

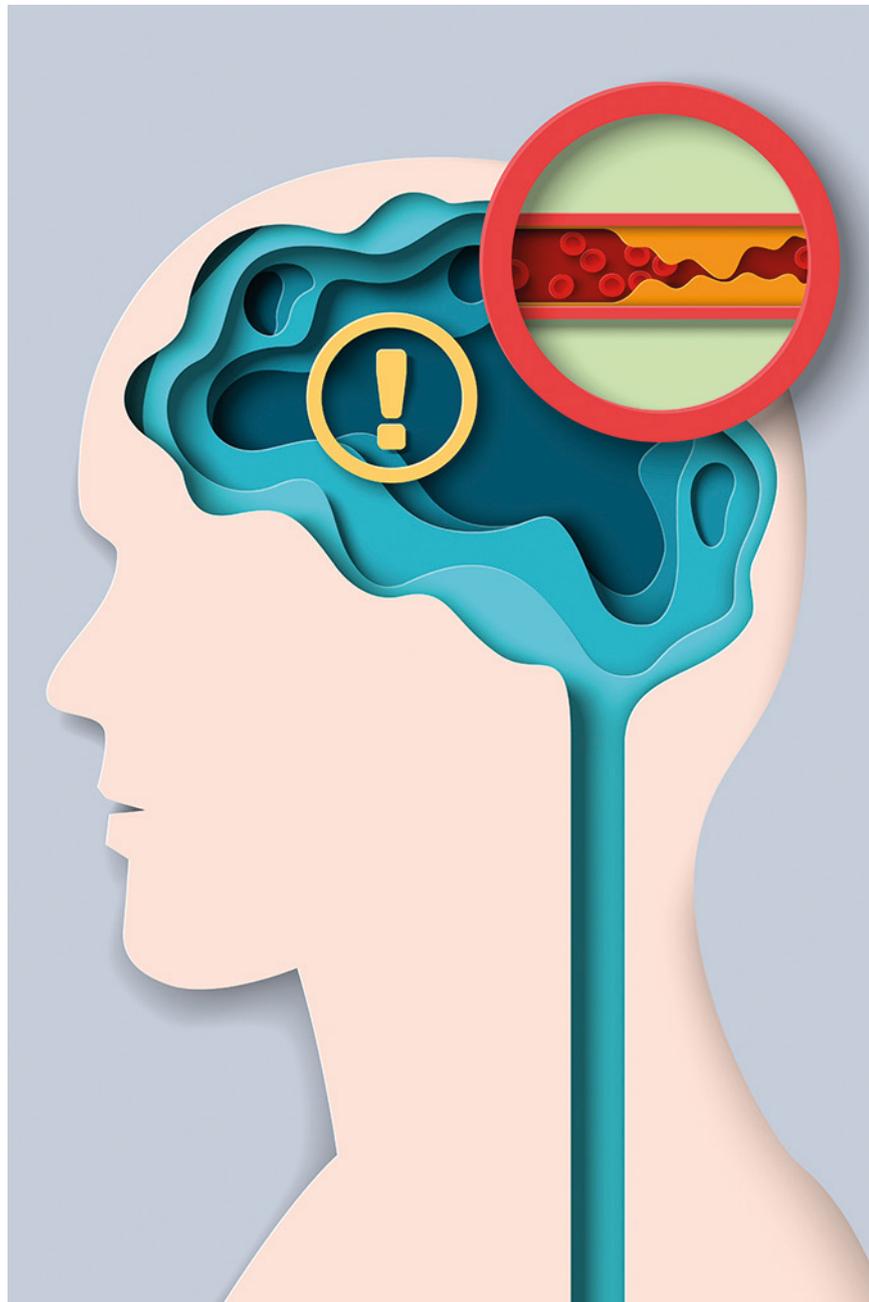
**Francisco Moniche Álvarez**

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Juan Antonio Cabezas Rodríguez**

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Diabetes y enfermedad cerebrovascular



El ictus es una enfermedad cerebrovascular y se produce por la disminución u obstrucción del flujo sanguíneo. La sangre no llega al cerebro en la cantidad necesaria y, como consecuencia, las células nerviosas no reciben oxígeno, dejando de funcionar.

La enfermedad cerebrovascular es una de las enfermedades neurológicas más comunes. Según los datos disponibles, la incidencia anual de ictus en España es de 187,4 casos por cada 100.000 habitantes, lo que supone un total de 71.780 nuevos casos cada año. En los últimos años se ha conseguido un descenso gradual de la mortalidad por ictus gracias al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y preventivas. En cambio, se está observando un leve ascenso en la incidencia explicado principalmente por el envejecimiento de la población.

EXISTEN DOS TIPOS DE ICTUS, EL ICTUS ISQUÉMICO Y EL ICTUS HEMORRÁGICO

El ictus isquémico ocurre cuando se interrumpe o se reduce el suministro de sangre a una parte del cerebro, lo que impide que el tejido cerebral reciba oxígeno y nutrientes. Las células cerebrales comienzan a morir en minutos. Suponen el 80% de todos los ictus.

El ictus hemorrágico se produce como consecuencia de una rotura de un vaso sanguíneo dentro del cerebro, que provoca un "derrame" cerebral o salida de sangre en el cerebro, provocando que a esa región del cerebro no le lleguen la glucosa y oxígeno necesarios para mantener su función. Es aproximadamente el 20% de los ictus.

Los avances en el conocimiento, la implantación del **Código Ictus**, las Unidades de Ictus, »

» los tratamientos en la fase aguda y una mayor adherencia a las medidas de prevención han permitido reducir la mortalidad y secuelas de los ictus.

Sin embargo, son la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda de mortalidad específica en general. De los supervivientes, hasta el 48% presentarían hemiparesia (debilidad en un lado del cuerpo) como secuela, el 30% sufrirán depresión o deterioro cognitivo y entre el 30-50% precisarían de ayuda para las actividades básicas, el 20% no podrán caminar y un 15% afasia (alteración del habla).

Una de las causas más frecuentes de ictus es la diabetes. La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica secundaria a un desequilibrio en la homeostasis de glucosa-insulina. En conjunto, las complicaciones de esta entidad son englobadas en dos categorías: afectación de los vasos de pequeño tamaño o microvasculares (enfermedad renal, neuropatía y afectación de la retina) y afectación de vasos de mayor calibre o macrovasculares (infarto de miocardio, ictus, arteriopatía periférica y muerte cardiovascular).

La preocupación por la diabetes entre los profesionales implicados directamente en la salud cardiovascular ha ido en aumento en los últimos años de forma paralela al aumento de incidencia de esta entidad, en probable relación con los cambios en el estilo de vida y la obesidad. Los primeros datos que relacionan la DM con el aumento de riesgo de ictus datan

de la década de 1970, siendo uno de los principales factores de riesgo actualmente. Los estudios epidemiológicos revelan hoy en día que los sujetos con DM tienen doble de riesgo de sufrir un ictus; así como mayor riesgo de recurrencia tras un primer episodio. Por otro lado, el 30% de los pacientes con ictus tienen DM, ya sea con diagnóstico previo o de *novo* (de los cuales el 90-95% tienen DM tipo 2). Además, el 40-50% de los pacientes sin diabetes se encuentra en la categoría de prediabetes (hemoglobina glicada -HbA1c- 5.7-6.4%); es decir, con metabolismo anormal de los glúcidos, los cuales tienen alto riesgo de desarrollo de DM establecida durante el seguimiento, situando a este grupo de enfermos en una posición de alto riesgo cardiovascular y mortalidad global.

EFFECTOS DE LA DIABETES EN EL ICTUS

Si ponemos el foco en los mecanismos a partir de los cuales la DM produce efectos negativos sobre la salud, la hiperglucemia mantenida en la DM tipo 1 es el principal mecanismo de lesión vascular, mediante la producción de un estado "inflamatorio" crónico con aumento de la actividad de las plaquetas (que facilita la trombosis). Con relación a la DM tipo 2, además de la hiperglucemia derivada de una deficiencia relativa de insulina, la presencia de resistencia periférica a la misma facilita el aumento anormal de insulina, la disminución de producción de óxido nítrico (efecto de dilatación de los vasos sanguíneos), la aparición de hipertensión arterial o hipercolesterolemia, y

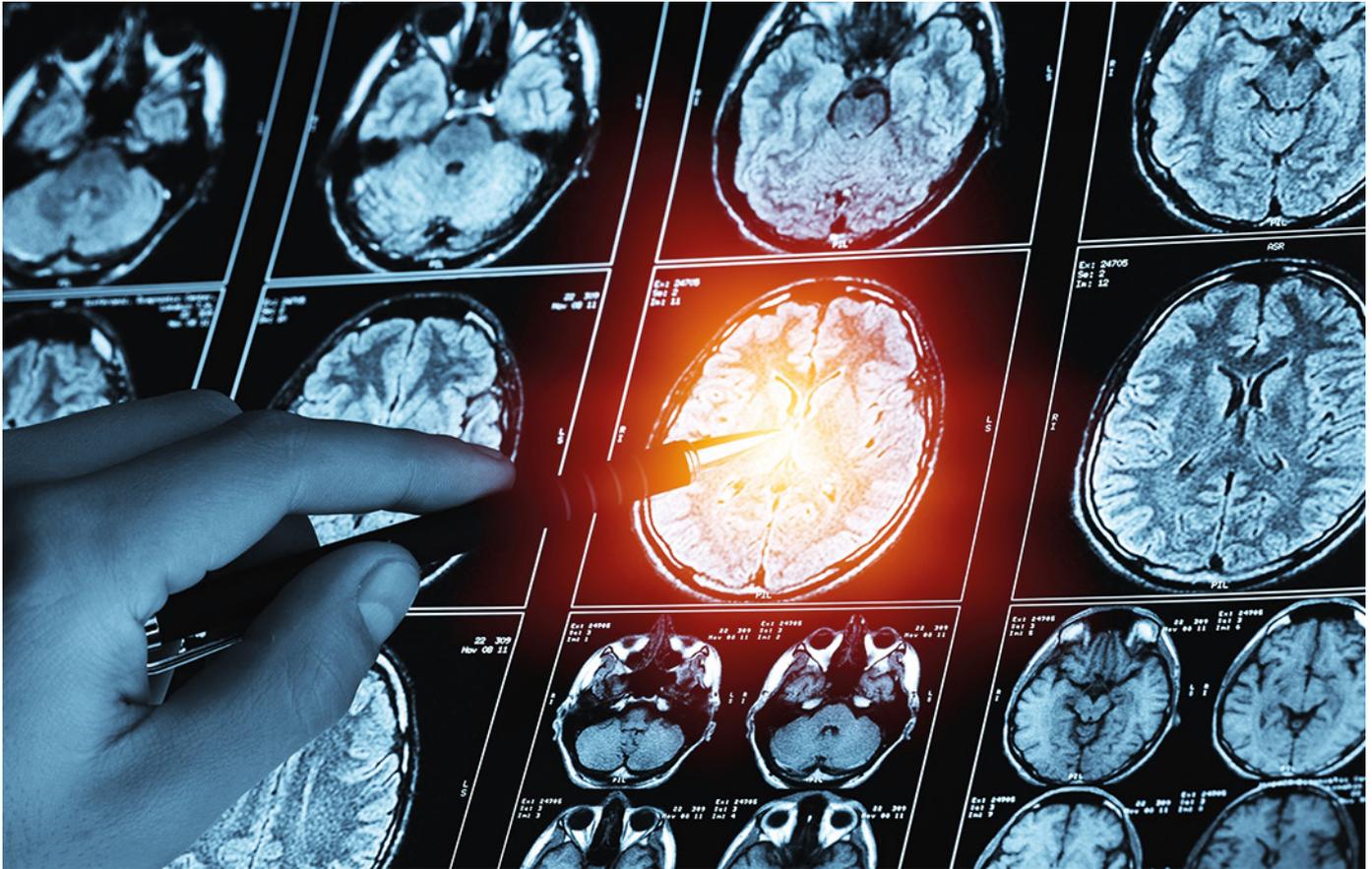
un estado de hipercoagulabilidad (mayor tendencia a la trombosis). Todos los factores implicados facilitan la posterior aparición de daño endotelial (la capa interna de la pared de los vasos sanguíneos) y la formación de aterosclerosis.

En probable relación con los mecanismos citados, se ha descrito en numerosos estudios que la presencia de glucemia elevada en el ictus isquémico agudo está asociada a una menor respuesta al tratamiento revascularizador (aquellas terapias destinadas a reestablecer el flujo sanguíneo).

Por otro lado, no podemos desdeñar la relación entre DM y la aparición de fibrilación auricular (FA), arritmia cardíaca causante de hasta uno de cada cuatro ictus isquémicos. La presencia de DM aumenta el riesgo de padecer FA, con relación directamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad, así como el control de los niveles de glucosa. De este modo, el riesgo de padecer FA sería del 64% en pacientes con DM de duración superior a 10 años, y solo del 7% en aquellos con menos de 5 años de evolución. Los mecanismos subyacentes a la aparición de esta arritmia estarían mediados por la alteración en la expresión génica en el tejido cardíaco. Así, en modelos animales con DM se ha observado alteración en la conducción eléctrica y la aparición de fibrosis cardíaca, predisponiendo a la arritmogenicidad. Igualmente, cambios en la estructura de la aurícula similares a los citados, se han relacionado con la aparición de embolismos sin la presencia manifiesta de FA.



**UNA DE LAS CAUSAS MÁS FRECUENTES DE ICTUS ES LA DIABETES.
EN CONJUNTO, LAS COMPLICACIONES DE ESTA ENTIDAD SON ENGLOBADAS
EN DOS CATEGORÍAS: AFECTACIÓN DE LOS VASOS DE PEQUEÑO TAMAÑO
O MICROVASCULARES Y AFECTACIÓN DE VASOS DE MAYOR CALIBRE
O MACROVASCULARES**



» Finalmente, si nos centramos en la relación de la DM con la hemorragia cerebral espontánea (también denominada ictus hemorrágico), se ha relacionado con un aumento de incidencia y peor pronóstico funcional.

ABORDAJE DEL ICTUS AGUDO Y LA HIPERGLUCEMIA

Uno de los objetivos prioritarios en las primeras horas del ictus isquémico es conseguir la "recanalización" del vaso, o recuperación del flujo sanguíneo cerebral, tratando de conseguir que la lesión cerebral sea lo menor posible. Los dos tratamientos posibles para conseguir esta recanalización del ictus isquémico son la trombólisis y la trombectomía.

La **Trombólisis o Fibrinólisis intravenosa**, que consiste en la administración intravenosa de un fármaco llamado fibrinolítico (alteplasa o tenecteplasa), que "rompe" o disuelve el trombo que ha producido el ictus. Este tratamiento está indicado en pacientes con un ictus isquémico de menos de 4,5 horas de evolución, aunque en casos muy seleccionados se puede realizar más allá de las 4,5 horas.

La **Trombectomía mecánica**, que es un tratamiento recanalizador intraarterial que se realiza mediante un cateterismo, habitualmente por vía femoral, es decir, se introduce un catéter por la arteria femoral (en la ingle) y con él se llega hasta la arteria

cerebral donde se localiza el trombo. El trombo se extrae del cerebro mediante diferentes dispositivos (stents que extraen el trombo o catéteres de aspiración). La trombectomía mecánica puede usarse en pacientes hasta con 24 horas de evolución, pero sólo son aplicables para los pacientes con trombos en vasos de gran tamaño cerebral y sin lesión cerebral extensa establecida.

Ambos tratamientos son muy eficaces en conseguir disminuir las secuelas del ictus. Sin embargo, en ambos casos, la DM y la hiperglucemia, provocan que estos tratamientos tengan menor eficacia, ya que aceleran la aparición de lesión irreversible cerebral (**figura 1**). De hecho, la glucemia >200mg/dl y el aumento de la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) se ha asociado con mayor riesgo transformación hemorrágica y mortalidad intrahospitalaria. Por ello, es fundamental un control previo bueno de las glucemias y, sobre todo, de la glucemia en dicha "fase aguda" del ictus, para evitar estas complicaciones.

Sin embargo, un control excesivamente estricto de las glucemias en un paciente con ictus, conlleva mayor riesgo de hipoglucemias, que también empeora el pronóstico, por lo que las sociedades científicas abogan por concentraciones de glucemia entre 140-180 mg/dL durante las siguientes 24 horas al evento.

Por ello, el manejo en las **Unidades de Ictus**, con protocolos estrictos y personal médico y de enfermería especializado, conlleva

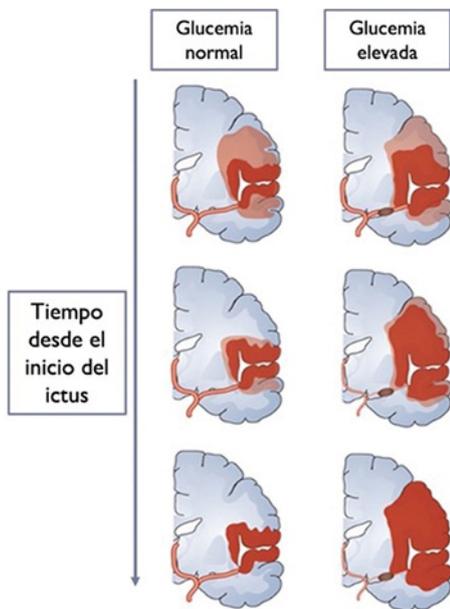


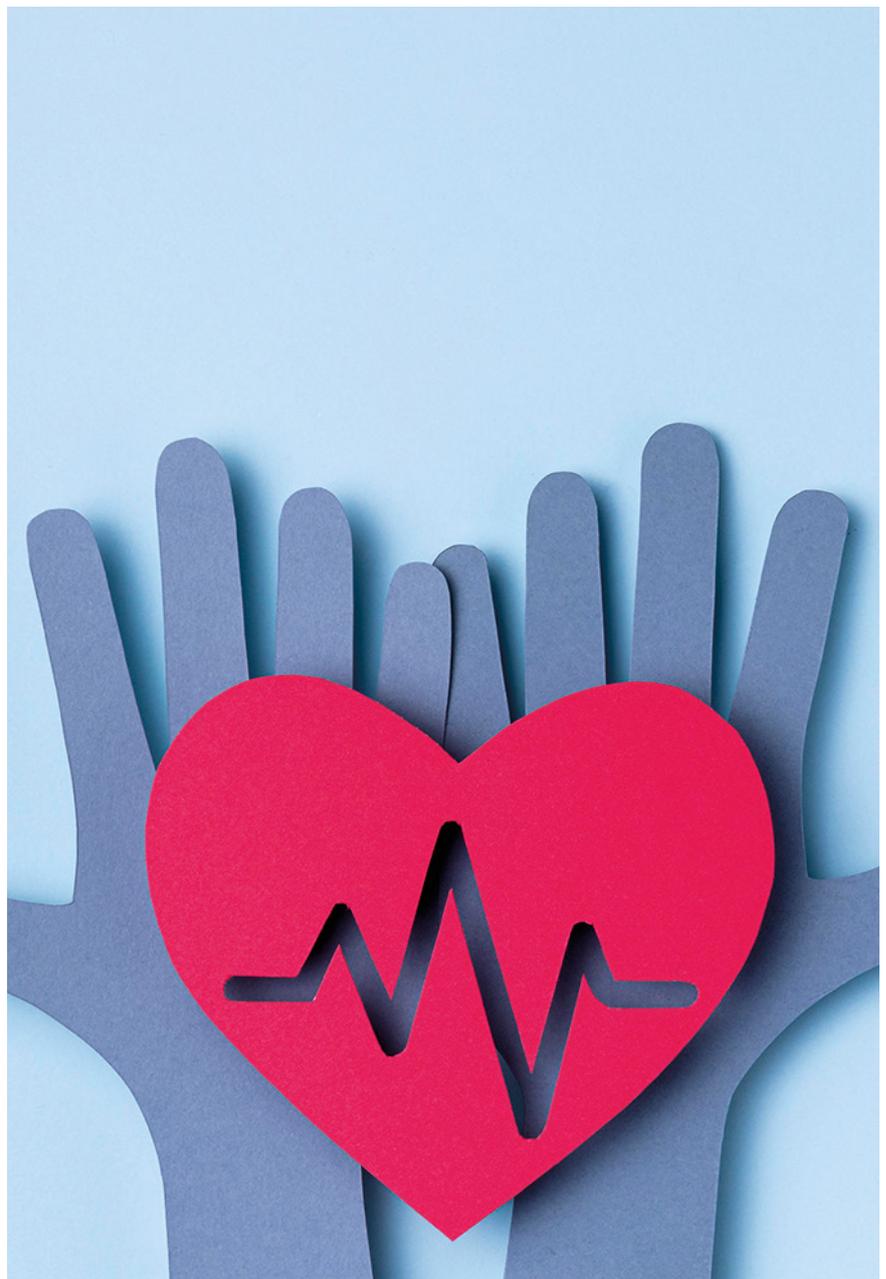
FIGURA 1. Progresión de la lesión cerebral en un ictus en situación de glucemia normal o de glucemia elevada. La zona roja conlleva daño cerebral irreversible, mientras que la zona más clara es área en riesgo, pero sin lesión irreversible. La presencia de glucemias elevadas, conlleva una progresión más rápida de la lesión cerebral, con menor eficacia de los tratamientos en esa fase aguda del ictus, así como una menor probabilidad de recanalizar el vaso cerebral.

» va un mejor pronóstico de los pacientes con ictus y DM.

ABORDAJE DE LA DIABETES TRAS EL EPISODIO CEREBROVASCULAR

Objetivos de control metabólico

En prevención primaria, es decir, en pacientes con DM que no han tenido ictus previamente, el objetivo de control está constituido por niveles de HbA1c inferiores a 7%. Los estudios que han abordado niveles inferiores de control no han evidenciado una reducción significativa en el riesgo de ictus. Sin embargo, dado que el control de los niveles de glucemia está asociado a la reducción de eventos relacionados con el daño microvascular o la tasa general de muerte por cualquier causa; dicho objetivo de control es considerado razonable y con perfil riesgo/beneficio favorable. En prevención secundaria, aquellos sujetos que han sufrido un ictus y tienen DM, no existen estudios actualmente que hayan establecido el beneficio de reducir el objetivo de control, por lo que cifras inferio-»



UNO DE LOS OBJETIVOS PRIORITARIOS EN LAS PRIMERAS HORAS DEL ICTUS ISQUÉMICO ES CONSEGUIR LA “RECANALIZACIÓN” DEL VASO, O RECUPERACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL, TRATANDO DE CONSEGUIR QUE LA LESIÓN CEREBRAL SEA LO MENOR POSIBLE



» res a 7% de HbA1c sería el objetivo para alcanzar.

Manejo no farmacológico de la diabetes

Atendiendo a la DM tipo 2, un pilar fundamental y concomitante al abordaje farmacológico está constituido por tres elementos fundamentales: dieta, control de peso y actividad física regular. La pérdida de peso tiene una importancia capital pues permite retirar/reducir el número o dosis de fármacos hipoglucemiantes que precisa el paciente. Si bien es cierto que no existen estudios que demuestren que estos elementos reduzcan los eventos cardiovasculares, sí existe una extensa literatura en relación con su papel en el control glucémico; por lo que son considerados como el elemento base. Como describimos previamente, el control glucémico influye en la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular, tales como dislipemia o hipertensión arterial.

Por otra parte, en relación a la DM tipo 1, el abordaje farmacológico con insulina es el componente más importante del tratamiento, pues el control del peso o la dieta no influye en la fisiopatología de la enfermedad; es decir, a pesar de se-

guir un régimen adecuado, no influirá en el número de unidades de insulina que debe recibir el paciente.

En este apartado no debemos olvidar la importancia de establecer los circuitos asistenciales necesarios para el control integral del paciente con DM, que impliquen tanto la asistencia hospitalaria como a los profesionales de atención primaria de forma coordinada. Esto conllevará un mejor control tanto de la DM como del resto de factores de riesgo cardiovascular que en conjunto determinarán el riesgo global de sufrir un ictus.

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES

Actualmente existen 7 clases de fármacos hipoglucemiantes (nos centraremos ahora en la DM tipo 2 pues como ya hemos comentado, en el caso de DM tipo 1, el tratamiento se basa en insulina), cuyas características principales se describen en la tabla 2. El uso de estos fármacos se expandió con la premisa ideal de reducir el número de eventos cardiovasculares controlando las cifras de glucemia. Sin embargo, hasta épocas muy

recientes, los estudios que han testado diferentes especialidades farmacéuticas han evidenciado reducción significativa en la afectación microvascular asociada a la DM mientras que el beneficio sobre los eventos macrovasculares ha sido marginal o ausente en las distintas series. En este grupo se incluyen fármacos considerados de primera elección actualmente como la insulina o la metformina.

Recientemente, la FDA (Food and Drug Administration), agencia norteamericana encargada de la regulación de medicamentos, introdujo la necesidad de demostrar la seguridad cardiovascular para poder autorizar la utilización de nuevos fármacos antidiabéticos. Esto ha tenido como consecuencia un estudio pormenorizado de los beneficios del uso de los fármacos hipoglucemiantes (o antidiabéticos) más recientes. En este sentido, en contraposición con los fármacos previos, los agonistas de GLP1 (del inglés glucagon-like peptide-1) y los inhibidores selectivos de SGLT2 (del inglés sodium-glucose linked transporter 2 -iSGLT-) han demostrado la reducción de eventos cardiovasculares mayores. Atendiendo específicamente al ictus »

TABLA 1. Fármacos hipoglucemiantes no basados en insulina. Los inhibidores de iDDP4 no deben combinarse con análogos de GLP1.

	BIGUANIDAS	SULFONILUREAS	TIAZOLIDINDIONAS	iDDP4	iSGLT2	AGONISTAS DE GLP1
AGENTE	Metformina	Glicazida Gliburida	Pioglitazona	Sitagliptina Linagliptina Saxagliptin Alogliptina	Canaglifozina Dapaglifozina Empaglifozina	Semaglutida Liraglutida Dulaglutide
POTENCIA	Alta	Alta	Alta	Media	Media	Alta
MECANISMO	↑ Secreción de glucosa hepática ↑ Captación de glucosa en masa muscular	↑ Insulina	↑ Sensibilidad insulina	↑ GLP1 e insulina ↓ Glucagón	↓ Reabsorción de glucosa renal	↑ Insulina dependiente de glucosa ↓ Glucagón ↓ Vaciamiento gástrico
RIESGO HIPOGLUCEMIA	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
PESO CORPORAL	No afecta	Aumento	Aumento	No afecta	Disminuye	Disminuye
EFFECTOS SECUNDARIOS	Diarrea Déficit de B12		Insuficiencia cardíaca Fx ósea Ca urotelial	Riesgo de pancreatitis	Infección de orina Fx ósea (canaglifozina)	Náuseas, vómitos Colelitiasis, pancreatitis ↑ retinopatía Contraindicado si historia de MEN2 o Ca medular tiroides

» isquémico, **los agonistas de GLP-1** son de elección de acuerdo con las guías de práctica clínica internacionales, pues tienen una evidencia más sólida en relación a la disminución de ictus, si bien pueden combinarse con los iSGLT2 para el control de las cifras de glucemia. Otro elemento que no debemos olvidar en relación al uso de estos fármacos es tener en cuenta el resto de las comorbilidades del paciente. De este modo, en aquellos sujetos con insuficiencia cardíaca o nefropatía crónica serían de elección los iSGLT2 dado su beneficio demostrado en este grupo de pacientes (reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca o progresión de enfermedad renal crónica).

Este cambio de paradigma en relación los beneficios del uso de nuevos fármacos hipoglucemiantes motivó que la prestigiosa revista científica Lancet publicara un artículo cuyo objetivo era evidenciar los beneficios cardiovasculares al mismo tiempo que realizar un llamamiento a todos los profesionales implicados en la salud cardiovascular para una rápida implantación de este nuevo arsenal terapéutico en la práctica clínica habitual. Por su parte, el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, publicó en 2020 un documento de consenso con las evidencias más recientes en relación a la enfermedad cerebrovascular, resaltando el papel de los agonistas de GLP1 en el

paciente con ictus. Como limitación principal actual para la prescripción de estos destaca la necesidad de presentar índice de masa corporal igual o superior 30 para recibir el visado por parte de las entidades reguladoras, por lo que la prescripción actual es inferior a otros fármacos, que no precisan este requisito.

Finalmente, es necesario reiterar el concepto de que la diabetes no es una enfermedad aislada y cuyo tratamiento y abordaje no debe ser el control de las cifras de glucemia de forma aislada, pues puede acompañarse y promover la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular y por ello, es necesario un abordaje integral del paciente con diabetes. **D**

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuentes B, Amaro S, Alonso de Leciana, M, et al. Prevención de ictus en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2021 May;36(4):305-323.
2. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jan;9(1):46-52.
3. Kalyani RR. Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 384:1248-1260.
4. Stephens JW, Williams DM, Chudleigh R. Diabetes mellitus: what the neurologists need to know. *Pract Neurol*. 2022 Dec;22(6):532-539.
5. Kernan WN, Forman R, Inzucchi SE. Caring for patients with diabetes in stroke neurology. *Stroke*. 2022 Dec 21.