

## CRIBADO Y TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES MACROVASCULARES

- Pregunta 19.** ¿Es el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos equiparable al de los que han sufrido un infarto agudo de miocardio?
- Pregunta 20.** ¿Qué tabla de riesgo se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 21.** ¿Cuál es el método para realizar el cribado de cardiopatía isquémica? ¿Está justificado el cribado de cardiopatía isquémica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 22.** ¿Deben tratarse con ácido acetilsalicílico las personas con diabetes?
- Pregunta 23.** ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en pacientes con diabetes e hipertensión arterial? ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en los pacientes con nefropatía diabética?
- Pregunta 24.** ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en pacientes con diabetes e hipertensión arterial?
- Pregunta 25.** ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en los pacientes con nefropatía diabética?
- Pregunta 26.** ¿El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en la diabetes?
- Pregunta 27.** ¿Cuándo está indicado el tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes?

## PREGUNTA 19

### ¿Es el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos equiparable al de los que han sufrido un infarto agudo de miocardio?

José Manuel Millaruelo

La atención al riesgo cardiovascular (RCV) constituye un aspecto clínico importante, ya que en función de este adoptaremos decisiones terapéuticas o intensificaremos tratamientos (hipolipemiantes, antihipertensivos y antiagregantes). Hay opiniones diversas según consideremos que el RCV de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 es equivalente al de los pacientes no diabéticos que han tenido ya un evento cardiovascular, en cuyo caso son todos tributarios de prevención secundaria, o creamos que deben utilizarse tablas de estimación de RCV y valorarlos, según el valor de este, con criterios de prevención primaria.

Existen dos estudios clave que avalan dichas opiniones encontradas. Haffner et al.<sup>1</sup> justificaron una equivalencia de riesgos y Evans et al.<sup>2</sup> demostraron un riesgo menor en los pacientes diabéticos. Con posterioridad, otros autores han avalado de modo prácticamente unánime las tesis de Evans et al. Muchos de ellos se resumen en el metaanálisis de Bulugahapitiya et al.<sup>3</sup>, en el que se incluyeron 45 108 pacientes con un seguimiento medio de 13,4 años, cuyos principales resultados muestran que los pacientes diabéticos sin infarto de miocardio (IM) previo tienen un riesgo un 43 % menor de desarrollar eventos coronarios en comparación con los pacientes no diabéticos con IM previo (*odds ratio* [OR] = 0,56; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,53-0,60). Aunque en este metaanálisis no se realizó un análisis de los datos según el sexo, debemos señalar los datos aportados por el estudio de Hu et al.<sup>4</sup> a este respecto, los cuales mostraron que en hombres la *hazard ratio* (HR) para mortalidad coronaria fue de 2,1, 4 y 6,4 en asociación con DM, IM previo o ambos, respectivamente, y, en el caso de las mujeres, los valores fueron de 4,9, 2,5 y 9,4, respectivamente. Se concluye que, en la mujer, la asociación de DM y la asociación combinada de DM e IM previo con la mortalidad coronaria son más potentes que la observada en los hombres, mientras que en estos se muestra una mayor fuerza en la asociación con

IM previo. A pesar de que los hombres manifiestan un riesgo de mortalidad cardiovascular y mortalidad total marcadamente superior al las mujeres, en los sujetos diabéticos las tasas de mortalidad total no difieren notablemente entre sexos.

Posteriormente, y de forma consecuente con estos resultados, el metaanálisis de Lee et al.<sup>5</sup> señala nuevamente el menor riesgo de eventos coronarios y de mortalidad cardiovascular entre los hombres diabéticos sin evento coronario previo en comparación con los no diabéticos con antecedente de IM; no obstante, ambos grupos muestran similares tasas de mortalidad total. En contraste, señalan que las mujeres diabéticas probablemente presentan un mayor riesgo de evento coronario, mortalidad cardiovascular y posiblemente de mortalidad total.

El estudio de Hu et al.<sup>6</sup> analizó el efecto de la duración de la DM y, considerando 15 años de evolución como punto de corte, encontró un mayor riesgo de mortalidad en mujeres con DM de larga evolución que con IM previo. En el caso de los varones y las mujeres con DM de corta duración, los resultados eran similares. Esta cifra de 15 años no ha podido precisarse con exactitud en otros estudios<sup>7</sup>; lo que sí ha podido establecerse es una relación directa y positiva entre el nivel de riesgo de muerte por enfermedad coronaria y la duración de la enfermedad; se estima una HR de 1,86 (IC del 95 %: 1,17-2,93) por cada década de presencia de la enfermedad<sup>8</sup>.

En nuestro entorno, y con resultados compatibles con estudios previos, el estudio REGICOR-GEDAPS<sup>9</sup> muestra que el paciente con DM tipo 2 tiene un menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en comparación con el paciente no diabético que ya ha padecido un IM (HR: 0,43). En los hombres, las HR para enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular fueron de 0,54 y 0,28, respectivamente. En las mujeres, aún fue más evidente, con una HR de 0,26 y 0,16, respectivamente. En este mismo estudio, se

ha observado un mayor riesgo coronario entre los pacientes diabéticos que llevan más de ocho años de evolución, los que tienen una hemoglobina glucosilada > 7 % y los que utilizan insulina, pero siempre con riesgos significativamente menores que los de los pacientes infartados previamente.

Con estos trabajos básicos, en los últimos años se ha consolidado la demostración de las diferencias de riesgo entre el paciente diabético y el que ha padecido un episodio coronario. A ello ha ayudado la corriente actual que aboga por la individualización del tratamiento del paciente y, por ende, del riesgo coronario. En contraposición, las nuevas guías de tratamiento de la dislipemia tienden otra vez a igualarlos en el riesgo, aunque parece que su seguimiento es escaso en Europa. Así, un editorial de *Diabetes Care*<sup>10</sup> postula la diferencia en los riesgos, aun aceptando el debate que surge periódicamente por el uso del ácido acetilsalicílico en este caso concreto.

Una reciente revisión de 2013 propone que el manejo sea en consonancia con el RCV absoluto del paciente<sup>11</sup>. En ese mismo año, Saely et al., en una completísima revisión, exponen los motivos de las

antiguas discrepancias y realizan un completo repaso del tratamiento farmacológico recomendado para los distintos factores de RCV<sup>12</sup>.

Pero más allá de los ensayos clínicos, interesa conocer cómo se desarrollan las cosas en el mundo real. Un trabajo australiano elaborado con población del registro REACH (población con numerosos factores de RCV, aunque de ellos solo un 30 % eran diabéticos) sostiene el mayor RCV de los pacientes que habían padecido un evento cardiovascular, si bien este dependía del número de localizaciones vasculares afectadas<sup>13</sup>. Un póster presentado en el congreso de la American Heart Association (AHA) 2014 coincide en sus conclusiones<sup>14</sup>. Aspectos destacables de estos estudios son el mayor énfasis en la relación del RCV y los años de evolución de la enfermedad y la edad al diagnóstico de esta, lo que enfatiza la idea ya expresada por Hu et al. en 2004<sup>15,16</sup>. En nuestro medio, se llega a la misma conclusión en el trabajo de Gimeno et al.<sup>17</sup>.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

**Tabla 1** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Los pacientes diabéticos tienen un RCV inferior al de los pacientes no diabéticos que han presentado un evento coronario
1+	Las mujeres diabéticas presentan mayor riesgo de mortalidad coronaria en comparación con los hombres, aunque el riesgo de mortalidad cardiovascular y total es similar en ambos sexos
2++	El RCV de las personas diabéticas con unos 10 a 15 años de evolución aproximadamente puede equipararse al de los que han padecido un evento coronario
Grado de recomendación	Recomendación
B	En general, no debe tratarse a la población con diabetes mellitus tipo 2 con los mismos objetivos que para los pacientes que han experimentado un evento coronario (prevención secundaria)
✓	En pacientes diabéticos con más de 10-15 años de evolución, y especialmente en mujeres, debemos considerar su RCV equiparable al de un paciente en prevención secundaria
RCV: riesgo cardiovascular.	

### BIBLIOGRAFÍA

- Haffner S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- Evans J, Wang J, Morris A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-43.
- Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
- Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total

- mortality among diabetic and nondiabetic individuals with and without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48:856-61.
5. Lee L, Joseph L, Colosito A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012;38:420-7.
  6. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease mortality in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23.
  7. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:954-60.
  8. Fox C, Sullivan L, D'Agostino R, Wilson P. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-8.
  9. Cano F, Baena-Díez M, Franch J, Vila J, Tello, S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to non diabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
  10. Boyko E, Meigs J. Does diabetes always confer coronary heart disease risk equivalent to a prior myocardial infarction? Implications for prevention. *Diabetes Care* 2011;34:782-4.
  11. Kuusisto J, Laakso M. Update on type 2 diabetes as a cardiovascular disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:331-6.
  12. Saely Ch, Drexel H. Is type 2 diabetes really a coronary heart disease risk equivalent? *Vascul Pharmacol* 2013;59:11-8.
  13. Reid Ch, Ademi Z, Nelson M. Outcomes from the REACH Registry for Australian general practice patients with or at high risk of atherothrombosis. *MJA* 2012;196:193-7.
  14. Cavender M, Steg P, Smith S, Eagle K, Ohman E, Goto S, et al. Cardiovascular event rates in patients with diabetes: insights from the international REACH registry. *JACC* 2014;12:A1340.
  15. Wannamethee G, Shaper G, Whincup P, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-10.
  16. Idris I. Diabetes and cardiovascular risk equivalency: do age at diagnosis and disease duration affect risk stratification? *Arch Intern Med* 2011;171:410-1.
  17. Gimeno J, Blasco Y, Campos B, Molinero E, Lou L. Riesgo de morbimortalidad cardiovascular según el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2. *Clin Invest Arterioscl* 2014;26:122-30.

## PREGUNTA 20

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

José Juan Alemán Sánchez

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

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

### BIBLIOGRAFÍA

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

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

## PREGUNTA 21

¿Cuál es el método para realizar el cribado de cardiopatía isquémica? ¿Está justificado el cribado de cardiopatía isquémica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

José Luis Torres Baile

La diabetes mellitus (DM) provoca un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular que frecuentemente se asocian a la DM como la dislipemia o la hipertensión arterial<sup>1</sup>. Este riesgo aumenta con los años de duración de la DM; se ha observado que a partir de los 12 años podría equipararse el riesgo al de las personas que han tenido una enfermedad coronaria previa<sup>2</sup>. Además, la prevalencia de cardiopatía isquémica (CI) asintomática o silente es mayor en los pacientes diabéticos que en la población general, y varía entre un 11 y un 60 % según estudios. Estos motivos avalan los estudios dirigidos a valorar la pertinencia de hacer un cribado de CI en pacientes diabéticos asintomáticos.

### ¿CUÁL ES EL MÉTODO PARA REALIZAR EL CRIBADO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA?

Se han utilizado diferentes pruebas diagnósticas para efectuar el cribado de CI, solas o combinadas. Cada una tiene sus ventajas e inconvenientes. Comentaremos las más referenciadas en las guías clínicas o las más utilizadas en los estudios clínicos para el cribado de la CI en los últimos años:

- **Electrocardiografía de estrés.** Tiene una sensibilidad del 40-50 % y una especificidad del 85-90 %. Debido a su baja sensibilidad, a que el paciente debe poder realizar el ejercicio requerido y a que determinadas alteraciones en el electrocardiograma de base dificultan la interpretación de los resultados, no se recomienda como prueba para cribado.

- **Tomografía computarizada mediante haz de electrones.** Se utiliza para detectar la presencia de calcificaciones y arteriosclerosis en la arteria coronaria. Esta prueba no predice si hay estenosis significativa de la arteria coronaria y, además, tener calcificaciones no quiere decir que vaya a producirse una isquemia miocárdica<sup>3,4</sup>.
- **Ecocardiografía de estrés.** Aporta una sensibilidad del 73-92 % y una especificidad del 80-95 %. La sensibilidad es mayor cuando el estrés es inducido por el ejercicio que cuando es inducido por fármacos.
- **Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con prueba de estrés.** Presenta una sensibilidad del 73-92 % y una especificidad del 63-87 %. En varios ensayos clínicos se utiliza combinada con la gammagrafía de perfusión miocárdica (rMPI) con prueba de estrés. En este caso aporta una sensibilidad y especificidad del 86 y del 56 %, respectivamente, para una estenosis del 50 % o más, y del 90 y del 50 %, respectivamente, cuando la estenosis es del 70 %.
- **Angiografía coronaria con tomografía computarizada.** Aunque la angiografía coronaria es la prueba patrón de oro para ver el árbol coronario, no se recomienda para el cribado de CI, ya que la estenosis coronaria detectada no se correlaciona con la aparición de síntomas de isquemia inducidos por estrés<sup>5</sup>. Tiene una sensibilidad del 95-99 % y una especificidad del 64-83 %.

### Grado de recomendación

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Grados de recomendación

Grado de recomendación	Recomendación
D	En caso de realizar el cribado se utilizarían las técnicas de imagen funcionales no invasivas: ecocardiografía de estrés o tomografía computarizada por emisión de fotón único sola o en combinación



## ¿ESTÁ JUSTIFICADO EL CRIBADO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Para responder a esta pregunta debemos basarnos principalmente en ensayos clínicos que demuestren el beneficio del cribado y aporten una mejoría en cuanto a reducción de eventos cardíacos en pacientes diabéticos asintomáticos:

- **Estudio DIAD<sup>6</sup>.** Realizado entre los años 2000 y 2007 en Estados Unidos, se trata de un ensayo aleatorizado y controlado en el que se evaluó la utilidad del cribado de enfermedad coronaria en pacientes con DM tipo 2 mediante rMPI con prueba de estrés. En él se incluyó a 1123 pacientes diabéticos de entre 50 y 75 años, con inicio de la DM a partir de los 30 años, en los que no habían pruebas clínicas ni electrocardiográficas de enfermedad coronaria. Se aleatorizaron para la realización de la prueba de cribado o no. Los pacientes fueron seguidos durante un período de 4,8 años y el objetivo primario fue la mortalidad de causa cardíaca o el infarto agudo de miocardio. La tasa de infarto agudo de miocardio y mortalidad cardíaca fue similar para ambos grupos: *hazard ratio* (HR): 0,88 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,44-1,88;  $p = 0,73$ ). Más de la mitad de los eventos ocurrieron en los pacientes que presentaron una prueba sin alteraciones. La tasa de revascularizaciones también fue similar: HR: 0,71 (IC del 95 %: 0,45-1,1;  $p = 0,14$ ). En posteriores análisis se evaluaron los eventos clínicos después de un seguimiento tras el ensayo de 4,8 años a los pacientes que se habían clasificado como de riesgo cardiovascular medio-alto. Los eventos cardíacos en el grupo sometido a cribado y en el grupo control del ensayo clínico fueron similares a los cinco años de seguimiento (el 2,5-4,8 % frente al 3,1-3,7 %). Un análisis *post hoc* sugería que, como la mayoría de los pacientes del estudio DIAD fueron tratados intensivamente con estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ácido acetilsalicílico, se mejoró el riesgo de padecer un evento cardíaco<sup>78</sup>.
- **Estudio DYNAMIT<sup>9</sup>.** Realizado en Francia entre los años 2000 y 2005, se trata de un ensayo aleatorizado y controlado en el que se incluyó a 631 pacientes diabéticos con una edad de  $63,9 \pm 5,1$  años y con al menos otros dos factores de riesgo cardiovascular. Se evaluó la utilidad del cribado de enfermedad coronaria en pacientes con DM tipo 2 mediante SPECT-rMPI. El objetivo principal fue una combinación de eventos: muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o insuficiencia cardíaca que requiriera una intervención urgente. El seguimiento medio fue de 3,5 años. Se detuvo prematuramente por las dificultades en el reclutamiento y porque los eventos fueron menores de lo esperado. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a la variable principal (HR: 1 [IC del 95 %: 0,59-1,71]).
- **Estudio FACTOR-64<sup>10</sup>.** Realizado entre los años 2007 y 2013 en Estados Unidos, es un ensayo clí-

nico aleatorizado y controlado en el que se incluyó a 900 pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 asintomáticos y con una duración mínima de la DM de 3 a 5 años. Se aleatorizaron para la realización de una angiografía coronaria con tomografía computarizada o para seguir el tratamiento estándar según las guías clínicas locales. Los pacientes sometidos a la prueba en los que se objetivaron alteraciones en las arterias coronarias recibieron tratamiento médico intensivo de todos los factores de riesgo cardiovascular. A un pequeño porcentaje con estenosis grave o multivazo se le practicó una revascularización. El objetivo principal fue una combinación de eventos: muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal o angina inestable que precisa hospitalización. El seguimiento medio fue de cuatro años. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a la variable principal (HR: 0,80 [IC del 95 %: 0,49-1,32;  $p = 0,38$ ]).

- **Estudio BARDOT<sup>11</sup>.** Realizado entre 2004 y 2010 en Suiza y Alemania, es un ensayo clínico que incluyó a 400 pacientes con DM tipo 2 asintomáticos y con alto riesgo coronario. Se hizo una evaluación clínica y una prueba de SPECT-rMPI al inicio del estudio y a los dos años. Los pacientes con la prueba normal fueron sometidos a un tratamiento estándar y los que tuvieron un resultado anormal recibieron tratamiento intensivo médico o combinado de tratamiento médico más revascularización coronaria. Se evaluó si hubo diferencias entre los dos tipos de tratamiento. El objetivo principal era una combinación de eventos cardíacos mayores o empeoramiento de la prueba SPECT-rMPI a los dos años de seguimiento. Encontraron una prueba anormal en 87 pacientes (un 22 % del total) y se aleatorizaron para tratamiento médico o tratamiento médico más revascularización coronaria. No hubo una diferencia significativa de eventos entre los dos grupos a los dos años de seguimiento.

Actualmente, la American Diabetes Association (ADA), en sus recomendaciones para el tratamiento de la DM del año 2015, no aconseja el cribado de forma rutinaria de la CI en pacientes diabéticos asintomáticos, ya que no mejora los resultados si los factores de riesgo cardiovascular están correctamente tratados<sup>12</sup>.

Por otro lado, el grupo de trabajo de la European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) señala que se necesita evidencia adicional que respalde la búsqueda de CI silente en todos los pacientes de alto riesgo que tengan DM. No obstante, la búsqueda de CI puede llevarse a cabo en pacientes que tengan un riesgo especialmente elevado, como aquellos con evidencia de enfermedad arterial periférica o con un índice de calcio coronario elevado o proteinuria y en sujetos que deseen iniciar un programa de ejercicio vigoroso<sup>13</sup>.

### Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 2.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	No hay disminución de eventos coronarios en población general con diabetes mellitus tipo 2 asintomática sometida a pruebas de cribado de CI
Grado de recomendación	Recomendación
A	No está recomendado el cribado rutinario de la CI en pacientes diabéticos asintomáticos
D	En pacientes que tengan un riesgo especialmente elevado, como aquellos con evidencia de enfermedad arterial periférica o con un índice de calcio coronario elevado o proteinuria, y en sujetos que deseen iniciar un programa de ejercicio vigoroso, podría ser útil el cribado de CI

CI: cardiopatía isquémica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Carson AP, Tanner RM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Thacker EL, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol* 2014;24:581-7.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart* 2004;90:1398-403.
- Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f1654.
- Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J* 2004;147:890-6.
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014;130(19):1749-67.
- Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 2007;30:2892-8.
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(15):1547-55.
- Bansal S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Staib LH, et al.; DIAD Study Investigators. Five-year outcomes in high-risk participants in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study: a post hoc analysis. *Diabetes Care* 2011;34:204-9.
- Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23.
- Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2234-43.
- Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Müller-Brand J, Jeger R, et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1001-10.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
- Rydén L, Granta PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchina N, et al.; Grupo de Trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(2):136. e1-56.

## PREGUNTA 22

### ¿Deben tratarse con ácido acetilsalicílico las personas con diabetes?

Jorge Navarro Pérez

La prevención cardiovascular contempla la eficacia terapéutica antiagregante. La consideración de las personas diabéticas como de mayor riesgo cardiovascular que las que no presentan diabetes ha situado a esta población en la diana del tratamiento antiagregante en prevención primaria.

El papel del ácido acetilsalicílico (AAS) en prevención primaria resulta incierto. Son pocos los estudios clínicos controlados que analizan la eficacia y seguridad del AAS en prevención primaria en población diabética, y no existe ninguno que analice el clopidogrel (solo o combinado con AAS). La calidad de la evidencia es baja.

Una revisión Cochrane<sup>1</sup> encontró seis ensayos clínicos aleatorizados (PHS, 1989; ETDERS, 1992; PPP, 2003; WHS, 2005; POPADAD, 2008; y JPAD, 2008), sin hallar un beneficio estadísticamente significativo en ninguna de las variables analizadas: episodios cardiovasculares principales (riesgo relativo [RR] = 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,81-1,00), infarto agudo de miocardio (RR = 0,86; IC del 95 %: 0,61-1,21), ictus (RR = 0,83; IC del 95 %: 0,60-1,14), muerte cardiovascular (RR = 0,94; IC del 95 %: 0,7-1,23) y mortalidad total (RR = 0,93; IC del 95 %: 0,82-1,05). En un análisis por sexos se observa una reducción significativa del riesgo de infarto agudo de miocardio en varones (RR = 0,57; IC del 95 %: 0,34-0,94). En el análisis de los datos sobre seguridad, se constató un RR de 2,50 (IC del 95 %: 0,76-8,21) para cualquier sangrado y de 2,11 (IC del 95 %: 0,64-6,95) para el sangrado gastrointestinal.

Los estudios incluidos tienen un diseño de prevención primaria (salvo el ETDERS, que es mixto). Unos estudios fueron doble ciego y otros abiertos. La población estudiada es muy heterogénea. Las dosis de AAS utilizadas van de 81 a 650 mg/día. El intervalo de duración de los estudios va de 3,6 meses a 10,1 años. La edad media es de 65 años.

Los ensayos clínicos aleatorizados más recientes incluidos en el metaanálisis son el POPADAD y el JPAD, y en ambos no se evidenció beneficio alguno en la prevención de episodios o muertes cardiovasculares. El POPADAD<sup>2</sup> compara la eficacia del AAS y antioxidantes frente a placebo en pacientes diabéticos y con enfermedad arterial periférica, y se ha cuestionado por comprender una muestra pequeña. El JPAD<sup>3</sup> compara el AAS frente a placebo en prevención primaria en población japonesa diabética y, pese a ser más potente que el estudio anterior, la incidencia de episodios observados fue un tercio de la incidencia esperada.

En 2011, un metaanálisis<sup>4</sup>, que incorporaba el estudio HOT (1998), se centraba en los episodios cardiovasculares principales, y persistía en las conclusiones en que el posible beneficio cardiovascular (RR: 0,91; IC del 95 %: 0,82-1,00) quedaba ensombrecido por el mayor riesgo de sangrado. Otro metaanálisis<sup>5</sup>, centrado en la mortalidad y en las dosis empleadas, concluyó la no reducción de muertes al dar AAS en prevención primaria (RR: 1,01; IC del 95 %: 0,85-1,19).

El último metaanálisis publicado en la actualidad<sup>6</sup> aumenta el número de ensayos clínicos aleatorizados incluidos de los 7 ensayos clínicos aleatorizados de las anteriores revisiones a 14 (añade el BDT, 1988; el ACBS, 1995; el TPT, 1998; el ECLAP, 2004; el CLIPS, 2007; el APLASA, 2007; y el AAA, 2010); ratifica la ausencia de beneficio en prevención de muerte cardiovascular y de ictus, mostrando una posible reducción de ictus en mujeres diabéticas y de infarto agudo de miocardio en varones diabéticos; y deja patente el daño significativo que acompaña a esta intervención: RR de sangrado de 1,55 (IC del 95 %: 1,35-1,78) y de ictus hemorrágico de 1,34 (IC del 95 %: 1,01-1,79). Es decir, el número necesario de pacientes a tratar para prevenir un episodio cardiovascular tras 8 años de seguimiento es de 284, mientras que el número de pacientes a tratar para provocar un sangrado importante es de 299.

Una reciente revisión sistemática sobre el AAS en prevención primaria tanto en población diabética como no diabética<sup>7</sup> abunda en que la evidencia existente es conflictiva y que el aparente beneficio en la reducción de episodios cardiovasculares contrasta con el considerable riesgo de sangrado.

Una aproximación a las guías de práctica clínica internacionales y nacionales sobre diabetes refleja una heterogeneidad en la metodología utilizada y en las recomendaciones realizadas<sup>7</sup>. Un análisis de las guías de práctica clínica<sup>8</sup> muestra que en las cinco analizadas sobre diabetes (American Heart Association, European Society of Cardiology, National Institute

for Health and Care Excellence, American Diabetes Association y Ministerio de Sanidad) existe una contradictoria disparidad en las recomendaciones pese a recurrir a las mismas evidencias. Asimismo, los sistemas de gradación y de clasificación de los niveles de evidencia utilizados no son los mismos (la ADA, por ejemplo, emplea uno propio). Existe, además, disparidad en las dosis de AAS recomendadas y en el umbral de riesgo que se usa<sup>8,9</sup>.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Existe un incierto beneficio cardiovascular del AAS en prevención primaria en personas diabéticas
1++	Existe un significativo riesgo de sangrado al dar AAS en prevención primaria a personas diabéticas
Grado de recomendación	Recomendación
A	El AAS no está recomendado para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en personas diabéticas. Se debe administrar AAS en prevención secundaria

AAS: ácido acetilsalicílico.

## BIBLIOGRAFÍA

- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b453.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
- Butalia S, Leung A, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:25.
- Simpson SC, Gamble JM, Mereu Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011;26(11):1336-44.
- Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS ONE* 2014;9(10):e90286.
- Brotans C, Benamouzing R, Filipiak KJ, Limmroth V, Borghi C. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;40256.
- Navarro-Pérez J, Navarro-Adam A, Orozco-Beltrán, Gil-Guillén V, Carratalá-Munuera C. Guías actuales de práctica clínica en la diabetes mellitus tipo 2: ¿cómo aplicarlas en atención primaria? *Aten Primaria* 2010;42(Supl 1):S9-15.
- Brotans C, Moral I. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con aspirina: ¿qué dicen las guías de práctica clínica? *Aten Primaria* 2010;42(9):470-81.

## PREGUNTA 23

¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en pacientes con diabetes e hipertensión arterial? ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en los pacientes con nefropatía diabética?

María Teresa Rollán Landeras, María Jesús Bedoya Frutos

### ¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON DIABETES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la población diabética oscila entre el 40 y el 60 %; cuando se diagnostica la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el 39 % ya es hipertenso<sup>1</sup>.

El tratamiento precoz de la HTA es especialmente importante en los pacientes con DM2 para prevenir la enfermedad cardiovascular y minimizar la progresión de la enfermedad renal y de la retinopatía diabética<sup>2</sup>. En los pacientes con DM2 un control riguroso y continuo de la presión arterial (PA) puede ser tan beneficioso o más que el control glucémico estricto<sup>3</sup>; sin embargo, actualmente disponemos de evidencia para sostener que no se justifica un objetivo de PA sistólica (PAS) < 120 mmHg e incluso que esta puede ser perjudicial<sup>4-8</sup>.

El estudio ACCORD-BP comparó si un objetivo de PAS < 120 mmHg frente al de PAS < 140 mmHg reduce los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. Este estudio no encontró beneficios con el tratamiento más agresivo de la PA en las variables primarias (infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal y mortalidad por causa cardiovascular), aunque sí halló beneficio en el grupo de tratamiento intensivo en la reducción de la tasa anual de ictus (resultado secundario predefinido). En el grupo de tratamiento intensivo, el número de efectos adversos graves atribuidos al tratamiento antihipertensivo fue sensiblemente mayor que en el grupo de tratamiento convencional<sup>9</sup>.

Por otro lado, el estudio SANDS no apreció diferencias en eventos cardiovasculares entre el grupo de tratamiento intensivo (PAS < 120 mmHg) comparado con el grupo de tratamiento estándar (PAS < 130 mmHg), y mostró también más efectos adversos en el grupo de tratamiento intensivo<sup>10</sup>.

En una reciente revisión Cochrane, cuyo objetivo primario fue determinar si los límites de PA más bajos (PAS/PA diastólica [PAD] < 130/85 mmHg) se asociaban con reducción de la mortalidad y morbilidad en comparación con límites convencionales (PAS/PAD < 140-160/90-100 mmHg) en personas con DM2, no se encontró evidencia de que los objetivos en la población con DM2 deban ser más estrictos que en la población hipertensa no diabética<sup>11</sup>. Estos resultados son consistentes con los mostrados por un metaanálisis previo, aunque presentaba una heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos<sup>12</sup>.

El metaanálisis más reciente, que incluyó 40 ensayos clínicos (100 354 pacientes con DM2), examinó el efecto del tratamiento antihipertensivo comparado con placebo o con un fármaco antihipertensivo alternativo; un subestudio de estos pacientes tenía una PAS basal menor o igual a 140 mmHg. En comparación con placebo, el tratamiento antihipertensivo reduce significativamente las tasas de mortalidad, la enfermedad cardiovascular total, el infarto agudo de miocardio y el ictus. No obstante, el análisis que separaba a pacientes según su PAS basal reveló que, con excepción del ictus, el beneficio del tratamiento antihipertensivo se limitó a aquellos cuya PAS inicial fue > 140 mmHg. Entre aquellos con PAS inicial menor, el tratamiento antihipertensivo redujo el riesgo de ictus, pero no los otros eventos<sup>13</sup>.

El estudio ADVANCE, incluido en la revisión de 2015 de la American Diabetes Association (ADA), no se ha incluido en la revisión del Eighth Joint National Committee (JNC 8) debido a que el objetivo de la PA no se predefinió en la aleatorización<sup>14</sup>. Asimismo, el estudio HOT, aceptado por la ADA 2015 para recomendar un objetivo de PAD < 80 mmHg en los pacientes jóvenes o en aquellos con enfermedad renal crónica y elevada excreción de albúmina urinaria, no ha sido tenido en cuenta por el JNC 8 debido a la baja calidad de la evidencia de este ensayo clí-

nico. Aun así, el JNC 8, que solo incluyó en su revisión ensayos clínicos (SHEP, Syst-Eur, UKPDS y ACCORD-BP), excluyendo metaanálisis, establece la misma recomendación que la guía de la ADA 2015, esto es, que los pacientes con DM2 y HTA deberían tratarse para obtener una PA < 140/90 mmHg. Hay que señalar que la ADA realiza esta recomendación con un nivel de evidencia A, mientras que el JNC 8 lo hace con un nivel de evidencia de «opinión de expertos».

Además, la ADA 2015 recomienda, con bajo nivel de evidencia (C), la disminución de la PAS < 130 mmHg en pacientes con alto riesgo de ictus o larga expectativa de vida. Y recomienda una PAD < 80 mmHg para pacientes con larga expectativa de vida o en pacientes con enfermedad renal crónica y albuminuria, siempre que se pueda conseguir con pocos fármacos y pocos efectos secundarios.

### ¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL EN LOS PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA?

Como se ha señalado, el estricto control de la PA es importante para prevenir la progresión de la nefropatía diabética y otras complicaciones en pacientes con DM2.

Los actuales estudios no permiten discriminar si el efecto beneficioso en la nefropatía diabética obedece más al tipo de fármaco utilizado o al efecto hipotensor y su impacto en la reducción de excreción de albúmina. Muchos de los estudios encuentran beneficio en el grupo tratado con antagonistas del receptor de la angiotensina 2/inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que han probado su beneficio en pacientes normotensos. Los objetivos de PA para los pacientes con DM2 y nefropatía diabética no están definidos.

En el estudio RENAAL (losartán frente a placebo) los beneficios del tratamiento en el grupo tratado fueron independientes de los niveles de PA obtenidos en los grupos. Un análisis *post hoc* de este estudio mostró que, para cada categoría de PA obtenida, la disminución en la excreción de albúmina se correlacionaba con un descenso progresivo del riesgo de enfermedad renal terminal<sup>15</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309-17.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and

El estudio IDNT, donde se compara el tratamiento con irbesartán, amlodipino o placebo, encontró que al reducir la PAS hasta un umbral de 120 mmHg disminuía el riesgo de duplicar la concentración de creatinina sérica y la progresión a enfermedad renal terminal, así como una reducción en mortalidad cardiovascular e insuficiencia cardíaca, pero no infarto agudo de miocardio. Sin embargo, mostró que reducir la PAS por debajo de 120 mmHg se asociaba con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y de insuficiencia cardíaca y que una PAD < 85 mmHg se asoció con una tendencia al aumento de eventos adversos cardiovasculares, incluyendo mortalidad por todas las causas<sup>16</sup>.

Estudios en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 o mayor observaron que PAD < 60 mmHg se asociarían con mayores tasas de incidencia de enfermedad renal terminal (17).

La conferencia de consenso de 2014 para el manejo de la enfermedad renal en pacientes diabéticos aconseja mantener la PA por debajo de 140/90 mmHg, si bien esta recomendación procede de un limitado número de ensayos clínicos con pacientes diabéticos, que estaban dirigidos a evaluar eventos cardiovasculares y no eventos renales<sup>18</sup>. Los datos que apoyan la recomendación de que la PA < 140/90 mmHg ententece la progresión de la enfermedad renal crónica procede de un estudio que incluye enfermedad renal no diabética o no diagnosticada, extrapolando los resultados a la nefropatía diabética<sup>19</sup>.

En general, la evidencia disponible indica que en pacientes con enfermedad renal crónica sin albuminuria el objetivo de PAS/PAD debería ser menor o igual a 140/90 mmHg; sin embargo, en la mayoría de los pacientes con excreción de albúmina mayor de 30 mg/24 horas, se sugiere un objetivo de PA < 130/80 mmHg<sup>20</sup>. Esto es especialmente cierto en pacientes con proteinuria mayor de 1000 mg/día, aunque estos datos se han extrapolado a la población diabética del beneficio encontrado en pacientes con enfermedad renal y proteinuria mayor de 1000 mg/día no diabética<sup>21</sup>.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

- microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
3. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
4. Opie LH, Yellon DM, Gersh BJ. Controversies in the cardiovascular management of type 2 diabetes. *Heart* 2011;97:6-14.

**Tabla 1** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El tratamiento precoz y mantenido de la hipertensión en los pacientes con DM2 se asocia a una reducción de complicaciones micro y macrovasculares
1++	En pacientes con DM2, cifras de PAS/PAD < 130/80-85 mmHg frente a cifras < 140-160/85-100 mmHg no reducen la morbimortalidad cardiovascular ni la mortalidad total
1+	En pacientes con DM2, cifras de PAS < 130 mmHg reducen las tasas de ictus con un aumento significativo de efectos adversos graves, especialmente ante PAS < 120 mmHg
Grado de recomendación	Recomendación
A	Todos los pacientes con DM2 y PAS/PAD persistentemente superior a 140/90 mmHg han de iniciar tratamiento farmacológico antihipertensivo
A	En general, las cifras objetivo de PAS/PAD en los pacientes diabéticos y con hipertensión son < 140/90 mmHg
C	En general, las cifras objetivo de PAS/PAD en los pacientes diabéticos y con nefropatía diabética son < 140/90 mmHg
D	En pacientes jóvenes, en aquellos con larga expectativa de vida o alto riesgo de ictus, se recomienda un nivel de PAS < 130 mmHg
D	En pacientes con elevada excreción urinaria de albúmina (> 500 mg/día), se recomienda un nivel de PAS/PAD < 130/80 mmHg
D	La reducción farmacológica de las cifras de PA se ha de lograr sin producir efectos adversos significativos

DM2: diabetes mellitus tipo 2; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

- Bakris GL. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. UpToDate. 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitus> [último acceso: 30 de mayo de 2015].
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S4.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.
- NICE. Type 2 diabetes in adults: management of type 2 diabetes in adults. NICE guideline draft for consultation, January 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/NG28/documents/type-2-diabetes-draft-nice-guideline2> [último acceso: 30 de mayo de 2015].
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362(17):1575-85.
- Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. JAMA 2008;299(14):1678-89.
- Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD008277.
- McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172(17):1296-303.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313:603-15.
- Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. 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 (9590):829-40.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J, et al. Impact of achieved blood pressure on 16 cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol 2005;16(7):2170-9.

17. Peralta CA, Norris KC, Li S, Chang TI, Tamura MK, Jolly SE, et al.; KEEP Investigators. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2012;172:41-7.
18. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864-83.
19. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;62:201-13.
20. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013;83:377-83.
21. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(13):877.



## PREGUNTA 24

# ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en pacientes con diabetes e hipertensión arterial?

Rosario Iglesias González, Lourdes Barutell Rubio

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo principal tanto para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como para complicaciones microvasculares. Reducir la presión arterial (PA) es particularmente beneficioso en pacientes hipertensos diabéticos<sup>1</sup>. El tratamiento de la HTA ha demostrado ser la intervención con una mejor relación coste-efectividad en el paciente diabético, ya que reduce la mortalidad y los eventos cardiovasculares un 25 % en comparación con un tratamiento convencional, y disminuye la progresión de la retinopatía y la nefropatía diabéticas<sup>2</sup>.

Si se confirman niveles de PA sistólica  $\geq 140$  mmHg o PA diastólica  $\geq 90$  mmHg, se debe iniciar tratamiento farmacológico junto con modificaciones del estilo de vida dirigidas a frenar la HTA (reducir la ingesta de sodio y alcohol y aumentar la actividad física)<sup>3</sup>. La elección de los fármacos antihipertensivos en los pacientes diabéticos se basa en su capacidad para reducir la mortalidad, prevenir eventos cardiovasculares (como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular [ACV] y la insuficiencia cardíaca) y retrasar la progresión de la enfermedad renal, si está presente<sup>4</sup>.

### BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2) se consideran la piedra angular del tratamiento antihipertensivo en los pacientes diabéticos<sup>5</sup>. Estudios anteriores han demostrado que tanto IECA como ARA2 están asociados con la prevención de aparición de diabetes mellitus (DM) en pacientes hipertensos, y son especialmente favorables en los pacientes con proteinuria o microalbuminuria<sup>6</sup>.

La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), pendiente de publicación

en su actualización de 2015, hace una revisión exhaustiva de la literatura, con análisis de coste-efectividad, y los considera los fármacos de primera línea en los pacientes diabéticos con HTA<sup>7</sup>.

Un metaanálisis sugiere que los IECA son superiores a los ARA2 en la prevención de todas las causas de mortalidad y de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos<sup>8</sup>. Otro metaanálisis que incluyó muchos de los mismos ensayos encontró, en contraste con el estudio mencionado anteriormente, que los ARA2 son equivalentes a los IECA<sup>9</sup>, y en el estudio ONTARGET la aparición de ACV (la variable principal del estudio) fue similar con ramipril y telmisartán<sup>10</sup>.

El tratamiento combinado (que consiste en dos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], ya sea el uso de un inhibidor directo de la renina con un IECA o un ARA2 o bien el uso de un IECA y un ARA2 en combinación) no se recomienda, a la luz de los resultados desalentadores tanto del Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE) como del estudio ONTARGET<sup>10,11</sup>.

### ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los antagonistas del calcio han demostrado ser eficaces en la reducción de la PA en comparación con otros hipotensores y potencialmente beneficiosos en la prevención de ACV. Sin embargo, se mostraron menos eficaces en la prevención de la insuficiencia cardíaca que los bloqueadores del SRAA.

El estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA) comparó el empleo de un  $\beta$ -bloqueante (BB), atenolol, y un antagonista del calcio, amlodipino<sup>12</sup>. El amlodipino demostró ser más eficaz en disminución de ACV, eventos cardiovasculares y

la mortalidad por cualquier causa. La superioridad del amlodipino sobre el atenolol se documentó también en el subgrupo de diabéticos, que constituía el 27 % de los pacientes del ensayo. Así, los antagonistas del calcio se recomiendan para el tratamiento de pacientes hipertensos diabéticos, especialmente en combinación con bloqueantes del SRAA.

## DIURÉTICOS

Las tiazidas desempeñan un papel importante en los esquemas de tratamiento antihipertensivo de los pacientes diabéticos. En el Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), la clortalidona (un diurético similar a una tiazida) demostró ser tan eficaz como los IECA y los antagonistas del calcio en disminuir la PA, sin diferencias en el objetivo primario compuesto de enfermedad coronaria fatal e infarto de miocardio no fatal. En un subanálisis de los pacientes diabéticos de este estudio, la clortalidona fue similar al amlodipino y al lisinopril respecto a la prevención de enfermedad coronaria fatal y no fatal. Además, la prevalencia de insuficiencia cardíaca fue menor en los pacientes tratados con clortalidona que en los tratados con lisinopril o amlodipino.

Las tiazidas también han demostrado ser eficaces en reducir los eventos cardiovasculares en pacientes ancianos, tanto diabéticos como no diabéticos. En el Systolic Hypertension in the Elderly Program, que incluyó a pacientes ancianos (> 60 años) con HTA sistólica aislada, la clortalidona redujo la tasa de ACV en un 36 %, la tasa de eventos cardiovasculares mayores en un 32 % y la tasa de mortalidad por cualquier causa en un 13 %, con un beneficio similar tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos<sup>13</sup>.

Es significativo que en la mayor parte de estudios que mostraron ventajas con los diuréticos el fármaco empleado fue la clortalidona o la indapamida.

En un subanálisis de los 6946 pacientes diabéticos del estudio Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) la combinación de un IECA (benazepril) con amlodipino fue significativamente más eficiente en reducir la tasa de eventos cardiovasculares en comparación con la combinación de benazepril con hidroclorotiazida. Sin embargo, en un subanálisis posterior, esa superioridad desaparecía en los pacientes obesos<sup>14</sup>.

Por ello, se recomienda el uso de dosis bajas de tiazidas en diabéticos como tratamiento complementario en regímenes de combinación, supervisando los potenciales efectos adversos sobre electrolitos y alteraciones metabólicas.

## β-BLOQUEANTES

La mayoría de las directrices actuales no consideran los BB un tratamiento de primera línea para la HTA, a excepción de las guías de la European Society of Hypertension y la European Society of Cardiology (ESH/ESC). Esta tendencia está basada en datos que muestran su inferioridad en la prevención de eventos cardiovasculares, sobre todo el ACV no mortal, en relación con los ARA2 o los antagonistas del calcio<sup>15,16</sup>. En pacientes diabéticos, el empleo de BB ha sido polémico debido a sus potenciales efectos metabólicos adversos, con un aumento de los triglicéridos y disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, el posible enmascaramiento de la hipoglucemia y el empeoramiento de sensibilidad a la insulina. No obstante, se recomienda su uso como tratamiento complementario para los pacientes que requieren tratamiento de combinación y los que tienen una indicación independiente para el empleo de BB como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica<sup>6</sup>.

## α-BLOQUEANTES

Los α-bloqueantes fueron inferiores a los diuréticos en la prevención del ACV y la insuficiencia cardíaca congestiva. En el estudio de ALLHAT, la doxazosina se comparó con la clortalidona. El grupo de la doxazosina del estudio fue interrumpido a los 3,3 años por el comité de supervisión debido a un aumento del 25 % del riesgo de ACV y un aumento del 100 % del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con el grupo de la clortalidona, sin que hubiese diferencia en la mortalidad total<sup>17</sup>. Por lo tanto, los α-bloqueantes se usan principalmente en pacientes que tienen además hiperplasia prostática, y comúnmente se consideran de tercera o cuarta línea en la terapia antihipertensiva, siempre en regímenes de combinación.

## ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

La espironolactona ha demostrado su eficacia en la reducción de la PA en pacientes con HTA resistente, en particular cuando los niveles de potasio en suero son bajos<sup>18</sup>. La adición de espironolactona al tratamiento convencional antihipertensivo en pacientes diabéticos ha demostrado ser eficaz para reducir la albuminuria<sup>19</sup>. Además, en pacientes diabéticos con albuminuria, la adición de un antagonista de la aldosterona a un IECA ha evidenciado un efecto renoprotector superior al observado con la adición de un ARA2, incluso cuando la tasa de reducción de la PA era similar.

## HORA DE LA TOMA DE MEDICACIÓN ANTIHIPERTENSIVA

La evidencia sugiere que existe una asociación entre el aumento de la PA durante el sueño y la

aparición de eventos cardiovasculares. Un ensayo clínico controlado aleatorizado que incluyó a 448 pacientes diabéticos e hipertensos, con un seguimiento de 5,4 años, demostró menor aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular si al menos uno de los fármacos antihipertensivos se administraba por la noche<sup>20</sup>.

En una revisión sistemática de la Cochrane sobre este tema, se recomienda administrar al menos uno de los fármacos por la noche<sup>21</sup>.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

**Tabla 1** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El tratamiento con IECA o ARA2 en pacientes diabéticos con HTA ha demostrado reducir la aparición de eventos cardiovasculares y la mortalidad, así como la progresión de la enfermedad renal
1++	Combinado con IECA, el amlodipino fue más eficaz que el atenolol en la prevención de ACV, eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa en pacientes diabéticos
1++	Combinado con IECA, el amlodipino fue más eficaz que la hidroclorotiazida en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes no obesos
1++	En pacientes diabéticos > 60 años con HTA sistólica, las tiazidas han demostrado reducir la tasa de ACV, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad por cualquier causa
1+	El tratamiento con diuréticos se asoció a una menor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con el uso de IECA o antagonistas del calcio
1++	En relación con los ARA2 o los antagonistas del calcio, los $\beta$ -bloqueantes se han mostrado inferiores en la prevención de eventos cardiovasculares, sobre todo el ACV no mortal
1+	Comparados con los diuréticos, los $\alpha$ -bloqueantes fueron menos eficaces en la prevención de ACV e insuficiencia cardíaca congestiva
1+	La espironolactona añadida al tratamiento convencional en pacientes diabéticos reduce la albuminuria
1+	La combinación de un IECA y un ARA2, así como el uso de cualquiera de ellos con un inhibidor directo de la renina, no ofrecen beneficios y aumentan los efectos secundarios
Grado de recomendación	Recomendación
B	Basado en sus beneficios renales, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona se consideran la piedra angular del tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos (excepto en mujeres con posibilidad de embarazo). Debería usarse un IECA y, en caso de intolerancia, cambiar a un ARA2
B	La segunda línea de tratamiento debería incluir un bloqueador de los canales de calcio o un diurético. Los primeros podrían ser superiores en pacientes no obesos, mientras que las tiazidas en dosis bajas se recomiendan como terapia de combinación, sobre todo en pacientes > 60 años con HTA sistólica y en obesos
B	Los $\beta$ -bloqueantes deben emplearse en pacientes que tienen una indicación independiente para su uso, como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica
B	Los $\alpha$ -bloqueantes solo deben usarse en pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática
B	La espironolactona se debe añadir en pacientes con HTA resistente, sobre todo en aquellos con hipopotasemia
A	La combinación de un IECA y un ARA2, así como el uso de cualquiera de ellos con un inhibidor directo de la renina, no está recomendada
B	Al menos uno de los fármacos debe indicarse en toma nocturna
D	El tratamiento debe ser individualizado según los factores de riesgo y enfermedades concomitantes y de acuerdo a la edad del paciente y a los parámetros hemodinámicos y de laboratorio
ACV: accidente cardiovascular; ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertida de angiotensina.	

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. 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.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
4. Bakris G, Kaplan N, Nathan D, Forman P. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. UpToDate. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitus> [último acceso: 22 de febrero de 2015].
5. Grossman Y, Shlomain G, Grossman E. Treating hypertension in type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(15):2131-40.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. 2015.
8. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:773.
9. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
11. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl Med* 2012;367:2204-13.
12. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-11.
13. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.
14. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:537-45.
15. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
16. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
17. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-75.
18. Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):7270-8.
19. Epstein M. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:310-11.
20. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.
21. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004184.

## PREGUNTA 25

# ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en los pacientes con nefropatía diabética?

Lourdes Barutell Rubio, Rosario Iglesias González

La nefropatía diabética (ND) ocurre en el 20-40 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2) de los 20 a 25 años del inicio de la enfermedad, es un factor de riesgo independiente de muerte prematura por enfermedad cardiovascular y la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal. La albuminuria persistente en rango de 30 a 299 mg/g es un indicador temprano de ND en la DM1 y un marcador para el desarrollo de ND en la DM2, y es un marcador bien establecido de aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>.

En la actualidad existe una clara evidencia de que el tratamiento antihipertensivo (particularmente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]) puede reducir la tasa de progresión en pacientes con DM1 y ND.

En los pacientes con DM2 y ND hay datos de la eficacia renoprotectora de los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2). Sin embargo, los IECA parecen tener un beneficio similar<sup>2</sup>.

En la ND establecida los estudios IDNT<sup>3</sup> y RENAAL<sup>4</sup> han demostrado un claro beneficio de los ARA2 en términos de renoprotección para un grado de control de presión arterial similar (IDNT: irbesartán frente a amlodipino o placebo; RENAAL: 50-100 mg/día de losartán frente a placebo).

Un análisis *post hoc* del estudio RENAAL<sup>5</sup> mostró que el factor de riesgo más relevante para la progresión de la nefropatía fue el mayor grado de proteinuria tanto al inicio del estudio como a los seis meses de tratamiento. Por ello, uno de los objetivos adicionales del tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente diabético es intentar conseguir la máxima reducción de la proteinuria.

La elección entre IECA o ARA2 en la diabetes no se puede hacer basándonos en estudios, ya que no hay análisis comparativos en pacientes diabéticos, salvo

el estudio DETAIL<sup>6</sup>, que mostró igual eficacia en ambos.

El estudio ONTARGET<sup>7</sup>, que incluyó a diabéticos con microalbuminuria y afectación de órgano diana, exploró los posibles beneficios del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona y mostró que el telmisartán es tan efectivo como el ramipril en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Combinar telmisartán y ramipril no ofreció ningún beneficio adicional y se asoció con una mayor proporción de efectos adversos. También en el estudio VA NEPHRON-D, que combinó losartán con lisinopril o placebo, se constataron los efectos adversos de la terapia dual<sup>8</sup>.

Tampoco se ha demostrado beneficio al combinar aliskiren (un inhibidor directo de la renina) con IECA o ARA2 en el estudio ALTITUDE y sí un aumento de los efectos adversos, incluyendo accidente cerebrovascular no fatal, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión arterial, por lo que el ensayo se suspendió precozmente<sup>9,10</sup>.

En un metaanálisis se demuestra beneficio en usar IECA/ARA2 en todos los resultados en la DM2, incluyendo enfermedad renal terminal y duplicación de creatinina en suero, en comparación con otros antihipertensivos (principalmente antagonistas del calcio) y placebo, sin diferencias en la presión arterial, por lo que se sugiere un efecto renoprotector específico<sup>11</sup>.

No se recomienda usar IECA o ARA2 en prevención primaria de la ND en pacientes normotensos y normoalbuminúricos, pero se sugiere su uso en pacientes normotensos con albuminuria  $\geq 30$  mg/g con alto riesgo de ND o de su progresión<sup>1,12</sup>.

Para conseguir los objetivos propuestos, por lo general es necesario combinar los IECA y ARA2 con otros fármacos<sup>13</sup>. Un subanálisis del estudio ACCOMPLISH muestra que la asociación de un

IECA con un antagonista del calcio, en lugar de una tiazida, es más eficaz en la prevención de la duplicación de creatinina y enfermedad renal terminal, aunque menos eficaz en la prevención de la proteinuria<sup>14</sup>.

En resumen, el tratamiento farmacológico inicial de elección en la ND será un IECA, y se cambiará a un ARA2 en caso de intolerancia o efectos secundarios.

Los objetivos del tratamiento son el control de la presión arterial y la reducción de la excreción urinaria de albúmina.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	Los IECA y ARA2 son eficaces en la disminución de la progresión de la enfermedad renal caracterizada por microalbuminuria en pacientes hipertensos con DM1 y DM2
2++ IECA 1+ ARA2	Los IECA y ARA2 son más eficaces que otros antihipertensivos en evitar la progresión de la enfermedad renal caracterizada por macroalbuminuria en pacientes hipertensos con DM1 y DM2
1++	No se recomienda usar IECA o ARA2 para prevención primaria de la nefropatía diabética en pacientes normotensos y normoalbuminúricos
Grado de recomendación	Recomendación
A	El tratamiento farmacológico de elección al inicio, en pacientes diabéticos e hipertensos, será un IECA o, en caso de intolerancia o efectos secundarios, un ARA2
A	No se recomienda prescribir de forma rutinaria bloqueo dual (IECA y ARA2, o combinar uno de ellos con un inhibidor directo de la renina) para evitar la progresión de la enfermedad renal o para la prevención de eventos cardiovasculares
B	No se recomienda un IECA o un ARA2 para la prevención primaria de nefropatía diabética en pacientes diabéticos que tienen presión arterial normal y sin albuminuria
C	Se sugiere un IECA o ARA2 para el tratamiento de un paciente con albuminuria de 30-299 mg/día
A	Se recomienda un IECA o ARA2 para el tratamiento de un paciente con albuminuria $\geq$ 300 mg/día
✓	Cuando se utilizan los IECA, ARA2 o diuréticos, se debe monitorizar la creatinina sérica y los niveles de potasio, para valorar el desarrollo de aumento de creatinina o de variaciones en el potasio
ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IECA: inhibidores de la enzima convertida de angiotensina.	

### BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Sec. 9. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S58-66.
2. Bakris G, Glasscock R, Nathan D, Forman P. Treatment of diabetic nephropathy. UpToDate. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-nephropathy> [último acceso: 22 de febrero de 2015].
3. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-69.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.
5. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney Int 2004;65:2309-20.
6. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in

type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.

7. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dagenais GR, Fox K, Simoons ML, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
8. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
9. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Richard A, et al.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
10. St Peter WL, Odum LE, Whaley-Connell AT. To RAS or Not to RAS? The evidence for and cautions with renin-angiotensin system inhibition in patients with diabetic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2013;33(5):496-514.
11. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of RAS blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55:566-78.
12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):850-86.
13. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
14. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81.

## PREGUNTA 26

# ¿El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en la diabetes?

Antonio Rodríguez Poncelas

La prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) requiere de unos hábitos de vida cardiosaludables, y la modificación de estos hábitos es la base de la prevención de la ECV, independientemente de si el paciente toma o no toma algún tratamiento farmacológico preventivo.

Diferentes ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado la eficacia de la administración de estatinas en la prevención de la ECV. Estos estudios en ocasiones incluyeron a pacientes en prevención primaria y secundaria, por lo que los resultados finales deben interpretarse con cautela. La administración de estatinas para la prevención de la ECV es eficaz tanto en hombres como en mujeres, en pacientes con y sin diabetes mellitus (DM) y con cualquier nivel de riesgo cardiovascular (RCV), aunque es discutible su efectividad en pacientes con RCV intermedio o bajo. La mayoría de los ensayos clínicos que muestran la eficacia de las estatinas en prevención primaria se han hecho en población anglosajona y del norte de Europa. Diferentes estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el valor predictivo del colesterol para presentar una enfermedad coronaria es inferior en la población del área mediterránea; con cifras similares de colesterol, la incidencia de enfermedad coronaria es de tres a cuatro veces inferior en esta población. Entre los países desarrollados España presenta una tasa baja de mortalidad por enfermedad coronaria<sup>1</sup>.

Al analizar los diferentes ensayos clínicos observamos que los resultados son heterogéneos. En el Heart Protection Study (HPS)<sup>2</sup> se observó una reducción de la mortalidad total (reducción del riesgo absoluto [RRA]: 1,8 %; número de pacientes necesario para tratar [NNT]: 56) y una disminución de cualquier episodio relacionado con la variable principal del estudio (RRA: 5,4 %; NNT: 18), y en el HPS<sup>3</sup> realizado en pacientes exclusivamente diabéticos, en el grupo tratado con estatinas también se contempló una reducción de los episodios principales (RRA:

4,9 %; NNT: 20). Conviene señalar que un 51 % de los diabéticos había tenido al menos un evento de ECV antes de entrar en el estudio, mezclándose pacientes en prevención primaria y secundaria (el 33 % había tenido una cardiopatía isquémica, y el 18 %, alguna enfermedad vascular). Los resultados del estudio CARDS<sup>4</sup> en pacientes solo diabéticos demostraron una reducción de la variable principal en el grupo de intervención (RRA: 3,2 %; NNT: 31), pero no se observaron diferencias significativas en la mortalidad total (*hazard ratio* [HR]: 0,68; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,73-1,01). Es importante destacar que los diabéticos que participaron en el estudio CARDS tenían al menos otro factor de riesgo asociado y un RCV moderado. En cambio, en el estudio ASPEN<sup>5</sup>, con pacientes únicamente diabéticos, no se evidenciaron diferencias significativas en la variable principal entre el grupo control y el grupo de intervención (HR: 0,9 [IC del 95 %: 0,73-1,12]). Al analizar el subgrupo de 3638 diabéticos en el estudio ALLHAT-LLT<sup>6</sup>, no se constató una reducción ni en la mortalidad total (reducción del riesgo relativo [RRR]: 1,03; [IC del 95 %: 0,86-1,22]) ni en la mortalidad por causa coronaria (RRR: 0,89 [IC del 95 %: 0,71-1,10]). En el estudio ASCOT-LLA<sup>7</sup> se manifestó una reducción significativa de la variable principal (RRA: 1,1 %; NNT: 99) durante los 3,3 años de seguimiento, sin observarse diferencias en la mortalidad en el momento de la interrupción del estudio. En este estudio todos los pacientes podrían considerarse de alto riesgo vascular, ya que, además de la HTA, tenían una media de 3,7 factores de riesgo vascular.

Al analizar diferentes metaanálisis y revisiones sistemáticas, percibimos la misma discordancia en los resultados finales. En el metaanálisis de Bruggs et al.<sup>8</sup>, con un 23 % de con DM tipo 1 o tipo 2, el grupo tratado con estatinas presentó una reducción de la mortalidad total (RRA: 0,6 %; NNT: 166), de los episodios coronarios principales (RRA: 1,3 %, NNT: 91) y de los episodios vasculares cerebrales principales (RRA: 0,4 %; NNT: 250). Un 20 % de los participantes



había tenido algún episodio cardiovascular previo. En otro metaanálisis, Cholesterol Treatment Trialists (CTT)<sup>9</sup>, el tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos redujo la mortalidad por cualquier causa (RRA: 0,9 %; NNT: 111); la mortalidad por enfermedad coronaria (RRA: 0,7 %; NNT: 143); la mortalidad por causa vascular (RRA: 0,8 %; NNT: 125) y la mortalidad por ictus (RRA: 1 %; NNT: 100). Cabe destacar que se incluyeron pacientes diabéticos en prevención primaria y secundaria. Los resultados del presente metaanálisis no justifica la administración de estatinas a todos los diabéticos en prevención primaria. El metaanálisis de Ray et al.<sup>10</sup>, que incluyó exclusivamente a participantes sin ECV previa, no demostró una reducción significativa de la mortalidad total en el grupo tratado con estatinas (RRR: 0,91 [IC del 95 %: 0,83-1,01]; RRA: 0,31; NNT: 322). En una revisión de la Cochrane<sup>11</sup>, aunque se observó una disminución de la mortalidad en el grupo tratado con estatinas (mortalidad total, RRR: 0,83 [IC del 95 %: 0,73-0,95]) y en los episodios coronarios (RRR: 0,70 [IC del 95 %: 0,61-0,79]), el resultado obtenido no justificaría el coste y el esfuerzo ni el riesgo de los posibles efectos adversos ocasionados por la administración de estatinas. Sería necesario tratar a 1000 personas durante un año para evitar una muerte. Otro de los metaanálisis del CTT<sup>12</sup> analizó el efecto de las estatinas en personas de RCV bajo; aunque la disminución de las lipoproteínas de baja densidad (1,0 mmol/l) redujo el riesgo de los ECV principales (RR: 0,79 [IC del 95 %: 0,77-0,81]), los beneficios no

fueron iguales en todos los participantes. Los participantes con RCV < 5 % presentaron menor reducción de los ECV principales (RRA: 0,18; NNT: 526) que los sujetos con un RCV ≥ 30 % (RRA: 1,18; NNT: 84), lo cual pone de manifiesto que la efectividad de la administración de estatinas depende del RCV del paciente. En la revisión sistemática y metaanálisis de Chang et al.<sup>13</sup>, al analizar todos los estudios (pacientes con y sin DM), la administración de estatinas en pacientes diabéticos mostró beneficios tanto en prevención primaria de la ECV (*odds ratio* [OR]: 0,75 [IC del 95 %: 0,67-0,84]; *p* < 0,001) como en prevención secundaria (OR: 0,80 [IC del 95 %: 0,71-0,89]; *p* < 0,001). Sin embargo, cuando en el análisis se incluyeron solo los estudios realizados con pacientes diabéticos (CARDS, 4D y ASPEN), no se observó una reducción significativa de la ECV (OR: 0,81 [IC del 95 %: 0,64-1,02]; *p* = 0,086).

Por tanto, respondiendo a la pregunta de si debemos administrar estatinas a todos los diabéticos en la prevención primaria de la ECV, se ha de concluir que administrar estatinas a pacientes sanos exige un detallado análisis de todos los datos existentes, ya que, aun siendo fármacos bastante seguros, no son ni mucho menos inocuos.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El tratamiento con estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en la prevención secundaria de la ECV en los pacientes diabéticos
1+	El tratamiento con estatinas reduce las complicaciones cardiovasculares en la prevención primaria de la ECV en los pacientes con DM y RCV ≥ 10 % (estimado mediante la función REGICOR)
1+	La relación beneficio/daño del tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la ECV es incierta en los diabéticos con riesgo vascular moderado y bajo
Grado de recomendación	Recomendación
A	En la prevención secundaria de la ECV, salvo contraindicación formal, todo paciente diabético ha de recibir tratamiento farmacológico con estatinas
B	En la prevención primaria de la ECV, salvo contraindicación formal, todo paciente con DM y RCV ≥ 10 % ha de recibir tratamiento farmacológico con estatinas
DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular.	

### BIBLIOGRAFÍA

- Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group.

- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; 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.
  5. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
  6. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
  7. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
  8. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
  9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
  10. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
  11. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
  12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
  13. Chang YH, Hsieh MC, Wang CY, Lin KC, Lee YJ. Reassessing the benefits of statins in the prevention of cardiovascular disease in diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. *Rev Diabet Stud* 2013;10:157-70.

## PREGUNTA 27

# ¿Cuándo está indicado el tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes?

Antonio Rodríguez Poncelas

Los pacientes diabéticos presentan un riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (ECV) dos veces superior al de los pacientes sin diabetes mellitus (DM)<sup>1</sup>, pero el riesgo es inferior al de la población con antecedentes de enfermedad coronaria (EC)<sup>2,3</sup>. En el estudio de Howard et al.<sup>4</sup>, las tasas de EC en pacientes diabéticos se relacionaron con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y solamente los pacientes diabéticos que tenían varios FRCV asociados tuvieron tasas de EC similares a las de los pacientes no diabéticos con EC previa. Como no todos los pacientes diabéticos presentan el mismo riesgo cardiovascular (RCV), es importante individualizar el tratamiento en función de este riesgo.

Las recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos varían según las distintas guías de práctica clínica y sociedades científicas, con diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación.

- La **guía española sobre DM**<sup>5</sup> recomienda considerar un tratamiento con estatinas en diabéticos con riesgo coronario  $\geq 10\%$  según la tabla REGICOR, y en pacientes diabéticos de más de 15 años de evolución, especialmente si son mujeres.
- La **guía SIGN**<sup>6</sup> aconseja administrar 40 mg de simvastatina, o 10 mg de atorvastatina, como prevención primaria a todos los pacientes con DM tipo 2 (DM2) mayores de 40 años, independientemente de las cifras basales de colesterol, e intensificar el tratamiento con 80 mg de atorvastatina si presentan un síndrome coronario agudo, revascularización cardíaca o evidencia angiográfica de EC.
- La **guía canadiense**<sup>7</sup> recomienda la administración de estatinas en el paciente diabético en las siguientes situaciones: si presenta ECV; pacientes con DM2  $\geq 40$  años y en los pacientes diabéticos menores de 40 años si muestran complicaciones microvasculares o si tienen más de 30 años y el tiempo de evolución de su DM es superior a los 15 años.
- La **European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD)**<sup>8</sup> recomienda la administración de estatinas en pacientes con DM tipo 1 (DM1) y DM2 de muy alto riesgo: presencia de ECV, con uno o más FRCV o lesión de órgano diana con el objetivo de alcanzar un colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl) o al menos una reducción del 50 % si no se puede alcanzar el objetivo. En los pacientes con DM2 sin otro FRCV y sin lesiones de órgano diana se recomienda el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar un c-LDL  $< 2,5$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl) y considerar el tratamiento con estatinas en los pacientes con DM1 de alto RCV independientemente de los niveles de c-LDL.
- El **Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) y la Sociedad Española de Cardiología**<sup>9</sup> proponen medidas similares a las de la ESC/EASD: administrar estatinas en pacientes con DM1 y DM2 con uno o más FRCV o lesión de órgano diana, con el objetivo de alcanzar un c-LDL  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl) o al menos una reducción del 50 % si no se puede alcanzar el objetivo. En pacientes con DM1 y DM2 sin otros FRCV ni daño de órgano diana, se recomienda el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar un c-LDL  $< 2,5$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl).
- La nueva guía de tratamiento del colesterol sérico del **American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)**<sup>10</sup> considera a los pacientes diabéticos uno de los cuatro grupos principales para la prescripción de estatinas y recomienda la administración de dosis moderadas en los pacientes diabéticos de 40 a 75 años de edad con un c-LDL entre 70 y 189 mg/dl y sin ECV y dosis altas de estatinas si el RCV a 10 años es  $\geq 7,5\%$  (estimado con una nueva función especí-

fica), sin tener que alcanzar unos objetivos específicos de c-LDL.

- La guía del **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**<sup>11</sup> recomienda el tratamiento con 20 mg de atorvastatina a todos los pacientes con DM2 con un RCV (estimado con la tabla de riesgo QRISK2) a los 10 años  $\geq 10\%$ . También aconseja el tratamiento con estatinas en pacientes con DM1 mayores de 40 años, o con más de 10 años de evolución de la DM, o que tengan una nefropatía establecida u otros FRCV asociados.
- Las indicaciones de la **American Diabetes Association (ADA)**<sup>12</sup> para el tratamiento del colesterol sanguíneo en la DM siguen las recomendaciones del ACC/AHA y sugieren la administración y dosis de estatinas según el RCV y no según los niveles de c-LDL. En los pacientes con DM que han tenido alguna ECV, recomiendan administrar dosis altas de estatinas; en los pacientes con DM menores de 40 años pero que tienen algún FRCV, prescribir dosis moderadas o altas de estatinas; y en los pacientes con DM entre 40 y 75 años sin FRCV, considerar la administración de dosis moderadas de estatinas.

Las estatinas son efectivas en la prevención secundaria de la ECV, por lo que se aconseja su uso independientemente de las cifras de colesterol en este tipo de pacientes. Asimismo, son efectivas en la prevención primaria de la ECV en pacientes diabéticos con alto riesgo vascular. No obstante, la relación beneficio/daño es más incierta en los diabéticos con

riesgo vascular moderado y bajo<sup>13,14</sup>. Se consideran dosis altas de estatinas la administración de 40-80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de rosuvastatina; dosis moderadas: 10-20 mg de atorvastatina, 5-10 mg de rosuvastatina, 20-40 mg de simvastatina o 40-80 mg de pravastatina. La combinación de estatinas con fibratos o niacina no ha demostrado beneficios cardiovasculares adicionales, por lo que no se recomienda asociar estos fármacos. En el caso de presentar una intolerancia a las estatinas, es preferible intensificar las medidas no farmacológicas, reducir la dosis o cambiar de estatina. No se aconseja realizar el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar unas determinadas cifras de control de c-LDL. La prevención cardiovascular del paciente diabético exige la valoración del RCV mediante una tabla de cálculo del riesgo calibrada para nuestra población. Se recomienda utilizar las tablas del proyecto REGICOR.

Si bien este documento provee recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de los niveles de colesterol en la prevención de la ECV en los diabéticos, y puede ajustarse a las necesidades clínicas de la mayoría de los pacientes, no es un sustituto del juicio clínico, considerando cuidadosamente las características clínicas y circunstancias individuales de cada paciente.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Las estatinas son efectivas en la prevención secundaria de la ECV en los pacientes con DM independientemente de las cifras basales de colesterol
1+	Las estatinas son efectivas en la prevención primaria de la ECV en pacientes diabéticos con alto riesgo vascular
1+	La relación beneficio/daño de las estatinas es más incierta en los diabéticos con riesgo vascular moderado y bajo
Grado de recomendación	
Recomendación	
A	Se recomienda administrar dosis moderadas de estatinas en pacientes con DM y ECV independientemente de las cifras basales de colesterol; en pacientes que hayan sufrido un síndrome coronario agudo, se debe administrar dosis altas de estatinas
B	Se recomienda administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM sin ECV previa y con un riesgo cardiovascular $\geq 10\%$ según las tablas REGICOR
C	Se aconseja administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM con niveles de colesterol total $\geq 320$ mg/dl o colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad $\geq 240$ mg/dl y en ausencia de otros factores de riesgo vascular
C	Se recomienda administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM con un filtrado glomerular $< 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> o un cociente albúmina/creatinina $\geq 300$ mg/g
C	Se sugiere administrar dosis moderadas de estatinas a los pacientes con DM y más de 15 años de evolución de la enfermedad

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
2. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26(2):142-8.
3. Cano JF, Baena-Díez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al.; on behalf of the REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
4. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
5. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116>.
7. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29:151e67.
8. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
9. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:913-9.
10. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
11. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
12. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. *Diabetes Care* 2015;38 (Suppl 1):S49-57.
13. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
14. Reiner Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:453-64.