

# Diabetes y mortalidad por cualquier causa en hombres y mujeres luego del infarto agudo de miocardio

## ARTÍCULOS científicos



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



# Diabetes y mortalidad por cualquier causa en hombres y mujeres luego del infarto agudo de miocardio

Resumen objetivo elaborado sobre la base de: Sex-specific Impact of Diabetes on All-cause Mortality among Adults with Acute Myocardial Infarction: An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 1988-2021

De: Ding Q, Funk M, Whittemore R y colaboradores; integrantes de Purdue University, West Lafayette; Yale University, New Haven, EE.UU.

El artículo original fue publicado en *Frontiers in Endocrinology* 13(918095):1-17, Ago 2022

## Introducción

La diabetes mellitus (DBT), un factor conocido de riesgo de enfermedad cardiovascular, se asocia con el aumento de los índices de infarto agudo de miocardio (IAM) y de mortalidad luego del infarto, en comparación con las personas no diabéticas. El exceso de riesgo obedece a diversos factores combinados, entre ellos, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la obesidad, como también a factores cardiometabólicos no convencionales de riesgo, como la resistencia a la insulina, la variabilidad de la glucosa y las características genéticas. En general, en pacientes con DBT, la información sugiere diferencias significativas en relación con el sexo en términos de la mortalidad luego del IAM; de hecho, el incremento del riesgo de mortalidad en este escenario clínico parece más pronunciado en las mujeres, que tienen 3 veces más riesgo de presentar enfermedad coronaria fatal, en comparación con las pacientes sin DBT y los hombres con DBT. Sin embargo, los resultados de diferentes estudios no han sido homogéneos y es posible que las diferencias informadas obedezcan, al menos en parte, a la duración del seguimiento, a los aspectos metodológicos y a las poblaciones evaluadas.

El objetivo de la presente revisión sistemática actualizada fue determinar el riesgo de mortalidad por cualquier causa luego del IAM en hombres y mujeres con DBT, respecto de personas sin DBT. Se consideraron estudios clínicos controlados y aleatorizados y ensayos de observación con la inclusión de los trabajos publicados más recientemente, para la estimación del riesgo de mortalidad por sexo, en el corto (durante la internación y los primeros 90 días luego del alta), mediano (> 90 días a 5 años) y largo plazo (> 5 años), luego del IAM, en hombres y mujeres.

## Métodos

Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA). Los artículos se identificaron a partir de búsquedas en OVID Embase y OVID Medline hasta el 14 de noviembre de 2021. Solo se consideraron estudios publicados en inglés. Los estudios debían haberse realizado en pacientes de 18 años o más, con IAM, con DBT o sin esta enfermedad y haber referido los índices de mortalidad por cualquier causa luego del IAM a corto, mediano y largo plazo. La heterogeneidad entre los estudios y el riesgo de sesgo se determinó con la *National Heart, Lung, and Blood Institute's Quality Assessment Tool* para los 19 estudios de observación y los ensayos transversales y con la *Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool* para el único estudio clínico controlado y aleatorizado. La heterogeneidad entre los trabajos se determinó con la Q de Cochran (chi al cuadrado) y con el estadístico  $I^2$ . En presencia de heterogeneidad alta se realizaron múltiples análisis por subgrupos, con la eliminación de cada ensayo, para determinar la fuente de la heterogeneidad. El riesgo de publicación se conoció con gráficos en embudo. Se calcularon los *risk ratios* (RR) generales de mortalidad por cualquier causa con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) en asociación con la DBT y por sexo, con modelos ponderados de efectos aleatorios con varianza inversa de DerSimonian y Laird.

## Resultados

Se identificaron 4212 estudios: 19 estudios de observación y un ensayo clínico fueron aptos para la revisión y el metanálisis. Los trabajos se publicaron entre 1988 y 2021. Las muestras abarcaron entre 609 pacientes con IAM (sobrevivientes de *The Framingham Study* de los EE. UU.) y 1 734 432 pacientes del *National Registry of Myocardial Infarction*, también de los EE. UU. Diez estudios refirieron la edad promedio para hombres y mujeres con DBT (en promedio, 55.8 a 70.9 en varones y 58.2 a 76.9 años en mujeres). El seguimiento varió considerablemente. La mayoría de los estudios fue de buena calidad metodológica.

### Varones

Siete estudios de cohorte refirieron los índices sin ajuste de mortalidad por cualquier causa a corto plazo, con 48 355 hombres con DBT y 205 620 varones sin esta enfermedad. Se refirieron 7481 (15.5%) y 19 070 (9.3%) decesos en hombres con DBT y sin esta enfermedad, respectivamente. En los análisis sin ajuste, los hombres con DBT presentaron riesgo significativamente más alto de mortalidad por cualquier causa a corto plazo, respecto de los hombres sin DBT (RR: 2.06; IC 95%: 1.45 a 2.93;  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 99\%$ ). La asociación se mantuvo cuando en el análisis de sensibilidad se incluyó el estudio controlado y aleatorizado. En el modelo de ajuste que abarcó 5 estudios de cohorte, la asociación en los hombres se atenuó, pero se mantuvo significativa (RR: 1.16; IC 95%: 1.12 a 1.2;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

### Mujeres

Seis estudios con 19 128 mujeres con DBT y 43 829 mujeres sin esta enfermedad (62 957 pacientes en total) refirieron 2681 (14%) y 4447 (10%) muertes en el corto plazo, en mujeres con DBT y sin esta enfermedad,

respectivamente. Las mujeres con DBT, respecto de las pacientes sin esta enfermedad, presentaron riesgo significativamente más alto de mortalidad por cualquier causa luego del IAM en los análisis sin ajuste (RR: 1.83; IC 95%: 1.26 a 2.67). El resultado se mantuvo en el análisis de sensibilidad, que incluyó el estudio controlado y aleatorizado (RR: 1.57; IC 95%: 1.39 a 1.77;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 95\%$ ), con heterogeneidad amplia entre los 6 estudios (chi al cuadrado: 405.1;  $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 98\%$ ) y sin indicios de sesgo de publicación en la visualización del gráfico en embudo. Además de las diferencias en la localización geográfica entre los 6 estudios, la heterogeneidad elevada también se atribuyó al tipo de IAM (primer episodio o episodios posteriores) y las distintas definiciones aplicadas de DBT. En los análisis con ajuste, el RR general para la mortalidad a corto plazo fue de 1.29 (IC 95%: 1.15 a 1.46) en las mujeres con DBT, respecto de aquellas sin esta enfermedad. Se halló heterogeneidad amplia entre los estudios para los efectos de la DBT (chi al cuadrado: 39.27,  $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 82\%$ ).

### *Diferencias vinculadas con el sexo para la mortalidad en el corto plazo en relación con la DBT*

En los análisis específicos por sexo, el RR general para la mortalidad posterior al IAM, atribuible a la DBT, fue de ligeramente mayor en mujeres, respecto de los hombres. Sin embargo, esta diferencia por sexo, relacionada con la DBT, no se observó en el análisis general de los datos sin ajuste de los estudios de cohorte.

### **Hombres**

Seis estudios aportaron datos para esta variable de valoración, con 31 756 hombres con DBT y 157 815 varones sin esta enfermedad. Se refirieron 3567 y 13 589 decesos en hombres con DBT (índice de 11%) y sin DBT (índice de 8.6%). En los análisis sin ajuste por la mortalidad a mediano plazo, los hombres con DBT tuvieron mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa, en comparación con los hombres sin DBT (RR: 1.69; IC 95%: 1.43 a 2.00;  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 95\%$ ). La inclusión del estudio controlado y aleatorizado no afectó los resultados (RR: 1.73; IC 95%: 1.48 a 2.04;  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 94\%$ ). En los análisis ajustados, con los RR de 8 estudios, la fortaleza de la asociación se atenuó, pero se mantuvo significativa (RR: 1.39; IC 95%: 1.31 a 1.46  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 28\%$ ); la heterogeneidad entre los estudios de cohorte disminuyó aún más ( $I^2 = 25\%$ ) luego de excluir los 2 estudios que mostraron una influencia posiblemente mayor para la estimación del efecto.

### *Mujeres*

Siete estudios con 32 956 mujeres con DBT y 134 526 mujeres sin esta enfermedad (167 482 pacientes en total) refirieron 7429 (índice de 22.5%) y 24 716 (índice de 18.4%) decesos en el mediano plazo en mujeres con DBT y sin DBT, respectivamente. En el análisis sin ajuste, las mujeres con DBT presentaron riesgo significativamente mayor de mortalidad por cualquier causa en el mediano plazo, luego del IAM, respecto de las mujeres sin DBT (RR: 1.52; IC 95%: 1.34 a 1.72;  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 95\%$ ). En el análisis de sensibilidad, con el estudio controlado y aleatorizado, los resultados fueron esencialmente los mismos. Si bien en el análisis ajustado con los RR ajustados de 8 estudios, la fortaleza de la asociación se atenuó, persistió significativa (RR: 1.38; IC 95%:

1.20 a 1.58;  $p < 0.0001$ ,  $I^2 = 84\%$ ). La heterogeneidad entre los estudios no se vio alterada después de la eliminación de los estudios con influencia posiblemente mayor para la estimación del efecto ( $I^2 = 85\%$ ).

### *Diferencias vinculadas con el sexo para la mortalidad a mediano plazo en relación con la DBT*

Si bien los RR generales para la mortalidad por cualquier causa en el mediano plazo para los hombres fueron levemente más altos, respecto de los de mujeres, en función de los datos sin ajuste de los estudios de cohorte se observaron diferencias leves para los RR generales con ajuste en relación con la DBT en hombres y mujeres (1.39 y 1.38, respectivamente).

**Tabla 1.** Risk ratio general específico por sexo para la mortalidad por cualquier causa luego del infarto agudo de miocardio en asociación con la diabetes

Tipo de ajuste	Número de estudios	Efecto de asociación (IC 95%)	p para el efecto	Heterogeneidad	p para la heterogeneidad
<i>RR generales para hombres con diabetes respecto de hombres sin diabetes</i>					
A corto plazo sin ajuste	7	2.06 (1.45-2.93)	< 0.0001	99%	< 0.00001
A corto plazo sin ajuste (con inclusión del ECA)*	8	2.20 (1.59, 3.04)	< 0.00001	99%	< 0.00001
A corto plazo con ajuste	5	1.16 (1.12-1.20)	< 0.00001	0%	0.64
A mediano plazo sin ajuste	6	1.69 (1.43-2.00)	< 0.0001	95%	< 0.00001
A mediano plazo sin ajuste (con inclusión del ECA)*	7	1.73 (1.48-2.04)	< 0.0001	94%	< 0.00001
A mediano plazo con ajuste	8	1.39 (1.31-1.46)	< 0.0001	28%	< 0.20
A largo plazo sin ajuste	0	ND	ND	ND	ND
A largo plazo con ajuste	4	1.58 (1.22-2.05)	0.0006	66%	0.03
<i>RR generales para mujeres con diabetes respecto de mujeres sin diabetes</i>					
A corto plazo sin ajuste	6	1.83 (1.26-2.67)	0.002	98%	< 0.0001
A corto plazo sin ajuste (con inclusión del ECA)*	7	1.72 (1.25, 2.38)	< 0.00001	95%	< 0.00001
A corto plazo con ajuste	5	1.29 (1.15-1.46)	< 0.0001	82%	< 0.0001
A mediano plazo sin ajuste	7	1.52 (1.34-1.72)	< 0.0001	95%	< 0.00001
A mediano plazo sin ajuste (con inclusión del ECA)*	8	1.57 (1.39-1.77)	< 0.0001	95%	< 0.00001
A mediano plazo con ajuste	8	1.38 (1.20-1.58)	< 0.0001	84%	< 0.00001
A largo plazo sin ajuste	0	ND	ND	ND	ND
A largo plazo con ajuste	3	1.76 (1.25-2.47)	0.001	96%	0.02

RR, risk ratio; IAM, infarto agudo de miocardio; ECA, estudio controlado y aleatorizado; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; ND, información no disponible por falta de datos en los estudios incluidos.

\*Los datos tomados de un estudio aleatorizado y controlado se incluyeron en análisis de sensibilidad. Este estudio solo refirió datos sin ajuste para la mortalidad por cualquier causa a corto y mediano plazo, en asociación con la diabetes.

### *Hombres*

Ningún estudio con un seguimiento de más de 5 años refirió el RR sin ajuste para la mortalidad a largo plazo para hombres con DBT y sin DBT. Sobre la base de 3 estudios de cohorte que aportaron datos para los RR con ajuste, el RR general ajustado en hombres con DBT, respecto de los varones sin esta enfermedad, fue de 1.58 (IC 95%: 1.22-2.05), con heterogeneidad amplia entre los 3 estudios (chi al cuadrado: 8.82;  $p = 0.03$ ;  $I^2 = 66\%$ ). La heterogeneidad pasó a ser moderada luego de la eliminación del estudio de Behar y col. (chi al cuadrado: 3.29;  $p = 0.19$ ;  $I^2 = 39\%$ ).

### *Mujeres*

En el análisis ajustado con los RR de 3 estudios se observó mayor riesgo de mortalidad a largo plazo en las pacientes con DBT, respecto de las mujeres sin esta enfermedad (RR: 1.76; IC 95%: 1.25 a 2.47;  $p = 0.01$ ;  $I^2 = 69\%$ ); la heterogeneidad se redujo ( $I^2 = 0$ ) luego de excluir el estudio de Behar y col.

### *Diferencias vinculadas con el sexo para la mortalidad a largo plazo en relación con la DBT*

Sobre la base de 3 estudios de cohorte y de observación, el RR ajustado fue más elevado en las mujeres, respecto de los hombres (1.76 y 1.58, respectivamente).

### *Análisis por subgrupos y tendencias temporales*

Según los resultados de 2 estudios de cohorte con seguimiento a mediano plazo, los RR generales estimados fueron similares en los estudios realizados antes o después de 2008, y semejantes respecto de los de los análisis principales. Sin embargo, en el subgrupo de estudios publicados antes de 2008, los RR generales ajustados a largo plazo fueron significativamente más elevados que los de los análisis a corto y largo plazo en los hombres, de modo que los efectos de la DBT parecen aumentar en relación con la duración del seguimiento; no obstante, esto no se observa en las mujeres.

La evolución clínica en relación con la edad (menos o más de 65 años) fue más favorable en los sujetos sin DBT. Sin embargo, los RR generales para la mortalidad por cualquier causa en relación con la DBT difirieron significativamente en los grupos de edad de los hombres (diferencia por subgrupo:  $p < 0.0001$ ) y de las mujeres ( $p = 0.004$ ).

### **Conclusión**

En el presente estudio se evaluaron los índices de mortalidad por cualquier causa relacionados con el sexo en pacientes con y sin DBT, a corto, mediano y largo plazo (más de 5 años), que presentaron IAM.

En los análisis sin ajuste, los pacientes con DBT presentaron riesgo más alto de mortalidad a corto plazo y, a mediano plazo, en comparación con los sujetos sin DBT, de ambos sexos. Sin embargo, los riesgos se atenuaron en los modelos ajustados, pero se mantuvieron elevados en hombres y mujeres en el seguimiento a corto, mediano y largo plazo. En los hombres, el riesgo de mortalidad por cualquier causa en asociación con la DBT tendió a aumentar en relación con la duración del seguimiento.

Los investigadores confirmaron que la DBT ejerce efectos sobre la mortalidad por cualquier causa luego del IAM a corto, mediano y largo plazo de manera independiente del sexo. El reconocimiento de estos factores ayudará a reducir las diferencias en la evolución clínica en asociación con la presencia de DBT.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022