

Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente

Conferencia Especial del XXXV Congreso Nacional
de la Sociedad Española de Cardiología

Kalevi Pyörälä

Department of Medicine. University of Kuopio. Kuopio. Finlandia.

El riesgo de padecer enfermedad coronaria en sujetos con diabetes de tipo 2 es de dos a cuatro veces más alto que en individuos no diabéticos de la misma edad. Alrededor del 20% de los pacientes con síndrome coronario clínico tienen diabetes, y el pronóstico de la enfermedad coronaria es mucho peor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Los ensayos evidencian que un buen control de la glucemia reduce el riesgo de infarto de miocardio en pacientes diabéticos y mejora el pronóstico en los que lo han tenido. Así mismo, indican que el efecto beneficioso del tratamiento hipertenso es tan bueno en pacientes diabéticos como en los no diabéticos, y que los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria o cualquier otra forma de enfermedad aterosclerótica deben ser tratados con fármacos hipolipemiantes (normalmente con estatinas), si sus niveles de colesterol LDL son superiores a 3,0 mmol/l (115 mg/dl). Los estudios recomiendan el uso de aspirina en pacientes diabéticos de edad media o avanzada. Se debe aconsejar a todos los pacientes diabéticos que dejen de fumar.

Palabras clave: *Diabetes. Ensayos clínicos. Enfermedad coronaria. Pronóstico. Prevención.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1553-1560)

Cardiovascular Trials in Diabetes: Past and Present. Invited Lecture of the XXXVth National Congress of the Spanish Society of Cardiology

The risk of coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes is 2-4 times higher than in non-diabetic subjects of the same age. About 20% of patients with clinically established coronary heart disease have diabetes and the prognosis is much worse in diabetic than in non-diabetic patients. Trial evidence suggests that good blood glucose control reduces the risk of myocardial infarction in diabetic patients and improves prognosis after it. Trial evidence indicates that the benefit from antihypertensive treatment is at least as good in diabetic than in non-diabetic patients, and that diabetic patients with coronary heart disease or other form of atherosclerotic vascular disease should be treated with lipid-lowering drugs (usually with statins), if their LDL cholesterol levels on diet remain > 3.0 mmol/l (115 mg/dl). Trial evidence supports the use of aspirin in middle-aged or elderly diabetic patients. All diabetic patients should be advised to stop smoking.

Key words: *Diabetes. Clinical trials. Coronary heart disease. Prognosis. Prevention.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1553-1560)

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones cardiovasculares de la diabetes incluyen: *a)* manifestaciones diversas de enfermedad vascular aterosclerótica, como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica de las extremidades; *b)* complicaciones micro-

vasculares, incluyendo nefropatía diabética y retinopatía, y *c)* miocardiopatía diabética, un trastorno del músculo cardíaco causado por la diabetes.

La prevalencia de la diabetes está aumentando en los países desarrollados debido al incremento de la esperanza de vida de la población y al aumento de la obesidad y de los hábitos de vida sedentarios. Por tanto, los cardiólogos y los médicos que trabajan en el campo de la medicina cardiovascular deben prestar una atención cada vez mayor a la diabetes como una de las principales causas de enfermedad cardiovascular. Desde el punto de vista de la medicina cardiovascular puede ser apropiado denominar a la diabetes como una enfermedad cardiovascular.

Correspondencia: Dr. K. Pyörälä.
Department of Medicine. University of Kuopio.
P.O. BOX 1627. 70211 Kuopio. Finlandia.

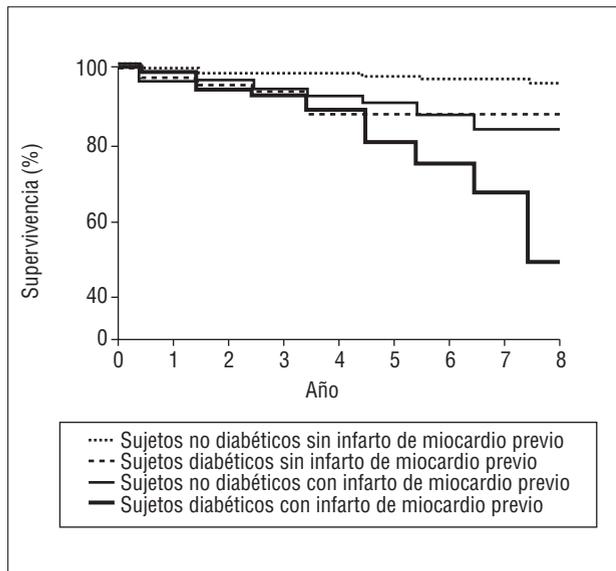


Fig. 1. Impacto de la diabetes en el riesgo de enfermedad coronaria y su pronóstico, basado en un estudio de seguimiento de 8 años llevado a cabo en Finlandia a partir de una muestra representativa de sujetos diabéticos de tipo 2 de mediana edad y de sujetos no diabéticos. Obsérvese que la curva de supervivencia de los enfermos diabéticos sin infarto de miocardio previo es similar a la de los pacientes no diabéticos que habían tenido un infarto de miocardio previo. El pronóstico de los pacientes diabéticos con infarto de miocardio previo es extremadamente malo; cerca de la mitad de ellos fallecieron durante el seguimiento.

PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES

La diabetes tiene dos formas de presentación. La diabetes de tipo 1, también denominada insulino-dependiente, suele comenzar en individuos jóvenes, aunque ocasionalmente se puede desarrollar de manera tardía, y se debe a una destrucción inmunológica de las células beta del páncreas. Cuando el control metabólico es escaso, este tipo de diabetes predispone a complicaciones microvasculares como nefropatía y retinopatía, y también a un comienzo prematuro de enfermedad vascular aterosclerótica.

La diabetes de tipo 2 o no insulino-dependiente es la forma más frecuente de diabetes (alrededor del 90% de los pacientes con diabetes tienen esta forma). Recientemente se ha propuesto evitar el nombre de no insulino-dependiente por la confusión que causa, ya que muchos pacientes diabéticos de tipo 2 necesitan a la larga tratamiento con insulina. Se manifiesta de manera característica en edades medias o avanzadas y está producida por una resistencia de los tejidos periféricos a la insulina, junto con un defecto en la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. La resistencia a la insulina se produce por la obesidad y la inactividad física, asociadas a una susceptibilidad genética; el defecto en la secreción de insulina se debe a la combinación de una susceptibilidad genética y al efecto de la edad avanzada.

Las manifestaciones clínicas de la diabetes de tipo 2 van precedidas por un período largo de tiempo durante el cual las personas susceptibles desarrollan lo que se denomina «el síndrome metabólico» o «síndrome de resistencia a la insulina», caracterizado por la concurrencia de una serie de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: dislipemia, hipertensión, obesidad de tipo central y tendencia a una tolerancia alterada a la glucosa. La tolerancia a la glucosa puede no estar alterada en las fases tempranas de su desarrollo, pero con el tiempo se puede llegar a detectar mediante un test de tolerancia a la glucosa oral, e incluso por la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre. Este largo período de incubación en el que concurren factores de riesgo cardiovascular bajo la forma de síndrome metabólico explica por qué muchos pacientes con diabetes de tipo 2 tienen una enfermedad cardiovascular manifiesta en el momento en que se diagnostica la diabetes.

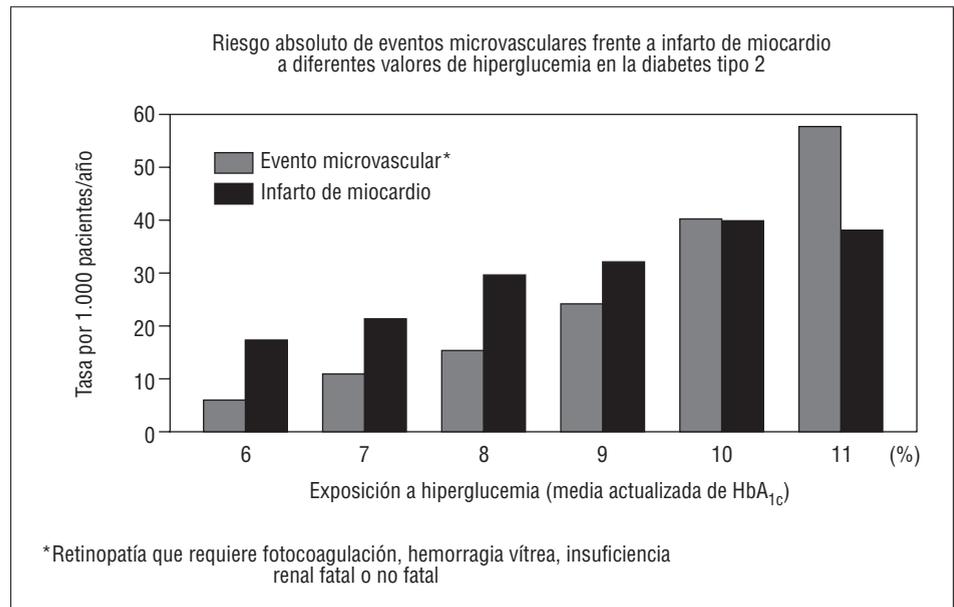
Puesto que la prevalencia de la diabetes en la población occidental es del 3-5%, aproximadamente 1,5 millones de personas en España tienen una diabetes diagnosticada (de las que el 90% es de tipo 2). Además, alrededor de medio millón de individuos tienen una diabetes de tipo 2 no diagnosticada, debido a que su presentación es insidiosa y puede pasar desapercibida durante muchos años.

El riesgo de padecer una enfermedad coronaria en sujetos con diabetes de tipo 2 es dos-cuatro veces más elevado que en individuos no diabéticos de la misma edad, y el riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica de las extremidades es aún mayor. Un aspecto importante de esta enfermedad es que las mujeres diabéticas pierden la mayor parte de su protección inherente contra la enfermedad vascular aterosclerótica. La enfermedad cardiovascular, sobre todo los síndromes coronarios, causan la muerte de casi el 70% de los enfermos diabéticos. Alrededor del 20% de los pacientes con síndrome coronario clínico tienen diabetes. Además, el pronóstico de la enfermedad coronaria es mucho peor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos¹. El impacto de la diabetes en el riesgo de la enfermedad coronaria y en su pronóstico se ilustra en la figura 1.

FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES DE TIPO 2

La hiperglucemia, la principal anomalía metabólica de la diabetes, es un factor de riesgo por sí mismo que se asocia no sólo a enfermedad microvascular, sino también a enfermedad vascular aterosclerótica, por mecanismos que incluyen la glucosilación de proteínas de la pared arterial, glucosilación de lipoproteínas, acumulación en los tejidos de los denominados productos terminales de la glucosilación, incremento

Fig. 2. Asociación de las concentraciones de hemoglobina A1c como indicador de hiperglucemia con el inicio de complicaciones microvasculares y con la incidencia de infarto de miocardio en pacientes diabéticos de tipo 2. Durante el seguimiento a largo plazo, no sólo se incrementaron las complicaciones microvasculares al aumentar los valores de hiperglucemia, sino también la incidencia de infarto de miocardio.



de los procesos oxidativos de la pared arterial y alteraciones de la trombogénesis y de la función endotelial. Otro factor de riesgo es la hipertensión, con una prevalencia mayor entre los pacientes diabéticos de tipo 2. También lo es la dislipemia, que se caracteriza por un aumento de los triglicéridos totales y de los triglicéridos ligados a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y por una disminución de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Los valores de colesterol LDL o totales en pacientes con diabetes de tipo 2 son similares a los de los individuos no diabéticos, aunque la proporción de partículas aterogénicas pequeñas y densas de LDL está aumentada entre los diabéticos. Este patrón de dislipemia, junto con la hipertensión y la obesidad de tipo central, son los hechos más característicos del síndrome metabólico. Existe también evidencia de que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada pueden estar relacionadas directamente con el aumento de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica, aunque este aspecto merece ser investigado. El tabaquismo tiene, como mínimo, el mismo efecto sobre el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares entre los pacientes diabéticos que entre los no diabéticos, por su acción protrombótica y otros posibles mecanismos.

La diabetes de tipo 2 conduce a anomalías hemostáticas, que incluyen el aumento de las concentraciones del inhibidor del activador de plasminógeno I (PAI-1), del factor von Willebrandt, del factor VII y del fibrinógeno. También es normal la microalbuminuria, que es un marcador precoz de la nefropatía diabética y posiblemente de una disfunción endotelial más generalizada y, por tanto, se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular.

Los datos de los estudios epidemiológicos prospectivos del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) en pacientes diabéticos de tipo 2 recién diagnosticados y que estaban libres de enfermedad vascular demuestran que durante el seguimiento a largo plazo no sólo se incrementaron las complicaciones microvasculares al aumentar los valores de hiperglucemia, sino también la incidencia de infarto de miocardio (fig. 2)².

En el estudio MRFIT se han incluido más de 350.000 varones de edad media de los EE.UU., de los que más de 5.000 son diabéticos, especialmente de tipo 2. Se ha hecho un seguimiento de 10 años durante los que se ha investigado la relación entre el número de cigarrillos fumados al día y la mortalidad cardiovascular. Los resultados indican que el riesgo de muerte cardiovascular aumentó paralelamente con el número de cigarrillos fumados al día, y que para cada nivel de tabaquismo el riesgo entre los pacientes diabéticos era entre tres y cuatro veces mayor que entre los individuos no diabéticos. Esta misma relación se ha encontrado para la presión arterial sistólica y para las concentraciones de colesterol, de forma que el aumento de la presión se asocia a un riesgo cardiovascular que es mucho mayor entre los diabéticos³, y para cada nivel de colesterol los individuos diabéticos se encuentran en una situación de riesgo mucho mayor que los no diabéticos⁴.

Desde el punto de vista de la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2 es importante remarcar que los factores de riesgo convencionales (colesterol, presión arterial, tabaquismo) son similares entre los diabéticos y los no diabéticos. Pero debido a que el riesgo absoluto de muerte cardiovascular o de enfermedad cardiovascular no fatal está significativa-

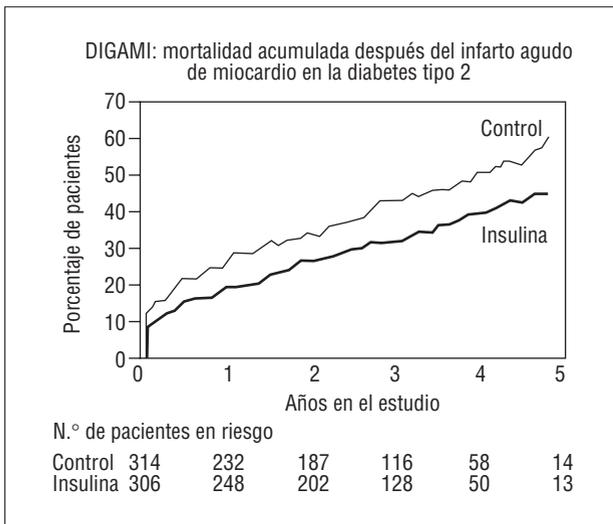


Fig. 3. Mortalidad acumulada después de un infarto agudo de miocardio en pacientes diabéticos de tipo 2, según los resultados del estudio DIGAMI. Los pacientes fueron aleatorizados durante la fase aguda del infarto de miocardio a un control intensivo de la glucosa sanguínea, mediante múltiples inyecciones diarias de insulina, o a tratamiento convencional. A partir del primer año de seguimiento el pronóstico de los pacientes que fueron tratados con insulina fue claramente mejor.

mente aumentado entre los diabéticos, el impacto de los cambios en los factores de riesgo cardiovasculares convencionales puede tener una repercusión mucho mayor entre los pacientes diabéticos.

ENSAYOS DE PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

Nos vamos a centrar en cuatro aspectos de la prevención cardiovascular: control de la glucemia, tratamiento antihipertensivo, tratamiento hipolipemiante y uso de la aspirina como agente antitrombótico. Los ensayos que resumiremos a continuación se han llevado a cabo en sujetos diabéticos de tipo 2, pero los resultados se pueden aplicar también a pacientes diabéticos de tipo 1 de edad media o avanzada.

Control de la hiperglucemia

Se han concluido cuatro ensayos que estudian el impacto del control de la hiperglucemia. El estudio UGDP fue un ensayo reducido que se completó hace más de 20 años. Proporcionó resultados equívocos en relación con la enfermedad macrovascular y planteó la cuestión de la seguridad de otros fármacos hipoglucemiantes, ya que en el grupo tratado con sulfonilurea las complicaciones cardiovasculares fueron más frecuentes que entre los que recibieron tratamiento con insulina o dieta. El estudio DIGAMI se llevó a cabo en Suecia y comparó el control estricto de la glucosa sanguínea con el tratamiento convencional.

Se describen efectos beneficiosos en el pronóstico de los pacientes diabéticos después de un infarto de miocardio (fig. 3)⁵. En el estudio DCCT, llevado a cabo en los EE.UU. entre individuos diabéticos jóvenes de tipo 1, se obtuvo un pequeño beneficio en la prevención de las complicaciones microvasculares y se sugirió algún beneficio en la prevención de la enfermedad macrovascular. El UKPDS, un amplio ensayo clínico, proporcionó resultados fuertemente sugestivos de beneficio⁶.

El objetivo del estudio UKPDS fue determinar si el control intensificado de la glucosa sanguínea con sulfonilurea o con insulina reducía el riesgo de enfermedad macrovascular o de complicaciones microvasculares en los enfermos diabéticos de tipo 2. Se recogieron datos de más de 3.800 pacientes y se hizo un seguimiento medio de 10 años. El grupo de tratamiento convencional comenzó únicamente con un control de la dieta y, con el tiempo, la proporción de pacientes de este grupo que recibió una terapia farmacológica adicional aumentó de manera significativa. A pesar de producirse un empeoramiento en el control de la diabetes, el estudio UKPDS fue capaz de mantener la diferencia entre las concentraciones de glucosa plasmáticas y de hemoglobina A1c entre los dos grupos a lo largo de todo el ensayo. La media de la diferencia en las concentraciones de hemoglobina A1c fue del 0,9%.

El tratamiento intensivo resultó en una disminución del 25% en las complicaciones microvasculares ($p = 0,0099$), del 11% en cualquier complicación relacionada con la diabetes ($p = 0,029$) y del 16% en la incidencia de infarto de miocardio (que estuvo cerca de la significación estadística). Esta reducción de la incidencia de infarto de miocardio se correlaciona con las observaciones epidemiológicas en las que se comparan dos grupos con una diferencia de hemoglobina A1c de 0,9%. Es importante señalar que el estudio UKPDS también comparó dos tratamientos distintos: uno basado en la insulina y el otro basado en la sulfonilurea. Los resultados beneficiosos fueron similares en los dos grupos y han servido para disipar los temores de que la sulfonilurea pudiera ser perjudicial. El UKPDS también llevó a cabo un reducido estudio en el que comparaba la metformina con el tratamiento convencional. Con la metformina también se obtuvieron resultados beneficiosos.

En resumen, los resultados del estudio UKPDS demuestran que un buen control de la glucemia es importante en la prevención de las complicaciones microvasculares, y sugieren que puede ser beneficioso en la prevención de las complicaciones macrovasculares de la diabetes de tipo 2, especialmente del infarto de miocardio. El estudio DIGAMI sugiere, además, que un buen control de la glucosa sanguínea mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos después de un infarto de miocardio.

Tratamiento antihipertensivo

Muchos de los amplios ensayos en los que se estudia el efecto del tratamiento antihipertensivo incluyen un gran número de pacientes diabéticos, especialmente de tipo 2. Los primeros estudios se basaron en el uso de diuréticos, después se pasó a los bloqueadores beta y más recientemente se han utilizado los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los canales de calcio. En los estudios Hypertension Detection and Follow-up Program (HDPF) y Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) se obtuvo una reducción de alrededor del 35% en las complicaciones cardiovasculares mayores, incluyendo accidentes cerebrovasculares y enfermedad coronaria. Los resultados fueron tan beneficiosos entre diabéticos como entre no diabéticos. En el Captopril Prevention Project (CAPP) se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de infartos de miocardio entre los diabéticos pero no entre los no diabéticos. No se observó ningún efecto sobre los accidentes cerebrovasculares en ninguno de los dos grupos⁷. El Hypertension Optimal Treatment (HOT) fue diseñado para establecer la presión diastólica óptima (90, 85 o 80 mmHg) en relación con la prevención de los eventos cardiovasculares. La terapia básica consistía en un bloqueador de los canales de calcio, el felodipino, a la que se añadían otros fármacos de acuerdo con un régimen de 5 etapas. Hubo diferencias en la presión arterial entre los grupos, pero esto no produjo diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares entre los no diabéticos. Sin embargo, entre los individuos diabéticos se produjo un claro descenso de las complicaciones cardiovasculares a medida que se alcanzaban valores de presión arterial diastólica más bajos. La diferencia entre los grupos que tenían 90 y 80 mmHg fue del 50%⁸. En el Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur) se compararon los efectos del nitrendipino (con la posible adición de enalapril y placebo) con el placebo, en pacientes ancianos con hipertensión sistólica. El estudio incluyó a casi 500 pacientes diabéticos y alrededor de 4.200 no diabéticos. La mortalidad de cualquier causa y la de causa cardiovascular, y todos los eventos cardiovasculares, incluyendo los no fatales, se redujeron significativamente entre los pacientes diabéticos, pero sólo los eventos cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares se redujeron entre los no diabéticos. El efecto de la disminución de la presión arterial fue también mayor entre los diabéticos⁹.

Existen 4 ensayos que han examinado el efecto de diferentes tratamientos antihipertensivos en poblaciones constituidas de manera exclusiva por individuos diabéticos de tipo 2. Tres de ellos son ensayos relativamente reducidos (FACET, ABCD y MIDAS) y se han comparado los bloqueadores de los canales de calcio con los IECA o los diuréticos. El estudio UKPDS que

TABLA 1. Efecto del control intensivo de la presión arterial frente a tratamiento convencional sobre las complicaciones microvasculares y enfermedad macrovascular según datos del estudio UKPDS

UKPDS: efecto del control intensivo de la presión arterial	Porcentaje	p
Cualquier evento relacionado con la diabetes	24	0,0046
Muertes relacionadas con la diabetes	32	0,019
Accidentes cerebrovasculares	44	0,013
Enfermedad microvascular	37	0,0092
Progresión de la retinopatía	34	0,0038

La diferencia de presión alcanzada entre el tratamiento intensivo y el convencional fue de 10 mmHg para la presión sistólica y de 5 mmHg para la diastólica. El efecto beneficioso del tratamiento intensivo fue estadísticamente significativo para todas las variables que se exponen en la tabla.

hemos mencionado con anterioridad, ha comparado el efecto de la reducción intensiva de la presión arterial con los tratamientos convencionales. Los resultados de los tres primeros estudios han sido decepcionantes porque la incidencia de complicaciones fue mayor en los pacientes diabéticos que recibieron fármacos bloqueadores de los canales de calcio que la de aquellos que fueron tratados con IECA o con diuréticos. Estos resultados contrastan con los del estudio Syst-Eur. Una posible explicación de esta discrepancia puede ser que el tratamiento con los inhibidores de la ECA sea mejor que con antagonistas del calcio, aunque no se excluye la posibilidad de que diferentes tipos de bloqueadores de los canales de calcio puedan tener un efecto mayor. Este aspecto merece ser investigado.

El estudio de hipertensión UKPDS comparó el tratamiento antihipertensivo intensivo frente al tratamiento convencional. El tratamiento intensivo se llevó a cabo con dos regímenes diferentes: uno basado en el IECA captopril, y el otro en el bloqueador beta atenolol. Con el tratamiento intensivo se pretendía alcanzar una presión sistólica por debajo de 140 mmHg y diastólica por debajo de 85 mmHg. Los beneficios obtenidos no fueron diferentes entre el grupo que recibió captopril y el que recibió atenolol, lo que demuestra que la reducción de la presión arterial y el valor de presión arterial que se alcanzó fueron factores más importantes que el fármaco utilizado. Los resultados de este estudio se resumen en la tabla 1.

Considerando el conjunto de los resultados que se han obtenido en los diferentes ensayos antihipertensivos se puede concluir que la reducción de la presión arterial es beneficiosa entre los pacientes diabéticos. Debido a que el riesgo absoluto de complicaciones cardiovasculares en individuos hipertensos con diabetes es mucho mayor que en los que no tienen diabetes, el beneficio absoluto también es mayor entre los diabéticos. Además, los estudios HOT y UKPDS demuestran que los valores de presión arterial que se deben al-

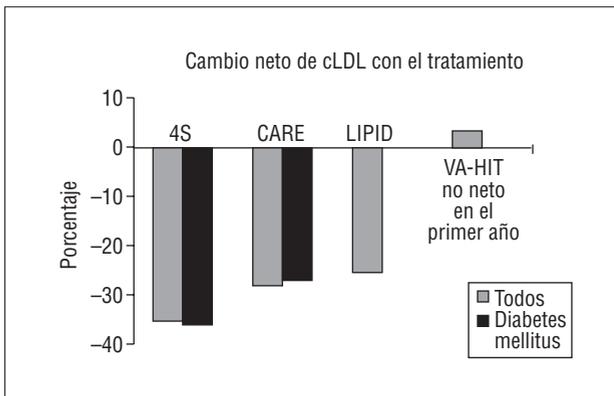


Fig. 4. Cambios en las concentraciones de colesterol ligados a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en 4 ensayos de prevención secundaria que han investigado el efecto de las estatinas (4S, CARE y LIPID) y del gemfibrozil (VA-HIT). Las columnas azules representan los cambios netos producidos por el tratamiento frente al grupo placebo en todos los pacientes, y las columnas verdes los cambios en pacientes diabéticos. La reducción del cLDL fue mayor en el estudio 4S que en CARE, probablemente debido a que en el primero se utilizó una corrección de la dosis de simvastatina de acuerdo con la respuesta durante el primer mes, mientras que en CARE y LIPID se empleó una dosis fija de pravastatina de 40 mg/día. Es interesante señalar que en el estudio VA-HIT, el gemfibrozil no produjo disminución (más bien un ligero aumento) del cLDL.

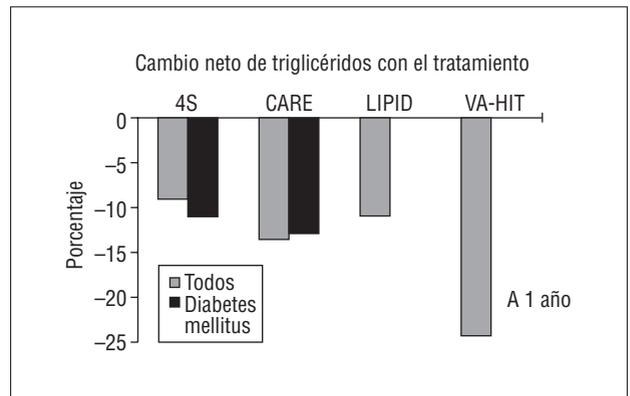


Fig. 6. Cambios en las concentraciones de triglicéridos en los estudios 4S, CARE, LIPID y VA-HIT. Las columnas azules representan los cambios netos producidos por el tratamiento frente a placebo en todos los pacientes, y las columnas verdes los cambios en pacientes diabéticos. Como era de esperar, el gemfibrozil produjo la reducción más marcada, mientras que en los estudios 4S, CARE y LIPID la disminución de triglicéridos no fue mayor del 10%.

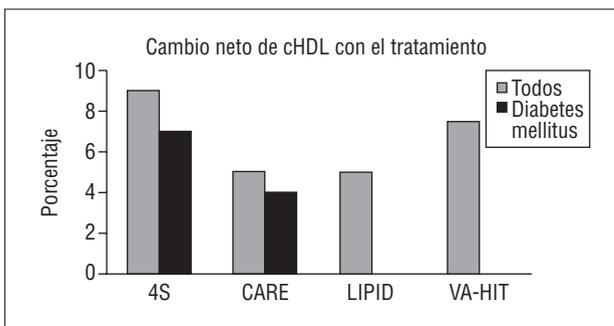


Fig. 5. Cambios en las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en los ensayos 4S, CARE, LIPID y VA-HIT. Las columnas azules representan los cambios netos producidos por el tratamiento frente a placebo en todos los pacientes, y las columnas verdes los cambios en pacientes diabéticos. Obsérvese que la simvastatina (a dosis de 20-40 mg/día) empleada en el estudio 4S produjo el mismo incremento de cHDL que el gemfibrozil del estudio VA-HIT. En los estudios CARE y LIPID el incremento de colesterol HDL fue ligeramente menor.

canzar tienen que ser más bajos entre los pacientes con diabetes.

Control de la dislipemia

Los ensayos diseñados específicamente para investigar el efecto del tratamiento hipolipemiente sobre el riesgo de enfermedad coronaria u otras formas de enfermedad aterosclerótica en los individuos diabéticos todavía no se han completado, aunque se dispone ya de información relevante.

Existen 3 ensayos de prevención secundaria que incluyen pacientes diabéticos y que examinan el efecto de las estatinas (simvastatina o pravastatina): 4S, CARE y LIPID, y uno que examina el efecto de un fibrato (gemfibrozil): VA-HIT. Todos los pacientes del estudio CARE habían tenido un infarto de miocardio, mientras que en los estudios 4S y LIPID se incluyeron pacientes sólo con angina de pecho. Los pacientes del estudio VA-HIT tenían enfermedad coronaria clínicamente establecida. La proporción de pacientes diabéticos que participa en estos ensayos es, salvo en el caso del VA-HIT, mucho menor de la esperada. Esto es debido a los criterios de exclusión del perfil lipídico y también a los criterios de exclusión cardiológicos. Los pacientes del estudio 4S son claramente hipocolesterolemicos, con un punto de corte en la concentración de triglicéridos de 2,5 mmol/l (este valor fue algo más alto en los pacientes de CARE y LIPID). El estudio VA-HIT estaba dirigido a un grupo específico de pacientes: aquellos con enfermedad coronaria con valores de cHDL bajos y de cLDL normales. En las figuras 4 a 6 se exponen los resultados del efecto que ha tenido el tratamiento sobre las concentraciones de cLDL, cHDL y triglicéridos en estos 4 ensayos. En la tabla 2 se expone el efecto del tratamiento hipolipemiente sobre la reducción del riesgo relativo en estos 4 ensayos de prevención secundaria.

La información disponible de los subgrupos de pacientes diabéticos incluidos en los ensayos de prevención primaria sobre el efecto del tratamiento hipolipemiente es muy limitada, debido a que hay un número muy reducido. A pesar de esto, en el Helsinki Heart Study se demuestra que hay una reducción (que no llega a ser significativa) en la incidencia de enfermedad cardiovascular entre los pacientes diabéticos que recibieron gemfibrozil¹⁰. De manera parecida, el estudio

TABLA 2. Resumen de los resultados de los ensayos de prevención secundaria sobre la reducción del riesgo relativo obtenidos con tratamiento hipolipemiente

Estudio	Ensayos de prevención secundaria: reducción del riesgo (%) con tratamientos hipolipemiantes					
	Mortalidad total		Eventos cardiovasculares mayores		Accidentes cerebrovasculares	
	Todos	Diabetes	Todos	Diabetes	Todos	Diabetes
4S	30***	43	34***	55**	28*	62
Care	9	NR	24**	25*	31*	NR
Lipid	22***	NR	24***	19	19*	NR
VA-HIT	11	NR	22**	NR	25	NR

*p ≤ 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, NR = no descriptos. Obsérvese que en el estudio 4S, la mortalidad total, los eventos coronarios mayores (muerte o infarto de miocardio no fatal) y los accidentes cerebrovasculares disminuyeron en todos los pacientes, pero esta disminución fue mucho más acusada entre los pacientes diabéticos.

AFCAPS/TexCAPS demuestra una clara reducción en la incidencia de enfermedad coronaria entre los pacientes diabéticos tratados con lovastatina¹¹.

Debido a que el riesgo absoluto de enfermedad vascular aterosclerótica es mayor en pacientes diabéticos, incluso cuando no presentan enfermedad vascular clínica, se ha planteado la necesidad de extrapolar los resultados que se han obtenido entre pacientes no diabéticos en los ensayos de prevención primaria y secundaria sobre el tratamiento hipolipemiente, para así reducir su riesgo. Sin embargo, todavía prevalece la opinión de que deben existir ensayos diseñados específicamente para pacientes diabéticos, muchos de los cuales se están llevando a cabo en la actualidad. Estos estudios se completarán entre los años 2002 y 2006, y entre todos incluirán unos 20.000 pacientes. Se espera que sus resultados sirvan para determinar el efecto beneficioso de la terapia hipolipemiente en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares entre los pacientes diabéticos.

En resumen, los resultados de los análisis de los subgrupos de todos estos ensayos sugieren que la disminución del cLDL con estatinas mejora el pronóstico de la enfermedad coronaria entre los pacientes diabéticos. Además, los resultados preliminares del estudio VA-HIT indican que el tratamiento de la dislipemia con gemfibrozil mejora el pronóstico entre pacientes diabéticos con concentraciones bajas de cHDL pero valores normales de cLDL. El beneficio clínico absoluto alcanzado con el tratamiento hipolipemiente es mayor entre los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria que entre los no diabéticos, ya que su riesgo absoluto es más elevado. Debido al bajo número de pacientes diabéticos incluidos en los ensayos de prevención primaria, no disponemos de suficiente información por el momento para saber cuál es el beneficio

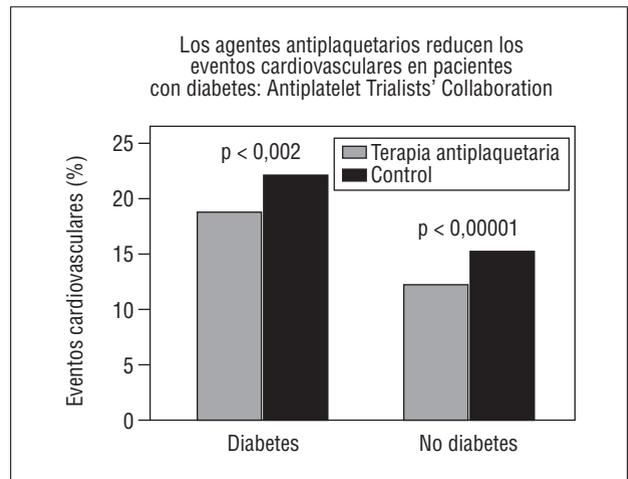


Fig. 7. Resultados del tratamiento antiplaquetario en pacientes diabéticos y no diabéticos. En ambos grupos se observa un efecto beneficioso, estadísticamente significativo, en los pacientes tratados con agentes antiplaquetarios.

del tratamiento de la dislipemia entre pacientes diabéticos que no han desarrollado todavía enfermedad vascular.

Tratamiento con aspirina

Existen varios ensayos que investigan el efecto de la aspirina entre pacientes diabéticos. El estudio Antiplatelet Trialists incluye datos de 4.500 diabéticos con resultados beneficiosos (fig. 7)¹². Lo mismo ocurre con los estudios End Stage Diabetic Retinopathy Study (más de 3.700 pacientes con diabetes tipo 1 o 2) y Physicians Health Study. Además, se demuestra que en pacientes con retinopatía la aspirina no aumenta el riesgo de hemorragias vítreas.

En conjunto, los datos de estos estudios proporcionan evidencias de que el uso de aspirina en pacientes diabéticos de edad media o avanzada está recomendado, incluso en ausencia de enfermedad aterosclerótica clínicamente manifiesta, por el alto riesgo de estos enfermos de desarrollar complicaciones aterotrombóticas.

CONCLUSIONES

Todos estos estudios clínicos que se están llevando a cabo, y los que ya han concluido, aportan evidencias importantes en relación con el control de la hiperglucemia, la hipertensión, la dislipemia y sobre los efectos beneficiosos del uso de aspirina entre pacientes diabéticos, que permitirán mejorar el manejo de estos enfermos y disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. En relación con la glucosa, se puede afirmar que el control de sus concentraciones sanguíneas previene o retrasa la aparición de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos. Además, existen evidencias que sugieren que también se reduce

el riesgo de infarto de miocardio y se mejora el pronóstico en pacientes que lo han tenido. El tratamiento farmacológico para controlar la hipertensión tiene como mínimo los mismos beneficios (aunque probablemente incluso tenga más) entre pacientes diabéticos que entre no diabéticos. La presión arterial en los pacientes diabéticos debería estar por debajo de 130 mmHg (la sistólica) y 85 mmHg (la diastólica). Estos valores deben ser aún menores cuando exista nefropatía. Entre los pacientes diabéticos con hipertensión sistólica, de edad avanzada y con diabetes de tipo 2, el primer objetivo es alcanzar una presión sistólica por debajo de 160 mmHg, y si esto se tolera bien, llegar hasta 140 mmHg. En relación con la hiperlipemia, la dieta debería ser siempre el tratamiento básico, tanto entre diabéticos como entre no diabéticos, por tener efectos que van más allá del cLDL (p. ej., efectos sobre la trombogénesis). Sin embargo, las evidencias que aportan los ensayos indican que los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria u otras formas de enfermedad vascular aterosclerótica deberían ser tratados con fármacos hipolipemiantes (normalmente con estatinas porque son los fármacos de los que disponemos de evidencias más convincentes), siempre que las concentraciones de cLDL estén por encima de 3 mmol/l (115 mg/dl). Todavía no tenemos información definitiva sobre el beneficio que supone disminuir los lípidos sanguíneos en la prevención primaria, pero podemos afirmar que en pacientes diabéticos con un perfil de riesgo adverso, el uso de fármacos hipolipemiantes está claramente indicado. En cuanto a la aspirina, las evidencias que aportan los ensayos aconsejan su uso entre pacientes diabéticos de edad media o avanzada para la prevención de complicaciones cardiovasculares, incluso en ausencia de enfermedad vascular aterosclerótica clínicamente manifiesta. Por último, existe una evidencia definitiva de los beneficios que supone dejar de fumar. Todos los pacientes diabéticos deberían ser aconsejados en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetics subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
2. Turner RC, Millus H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Br Med J* 1998; 316: 823-828.
3. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
4. Stamler J, Stamler R, Brown WV, Gotto AM, Greenland P, Grundy S et al. Serum cholesterol Doing the right thing. *Circulation* 1993; 88: 1954-1960.
5. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI Study Group. *Br Med J* 1997; 314: 1512-1515.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
7. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
9. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
10. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820-825.
11. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and woman with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
12. Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.