6	44.1	40.8	NS
Tabaquismo previo	12.0	20.8	24.9	<0.001
Tabaquismo actual	23.3	14.7	10.8	<0.001
IMC > 25	77.0	71.4	64.0	0.01
IMC > 30	30.6	24.5	22.5	NS
Obesidad abdominal	59.2	57.7	55.3	NS
Alcoholismo	20.0	16.4	13.1	0.07
Coronariopatía	10.6	21.7	21.1	<0.001
Insuficiencia cardíaca	5.0	9.9	12.7	0.002
Fibrilación auricular	2.6	11.0	17.0	<0.001
Vasculopatía periférica	11.8	11.8	14.1	NS
<b>EVC previa (%)</b>				
Infarto cerebral	25.4	26.3	28.6	NS
Isquemia cerebral transitoria	17.2	17.5	13.6	NS
<b>Tratamiento previo al EVC (%)</b>				
Diurético	12.2	23.5	30.9	< 0.001
Betabloqueador	22.9	20.2	22.1	NS
Inhibidores ECA	56.7	53.5	50.3	NS
Bloq. receptor angiotensina 2	7.0	10.6	11.3	NS
Calcioantagonista	17.8	25.1	32.7	0.002
Estatinas	11.9	20.4	20.8	0.002
Aspirina	23.7	35.8	42.5	< 0.001
Anticoagulante oral	2.9	5.1	3.0	NS

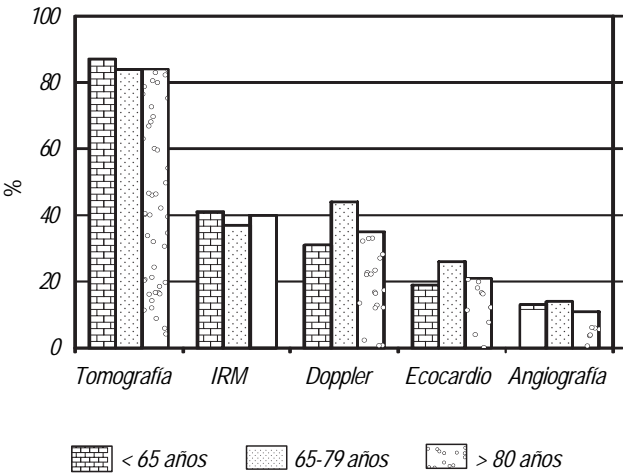
describen los factores de riesgo asociados y los tratamientos que recibían los pacientes diabéticos con EVC. Se observa que a mayor edad se incrementa la proporción de mujeres con diabetes y EVC. También se aprecia una elevada frecuencia de historia familiar de diabetes, hipertensión y eventos cardiovasculares (coronarios y cerebrales). Los siguientes factores de riesgo vascular son más frecuentes en los pacientes en edad geriátrica: hipertensión arterial, coronariopatía, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y tabaquismo previo. Entre 30 y 40% de los pacientes habían presentado evento cerebrovascular previo y aunque la proporción de pacientes que recibía antiagregantes plaquetarios alcanza 40% en los ancianos la frecuencia de anticoagulantes (3%) es

baja considerando que 17% presentaba fibrilación auricular en este grupo de edad.

En la figura 4 se muestran las principales manifestaciones clínicas siendo evidente que a mayor edad se incrementa la frecuencia de pacientes con deterioro del estado de conciencia (más de 40% en mayores de 80 años), mientras que lo contrario se aprecia en la proporción de pacientes con cefalea (más frecuente a menor edad). En uno de cada cinco pacientes con diabetes y EVC, las manifestaciones neurológicas se aprecian al despertar. En relación con los valores de glucosa durante la etapa aguda de la EVC, la mediana se encontró entre 140 y 170 mg/dL y entre 40 y 55% tuvieron valores superiores a los 180 mg/dL (Cuadro 2). En el perfil de lípidos se



**Figura 4.** Manifestaciones clínicas en pacientes mexicanos con diabetes mellitus que desarrollaron EVC isquémico comparando tres grupos de edad (n = 1,182).



**Figura 5.** Procedimientos diagnósticos realizados en pacientes mexicanos con diabetes mellitus que desarrollaron EVC isquémico comparando tres grupos de edad (n = 1,182).

**Cuadro 2.** Datos de laboratorio (glucosa, perfil de lípidos y proteinuria) en 1,182 pacientes diabéticos con EVC isquémico comparando tres grupos de edad.

	< 65 años n = 425	65-79 años n = 544	≥ 80 años n = 213	P
Glucosa, mediana (RIQ)	168 (108-231)	143 (117-200)	148 (122-179)	0.011
Hiperglucemia > 180 mg/dL (%)	55.1	46.3	39.1	0.001
Colesterol total, mediana (RIQ)	202 (173-231)	203 (160-235)	191 (163-225)	0.029
Hipercolesterolemia (%)	55.7	49.9	44.2	0.052
Triglicéridos, mediana (RIQ)	156 (112-215)	154 (115-203)	151 (116-196)	<0.001
Hipertrigliceridemia (%)	67.6	59.8	56.5	0.042
HDL, mediana (RIQ)	39 (33-47)	43 (35-50)	42 (33-51)	0.021
HDL Baja (%)	69.8	62.5	63.4	NS
LDL, mediana (RIQ)	128 (99-154)	119 (93-150)	114 (86-141)	0.063
LDL elevada (%)	49.6	43.5	38.5	NS
Proteinuria (%)	32.1	27.5	27.4	NS



encontró alta frecuencia de hipercolesterolemia, sobre la dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia con HDL baja). La hiperglucemia y dislipidemia fueron mayores en personas menores de 65 años (Cuadro 2). Alrededor de 30% de los pacientes presentaban proteinuria como dato de nefropatía diabética.

En la figura 5 se observa la frecuencia de procedimientos diagnósticos que se realizaron en los pacientes diabéticos con EVC; se considera que es baja la proporción de procedimientos vasculares (Doppler y

angiografía) y evaluación cardiaca, se considera que es baja ya que son esenciales para poder identificar adecuadamente el mecanismo o etiología del EVC isquémico y, por tanto, la selección adecuada de las medidas preventivas. Aunque en la figura 6 se describe que la mayoría de los casos de EVC en diabéticos se relacionan con aterosclerosis de arterias cerebrales, ya que son portadores de tres o más factores de riesgo vascular, sólo en la mitad de los casos se identificó el sitio de la aterosclerosis. A mayor edad la etiología cardioembólica es más relevante y

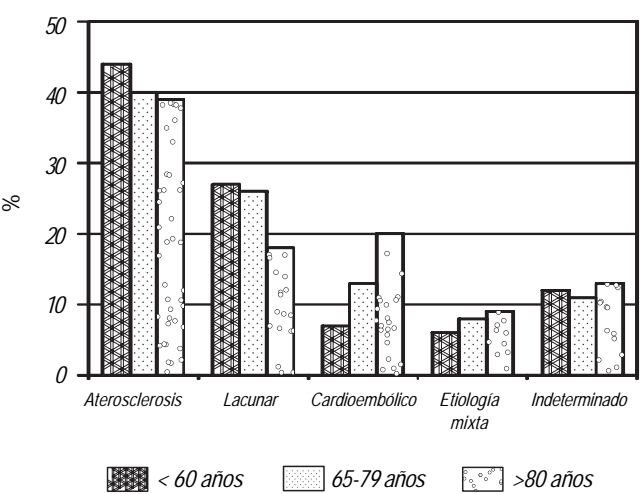


Figura 6. Subtipos etiológicos de isquemia cerebral en pacientes mexicanos con diabetes mellitus que desarrollaron infarto cerebral comparando tres grupos de edad (n = 1,059).

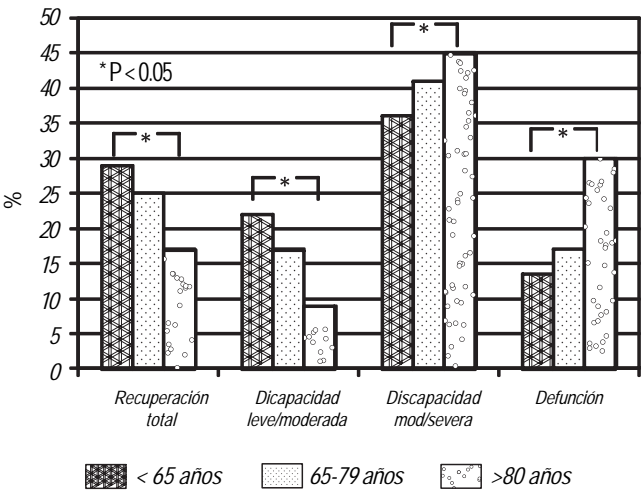


Figura 7. Evolución clínica a corto plazo (30 días) en pacientes mexicanos con diabetes mellitus que desarrollaron EVC isquémico comparando tres grupos de edad (n = 1,182).

Cuadro 3. Complicaciones médicas, estancia hospitalaria y causas de defunción en 1,182 pacientes diabéticos con EVC isquémico comparando tres grupos de edad.

	< 65 años n = 425	65-79 años n = 544	≥ 80 años n = 213	P
<b>Complicaciones sistémicas (%)</b>				
Cualquier complicación	20.0	25.7	37.1	<0.001
Crisis Hipertensiva	20.4	16.8	16.4	NS
Neumonía	9.2	15.1	21.4	<00.1
Urosepsis	6.9	11.0	15.5	0.008
Requirió intubación	11.2	12.1	12.6	NS
<b>Estancia hospitalaria (%)</b>				
< 5 días	37.5	38.3	33.3	NS
6-10 días	37.5	34.0	35.9	
> 10 días	24.9	27.7	30.7	
Defunción (%)*	13.5	16.9	29.8	<0.001
<b>Causa de defunción (%)*</b>				
Neurológica	48.1	30.3	25.5	0.07
Sistémica	25.0	43.4	47.3	
Ambas	26.9	26.3	27.3	

está en estrecha relación con la elevada frecuencia de fibrilación auricular en los más ancianos (Figura 6).

En el cuadro 3 se describen las complicaciones médicas y su relación con las causas de defunción. Es evidente que los pacientes de mayor edad están propensos a desarrollar más complicaciones sistémicas que contribuyen a mayor mortalidad asociada, sobre todo a la presencia de dichas complicaciones. De 25 a 30% de los pacientes requieren estancias hospitalarias superiores a los 10 días de internamiento (Cuadro 3). Finalmente, como se aprecia en la figura 7, la evolución clínica a corto plazo (30 días) es más desfavorable en personas ancianas con tasa de defunción de 30% y presencia de discapacidad moderada a severa de 45%. Sólo 15 a 20% de los pacientes diabéticos con EVC logran una recuperación aceptable, no discapacitante (Figura 7).

## PREVENCIÓN DE EVC EN EL PACIENTE DIABÉTICO

### Prevención primaria

El único estudio enfocado a prevención primaria de EVC de acuerdo con el control adecuado de la glucemia en pacientes diabéticos es el estudio de comunidad llamado NOMAS (*Northern Manhattan Study*).<sup>23</sup> Se estudiaron 3,298 residentes de la comunidad de Manhattan libres de EVC al ingreso del estudio, incluyendo 572 pacientes diabéticos. Después del seguimiento de 6.5 años, los pacientes con diabetes y mal control de la glucemia en ayunas (> 126 mg/dL), tuvieron mayor riesgo de EVC (HR 2.7 [IC95% 2.0-3.8]) y de otros eventos vasculares (HR 2.0 [IC95% 1.6-2.5]) comparados con los sujetos sin diabetes, mientras que los pacientes diabéticos con control adecuado con glucemia en ayunas < 126 mg/dL no tuvieron incremento en el riesgo de EVC u otros eventos vasculares.

Sin embargo, hasta la actualidad es incierto si el control estricto de la diabetes reduce el riesgo de EVC. De acuerdo con el estudio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) el control estricto de la hiperglucemia sólo previene el desarrollo de las complicaciones microvasculares asociadas a la DM (nefropatía, retinopatía, neuropatía),<sup>24</sup> pero no reduce las complicaciones macrovasculares incluyendo EVC. El estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*)<sup>25</sup> obtuvo resultados similares: en un diseño factorial, 11,140 pacientes con DM-2 se aleatorizaron por una parte a control estricto versus convencional de la glucemia, y por otra parte a tratamiento con la combinación del IECA perindo-

pril y el diurético indapamida vs. placebo. Se observó que el control estricto de glucosa sólo reduce las complicaciones microvasculares, pero no las macrovasculares. De hecho, en el estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)<sup>26</sup> inesperadamente el control estricto de la glucemia (hemoglobina glucosilada de < 6.5%) se asoció a mayor mortalidad. Sin embargo, un meta-análisis reciente de varios mega-ensayos concluidos en los últimos años demostró que el control estricto de la glucosa se asoció a reducción de los eventos coronarios en 17% comparado con el control convencional, pero sin observarse reducción del riesgo de EVC.<sup>27</sup>

Por lo tanto, el control de otros factores de riesgo presentes en el paciente diabético es fundamental, en particular de la hipertensión arterial como lo demostró inicialmente el UKPDS.<sup>28</sup> En este sentido destacan los resultados en la prevención de enfermedades cardiovasculares en diabéticos de los estudios HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)<sup>29</sup> y ADVANCE previamente descrito en su brazo de tratamiento antihipertensivo.<sup>30</sup> El estudio HOPE demostró que el uso de inhibidores de la ECA disminuye de manera importante la frecuencia de EVC en pacientes diabéticos, por lo que la disfunción del sistema renina-angiotensina parece tener una participación relevante en el desarrollo de eventos vasculares. En este sentido el inhibidor de la ECA se utilizó por sus efectos anti-isquémicos y no por sus efectos antihipertensivos. En el subestudio HOPE de pacientes diabéticos se observó una notable reducción de 25% en eventos cardiovasculares (infarto del miocardio, infarto cerebral y muerte cardiovascular) y, sobre todo, en la frecuencia de infarto cerebral hasta de 33%.<sup>31</sup> En el estudio ADVANCE 11,140 pacientes con DM-2 se aleatorizaron a tratamiento con la combinación del IECA perindopril y el diurético indapamida vs. placebo, independientemente del nivel inicial de presión arterial; después de 4.3 años de seguimiento se encontró una reducción del riesgo relativo de muerte de causas vasculares (IM, EVC) en 18% (IC95% 0.7-0.9,  $p = 0.03$ ).<sup>30</sup>

Finalmente, se ha demostrado que el uso de estatinas en dosis bajas en diabéticos reduce el riesgo relativo de EVC hasta en 50% (Estudio CARDS, ver más adelante).<sup>32</sup>

### Prevención secundaria

En la prevención de EVC recurrente es fundamental el uso de antiagregantes plaquetarios si el mecanismo es aterosclerótico o enfermedad de pequeños



vasos cerebrales o mediante anticoagulación oral si el mecanismo es cardioembólico. Al igual que en la prevención primaria, resulta esencial el control estricto de la presión arterial y el uso de una estatina. Asimismo, el control estricto de la glucemia es primordial en pacientes diabéticos con EVC. Entre los fármacos hipoglucemiantes orales prometedores para reducir la recurrencia de EVC se encuentra la pioglitazona, una tiazolidinediona que actúa principalmente disminuyendo la resistencia a la insulina. El ensayo clínico Proactive randomizó a 5,238 pacientes con DM tipo 2 e historia de enfermedad macrovascular a recibir pioglitazona o placebo. En pacientes con EVC previo (n = 486 en el grupo de la pioglitazona, n = 498 en el grupo placebo) se observó una tendencia al beneficio (sin significado estadístico) con pioglitazona para el objetivo combinado de muerte y eventos vasculares mayores (HR 0.78; IC95% 0.60-1.02; P = 0.067).<sup>33</sup> En un análisis secundario, la pioglitazona redujo el riesgo de EVC mortal o no mortal (HR 0.53; 95% CI 0.34-0.85; P = 0.0085) y de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, o EVC no mortal (HR 0.72; 95% CI 0.52-1.00; P = 0.0467).<sup>34</sup> Se encuentra en progreso el estudio IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) con pioglitazona para evaluar su eficacia en la prevención de recurrencia en pacientes con EVC.<sup>35</sup>

#### REFERENCIAS

- Meneilly GS, Tessier D. Diabetes in elderly adults. *J Gerontology* 2001; 56A: M5-M13.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 699-703.
- Gregg EW, Sorlie P, Paulode-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population over 40 years of age with and without diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1591-7.
- Sistema Nacional de Información en Salud. [www.sinais.salud.gob.mx](http://www.sinais.salud.gob.mx)
- Meneilly GS. Diabetes in the elderly. *Med Clin N Am* 2006; 90: 909-23.
- Jackson RA. Mechanisms of age-related glucose intolerance. *Diabetes Care* 1990;13(Suppl. 2): 9-19.
- Janghorbani MJ, Hu FB, Willet WC, et al. Prospective Study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes. The nurses' health study. *Diabetes Care* 2007; 30: 1730-5.
- Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes. The greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 355-9.
- Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH et al. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes. A population-based cohort study. *Stroke* 2007; 38: 1739-43.
- Giorda CB, Avogaro A, Maggini M et al. for DAI Study Group. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients. The DAI study. *Stroke* 2007; 38: 1154-60.
- Cheung N, Rogers S, Couper DJ. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke* 2007; 38: 398-401.
- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1999; 30: 1787-91.
- Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D et al. Ischemic stroke in patients with diabetic foot. *Inter Angiol* 2007; 26: 266-9.
- Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med* 2007; 120(9B): S12-S17.
- Barzilay JI, Abraham L, Heckbert S, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. *Diabetes* 2001; 50: 2384-9.
- Lechleitner M, Herold M, Dzien-Bischinger C, et al. Tumour necrosis factor-alpha plasma levels in elderly patients with type 2 diabetes mellitus-observations over 2 years. *Diabet Med* 2002; 19: 949-53.
- Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007; 99(Suppl.): 6B-14B.
- Kernan WN, Inzuchi SE, Viscoli CM et al. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002;59:809-15.
- Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke. Epidemiology and possible mechanism. *Diabetes Care* 2007; 30(12): 3131-40.
- Li W, Ma D, Liu M, et al. Association between Metabolic Syndrome and Risk of Stroke: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cerebrovascular Dis* 2008; 25: 539-47.
- Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS et al. Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke Risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39: 30-5.
- Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L et al. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke* 2008; 39: 1078-83.
- Boden-Albala B, Cammack S, Chong JI, et al. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events. Findings from the northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care* 2008; 31: 1132-7.
- UK Prospective Diabetic Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD) Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
- UK Prospective Diabetic Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al for ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular out-

- comes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
32. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. for CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
33. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland EJA et al. Secondary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a randomized trial of pioglitazone. The PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events). *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
34. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865-73.
35. IRIS Trial (Insulin Resistance Intervention after Stroke). [www.iris-trial.org](http://www.iris-trial.org)
- Reimpresos:*
- Dr. Carlos Cantú-Brito**  
Departamento de Neurología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán.  
Vasco de Quiroga No. 15,  
Col. Sección XVI, Tlalpan,  
14080, México, D.F.  
Tel.: 5487-0900 (Ext.: 2522-2523).  
Correo electrónico: [carloscantu\\_brito@hotmail.com](mailto:carloscantu_brito@hotmail.com)
- Recibido el 24 de abril de 2010.*  
*Aceptado el 09 de mayo de 2010.*