

Evaluación de un protocolo de control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos atendidos en atención primaria

Victoria Gosalbes Soler^a, Álvaro Bonet Plá^b, Carlos Sanchis Doménech^c, Antonio Fornos Garrigós^d, Carlos Fluxá Carrascosa^e y Asunción Ajenjo Navarro^f, en representación de los investigadores del grupo de Cardiovascular de la Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria

Objetivo. Valorar un protocolo de control intensivo de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) frente al control habitual en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en atención primaria.

Diseño. Estudio aleatorizado de grupos.

Emplazamiento. Consultas de atención primaria.

Participantes. En total participaron 60 médicos de familia.

Intervenciones. Los participantes fueron aleatorizados a seguir un protocolo de tratamiento intensivo de FRCV o a mantener su práctica habitual en pacientes con DM2. El seguimiento fue de 12 meses. Se recogieron datos acerca de la hemoglobina glucosilada, los FRCV y el riesgo cardiovascular al inicio del estudio y a los 12 meses.

Resultados. Se incluyó a 188 pacientes (94 en el grupo de intervención y 94 en el grupo control). El riesgo cardiovascular basal en el grupo control (GC) fue del 36,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 33,9-38,6%) y en el grupo de intervención (GI), del 35,9% (IC del 95%, 33,5-38,4%), sin diferencias significativas entre grupos. El riesgo cardiovascular a los 12 meses en el GC fue del 33,1% (IC del 95%, 30,0-36,1%) y en el GI del 30,5% (IC del 95%, 27,8-33,2%). La diferencia de riesgo cardiovascular a los 12 meses fue del -2,9% (IC del 95%, 0,2-5,7%) en el GC y del -5,4% (IC del 95%, 2,8-7,1%) en el GI.

Conclusiones. Aunque se observa una disminución mayor del riesgo cardiovascular en el GI, la diferencia entre los grupos no es significativa. Las características de los médicos seleccionados pueden haber condicionado que los pacientes de ambos grupos hayan recibido un tratamiento similar.

Palabras clave: Factores de riesgo cardiovascular. Diabetes mellitus. Atención primaria.

EVALUATION OF A PROTOCOL TO MONITOR CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN DIABETIC PATIENTS ATTENDED IN PRIMARY CARE

Objective. To evaluate a primary care protocol for intensive monitoring of cardiovascular risk (CVR) factors in type-2 diabetes patients versus usual care.

Design. Randomised trial with clusters.

Setting. Primary care clinics.

Participants. Sixty family physicians.

Interventions. Participants were randomised between following a protocol of intensive monitoring of CVR factors and maintaining their habitual practice with DM2 patients. Follow-up lasted 12 months. Data on HbA_{1c}, CVR factors and CVR were collected at the start of the study and at 12 months.

Results. In all, 188 patients (94 intervention group and 94 control group) were included. At baseline measurement, CVR in control group (CG) was 36.3% (95% CI, 33.9%-38.6%); and in intervention group (IG), 35.9% (95% CI, 33.5%-38.4%), with no significant differences between groups. At one year, CVR in CG was 33.1% (95% CI, 30%-36.1%) and in IG 30.5% (95% CI, 27.8%-33.2%). The CVR difference between baseline and 1-year measurements was 2.9% (95% CI, 0.2%-5.7%) in CG and 5.4% (95% CI, 2.8%-7.1%) in IG.

Conclusions. Although improvement of CVR is greater in the IG, the difference between the two groups is not significant. The characteristics of the doctors chosen may have meant that the patients of the two groups received similar treatment.

Key words: Cardiovascular risk factors. Diabetes mellitus. Primary care.

^aMedicina de Familia. Centro de Salud de Salvador Pau. Valencia. España.

^bMedicina de Familia. Dirección Departamento 9. Valencia. España.

^cMedicina de Familia. Centro de Salud de Algemés. Valencia. España.

^dMedicina de Familia. UADSIA. Departamento 9. Valencia. España.

^eMedicina de Familia. Centro de Salud de Requena. Valencia. España.

^fMedicina de Familia. Centro de Salud de Paterna. Valencia. España.

El Presente estudio fue aprobado por el Comité de Ético de Investigación Clínica de Atención Primaria de Valencia y Castellón. Un resumen de este estudio fue presentado en el congreso de la WONCA de 2004.

Correspondencia: Dra. V. Gosalbes Soler. Centro de Salud Salvador Pau. Salvador Pau, 42. 46021 Valencia. España. Correo electrónico: gosalbes@comv.es

Manuscrito recibido el 10-7-2006. Manuscrito aceptado para su publicación el 11-4-2007.

El presente estudio ha contado con financiación de ACEMSA. Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, n.º Ev.Tec-011/2001, I Becas REPA n.º 22-2201, Merck Sharp and Dohme y Aventis.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad con importantes repercusiones microvasculares y macrovasculares, y estas últimas son las que ocasionan más mortalidad. Hay pruebas científicas de una morbimortalidad elevada por causa cardiovascular en los pacientes con DM sin antecedentes de cardiopatía isquémica que, según algunos autores, iguala la que presentan los pacientes no diabéticos que sí tienen antecedentes¹⁻³. Se ha comprobado⁴ el incremento del riesgo cardiovascular (RCV) que suponen pequeñas elevaciones de las cifras de hemoglobina glucosilada, colesterol y presión arterial, y por el contrario, el descenso de riesgo que acompaña a la elevación de las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Además, el aumento de los triglicéridos asociado con el de otros factores supone también un incremento del riesgo cardiovascular⁵. Por otro lado, se ha observado que tanto la hiperglucemia como la hiperlipidemia predicen la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con DM tipo 2⁶. Algunos estudios⁷⁻¹⁰ han demostrado que el control intensivo disminuye las complicaciones microvasculares y, en menor medida, las macrovasculares.

Estos estudios justificarían sobradamente la necesidad de alcanzar un buen control de la hiperglucemia, pero las pruebas científicas son aún más fuertes si se considera el RCV global de los pacientes diabéticos incorporando otros factores de riesgo (FRCV), como la hipertensión arterial, la dislipidemia y el tabaquismo. Algunos datos^{11,12} indican que la reducción de los diferentes FRCV en los pacientes diabéticos con antecedentes de cardiopatía coronaria se traduce en una disminución de la morbimortalidad en ellos, más importante incluso que la observada en pacientes no diabéticos. En este mismo sentido, se ha comprobado que un control más estricto de la presión arterial¹³ y la hiperlipidemia¹⁴ tiene un gran impacto sobre los eventos cardiovasculares. A pesar de ello, el control de los factores de riesgo es muy escaso entre los diabéticos que reciben tratamiento habitual^{15,16}. Estas cifras globales son más desfavorables que las que se obtienen al presentar los porcentajes de control de los factores de riesgo por separado. La dificultad para conseguir un buen control se comprueba en los diferentes estudios publicados en los que, a pesar de las estrictas condiciones de seguimiento, un porcentaje elevado de pacientes no alcanza los objetivos propuestos; esto explica que los resultados en la práctica habitual sean aún peores. Evidentemente, la eficiencia de los programas empeora al disminuir la efectividad de las actuaciones^{15,16}, lo que supone un peor aprovechamiento de los recursos. El empleo de protocolos se ha propuesto como una buena estrategia para mejorar los resultados de los

diferentes programas. Una opción en este sentido es aplicar las diferentes guías o documentos de consenso que se van publicando. Sin embargo, en muchos de estos protocolos^{17,18}, los pacientes diabéticos son equiparados en cuanto a riesgo cardiovascular a los pacientes que ya han experimentado un evento coronario previo y se establecen para ellos objetivos superponibles a los de prevención secundaria; en consecuencia, el nivel de exigencia y las dificultades para conseguir un buen control aumentan.

Al ser, pues, insuficiente el control de los FRCV en los pacientes diabéticos y razonable la aplicación de guías o protocolos, no se dispone en nuestro medio de estudios que valoren su efectividad; por otro lado, a pesar de la importancia del problema, se desconoce si estas estrategias supondrían un desmesurado incremento de los costes, tanto farmacológicos como de recursos humanos, y finalmente, si ocasionarían un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

Con el presente estudio nos propusimos evaluar esos 3 aspectos de la aplicación de un protocolo de intervención intensiva sobre factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, y en este artículo analizaremos la efectividad de la intervención.

Métodos

Diseño del estudio

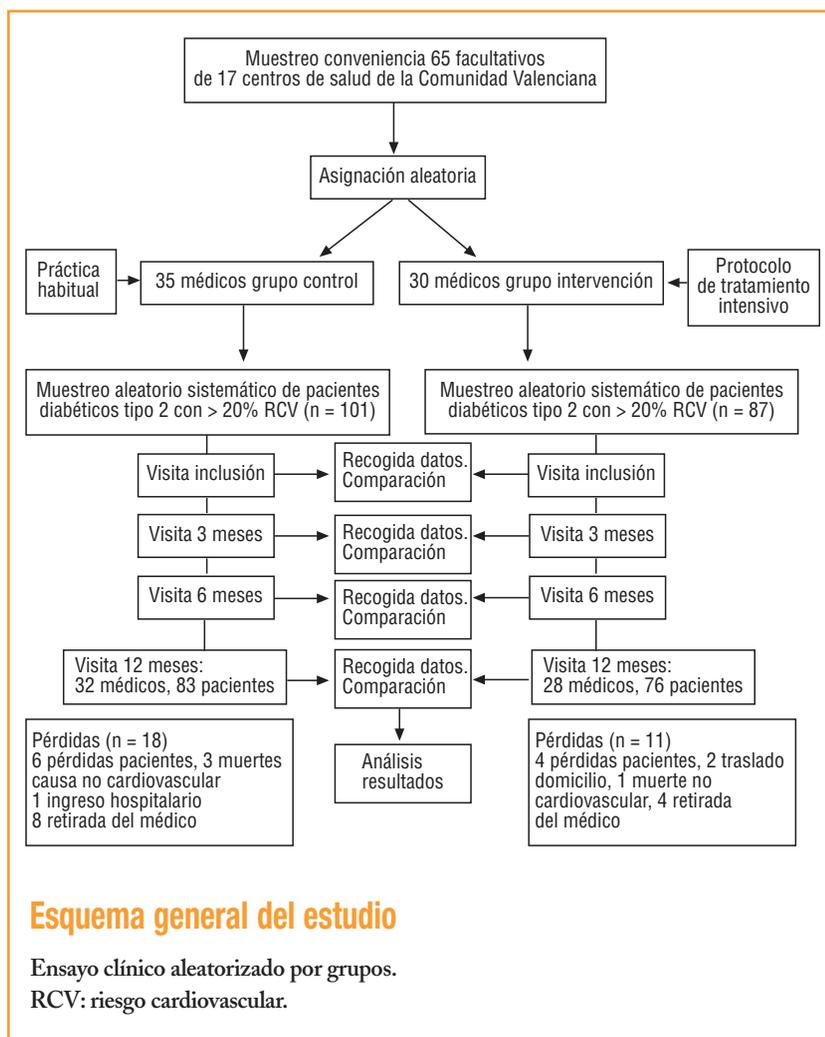
Se trata de un ensayo clínico aleatorizado por grupos, realizado en 17 centros de salud (CS) de la Comunidad Valenciana. Se realizó un muestreo de conveniencia de 65 facultativos de atención primaria, que aceptaron participar en el estudio. Con posterioridad fueron asignados aleatoriamente al grupo control o de intervención.

Pacientes

Se seleccionó a 5 pacientes por médico mediante muestreo sistemático del censo de diabéticos, y de éstos, tras la revisión de las historias, se incluyeron los 3 primeros que aceptaron participar y cumplieran los siguientes criterios de inclusión: pacientes diagnosticados de DM tipo 2 que en el momento de la selección tuvieran una edad entre 45 y 70 años, DM con un tiempo de evolución de más de 2 años y menos de 20, y un RCV mayor del 20% a los 10 años según la ecuación de Framingham¹⁹. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad terminal (pacientes con una expectativa de vida inferior a 6 meses), cirrosis hepática, insuficiencia renal moderada o grave (creatinina > 2 mg/dl), insuficiencia cardíaca de grado III-IV de la New York Heart Association (NYHA), y alteraciones mentales que impidieran el cumplimiento del tratamiento.

Intervención

El protocolo de intervención fue desarrollado por los investigadores y consistía básicamente en un seguimiento intensivo de los pacientes con el fin de alcanzar los objetivos de control²⁰ (tabla 1), los cuales debían ser pactados con el paciente al inicio del tratamiento teniendo en cuenta principalmente el resto de



Variables de intervención

1. Grupo control.
2. Grupo de intervención.

Variables de resultado

Variables destinadas al cálculo del riesgo cardiovascular: edad, sexo, presión arterial, colesterol total, cHDL y tabaquismo. No se recogió la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) debido a la dificultad para su recogida y la posible variabilidad en las interpretaciones. Por ello, se calculó el RCV en el supuesto de ausencia de HVI (RCV1) y de presencia de ésta (RCV2).

Para garantizar la confidencialidad sin menoscabo del control de calidad de los datos, la hoja de recogida de datos cuenta con una doble entrada: número de identificación del paciente (número asignado a cada médico y número correlativo de inclusión del paciente) y el número de historia, para comprobar datos; únicamente se procede a la mecanización del número de identificación del paciente, y la persona que mecaniza los datos desconoce el código de asignación. Toda la información fue considerada confidencial y el acceso a ella estuvo protegido convenientemente.

Para la recogida de datos se diseñó una hoja de recogida de datos con las variables que recogen los médicos de atención primaria en cada visita (la de inclusión, a los 3, 6 y 12 meses).

Análisis estadístico

Se calculó un tamaño de muestra para detectar una diferencia estandarizada de medias de 0,4 (de la variable resultado RCV), con una hipótesis unilateral, un valor de alfa de 0,05 y una potencia de 0,80, lo que supone un total de 77 diabéticos por grupo (154 diabéticos en total) que, en previsión de un máximo del 20% de pérdidas, supondrían 180 diabéticos (90 por grupo). El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 11.0. Se efectuó una descripción de las características ge-

los factores de riesgo cardiovascular. Así, en la visita inicial, a todos los pacientes se les recomendaba un tratamiento no farmacológico, que consistía en dieta dirigida a normalizar las concentraciones de glucemia y lípidos así como a conseguir una reducción del peso cuando era necesario, que debía ser gradual (0,25-1 kg/semana), recomendación de realización de ejercicio físico (recomendar 20-30 min de paseo diario, 3 veces/semana) y consejo médico antitabaco sistemático. El tratamiento farmacológico consistía en el incremento escalonado de la medicación si después de 4 semanas para la glucemia, 8 semanas para el colesterol y 2 semanas para la presión arterial no se alcanzaban los objetivos de control.

Variables y recogida de datos

Se recogieron las variables que se exponen a continuación.

Variables generales

Son las destinadas a establecer la comparabilidad de los 2 grupos y que puedan influir en los resultados: estado civil, convivencia, estudios, ocupación laboral, tratamiento al inicio, hemoglobina glucosilada, autocontroles, índice de masa corporal (IMC), comorbilidad, tratamientos asociados, consumo de alcohol y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.

TABLA 1
Objetivos de control

	Objetivo control	Intensificar intervenciones
Control glucémico (HbA _{1c})	< 7	> 8
Control lipídico		
Colesterol total	< 200 mg/dl	≥ 230 mg/dl
cLDL	< 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
cHDL	> 40 mg/dl	< 35 mg/dl
TG	≤ 150 mg/dl	> 200 mg/dl
PA	≤ 130/85	> 140/90
Consumo tabaco	No	Sí
IMC	20-25	> 25

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; TG: triglicéridos.

TABLA 2 Características de los pacientes al inicio

	Grupo control (n = 101) n (% sobre total grupo)	Grupo intervención (n = 87) n (% sobre total grupo)
Varones	58 (57,4)	58 (66,7)
Estado civil		
Solteros	7 (7,1)	7 (8)
Casados	80 (81,6)	74 (85,1)
Viudos	11 (11,2)	6 (6,9)
Convivencia		
Solo	8 (8,2)	6 (6,9)
Acompañado sin núcleo familiar	11 (11,3)	6 (6,9)
Núcleo familiar	78 (80,4)	75 (86,2)
Nivel de estudios		
Sin estudios	58 (59,8)	38 (43,7)
Primarios	31 (32)	35 (40,2)
Secundarios	7 (7,2)	14 (16,1)
Universitarios	1 (1)	0 (0)
Ocupación laboral		
Asalariado	11 (11,3)	14 (16,1)
Autónomo	3 (3,1)	5 (5,7)
Ama de casa	30 (30,9)	21 (24,1)
Estudiante	0 (0)	1 (1,1)
Parado	2 (2,1)	2 (2,3)
Jubilado	51 (52,6)	44 (50,6)
Consumo alcohol. No	64 (63,4)	53 (60,9)
Antecedentes familiar de cardiopatía isquémica. No	74 (86)	67 (77,9)
Autocontroles. No	38 (39,2)	45 (51,7)
Tratamiento al inicio		
Dieta sola	21 (20,8)	18 (20,7)
Antidiabéticos orales	35 (34,7)	31 (35,6)
Terapia oral combinada	28 (27,7)	25 (28,7)
Antidiabéticos orales + insulina nocturna	3 (3)	5 (5,7)
Antidiabéticos orales + insulina	2 (2)	1 (1,1)
Insulina	12 (11,9)	5 (5,7)
Control glucemia. Sí	52 (53,1)	44 (52,4)
Nefropatía. Sí	16 (16,3)	9 (10,6)
Retinopatía. Sí	8 (8,2)	6 (7,1)
Neuropatía. Sí	9 (9,3)	7 (8,2)

nerales en los grupos control y de intervención con objeto de conocer la comparabilidad de los grupos, la descripción del RCV y los FRCV basales y a los 12 meses, el análisis de medidas repetidas antes y después de la intervención en cada uno de los grupos (test de la t de Student para datos apareados para las variables normales y test de Wilcoxon para las no normales) y la comparación de grupos mediante un modelo lineal general de análisis de la varianza.

El protocolo del estudio fue aprobado por el CEIC de Atención Primaria de Valencia y Castellón.

Resultados

Se incluyó a 188 pacientes entre febrero y junio del 2002 (101 pacientes en el grupo control y 87 en el de interven-

TABLA 3 Variables de riesgo cardiovascular y RCV al inicio del estudio

	Control Media (IC del 95%)	Intervención Media (IC del 95%)
Edad	63,6 (62,5-64,7)	62,9 (61,8-64)
PAS	142,1 (139,3-144,8)	142,1 (138,6-145,7)
PAD	80,1 (78,4-81,7)	81,4 (79,3-83,4)
CT	221,9 (213,5-230,3)	228,4 (219,2-237,5)
cHDL	49,5 (47,9-52)	52,2 (49-55,4)
RCV1	36,9 (34,4-39,4)	35,1 (32,7-37,5)
RCV2	48,8 (46,3-51,4)	47,1 (44,6-49,6)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; IC: intervalo de confianza; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RCV: riesgo cardiovascular; RCV1: cálculo de riesgo cardiovascular suponiendo la ausencia de hipertrofia ventricular; RCV2: cálculo del riesgo cardiovascular suponiendo la presencia de hipertrofia ventricular.

TABLA 4 Diferencias de medias entre la visita de inclusión y la visita a los 12 meses

	Control Diferencia media (IC del 95%)	p	Intervención Diferencia media (IC del 95%)	p
HbA _{1c}	-0,1 (-0,3 a 0,1)	NS	-0,1 (-0,4 a 0,2)	NS
PAS	3,9 (0,6-7,2)	0,02	8,2 (4,7-11,8)	< 0,001
PAD	1,4 (-0,5 a 3,3)	NS	3,7 (1,4-6)	0,002
CT	14,8 (3,4-26,2)	NS	25 (14-36)	> 0,000
cHDL	-3,3 (-6,8 a 0,1)	0,058	2,5 (-0,1 a 5)	0,052
RCV1	2,5 (-0,04 a 5,1)	0,054	4,3 (2,3-6,4)	< 0,000
RCV2	2,6 (-0,1 a 5,3)	0,058	4,7 (2,5-6,8)	< 0,000

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RCV1: cálculo de riesgo cardiovascular considerando la ausencia de hipertrofia ventricular; RCV2: cálculo del riesgo cardiovascular considerando la presencia de hipertrofia ventricular.

ción), de los cuales 116 eran varones (61,7%), con una edad media de 62,9 ± 5,1 años. Las características socio-demográficas y médicas al inicio del estudio eran similares en ambos grupos (tabla 2). Respecto a las variables de RCV, al inicio del estudio, la media del RCV1 fue de 36,1 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 34,4-37,8) y la del RCV2 de 48,1 (IC del 95%, 46,4-49,8) (tabla 3).

A los 12 meses seguían en el estudio 159 pacientes (83 en el grupo control y 76 en el grupo intervención), de los cuales 95 eran varones (60,1%), con una edad media de 63,9 ± 4,9 años.

En el análisis antes-después se observa un incremento del 8,6% (p = 0,031) en el porcentaje de no fumadores en el grupo de intervención, mientras que prácticamente no varía en el grupo control. En la tabla 4 podemos observar que hay una disminución significativa de todas las variables de riesgo y un aumento del cHDL en el grupo de intervención, mientras que en el grupo control sólo se observa una reducción significativa de la presión arterial sistólica (PAS). Respecto al RCV, aunque se produce una disminución en ambos grupos, ésta sólo es estadísticamente signifi-

ficativa en el grupo de intervención. Sin embargo, en el análisis de la varianza de medidas repetidas no se observa que estas diferencias sean debidas a la intervención.

Discusión

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser analizadas para una adecuada valoración de los resultados: la realización de un ensayo aleatorizado por grupos, necesarios en este tipo de intervenciones, hace que los datos deban ser interpretados con cautela, debido a la mayor variabilidad, especialmente dentro del grupo control. El hecho de que cada facultativo haya actuado según su criterio disminuye la potencia del estudio y hace que sea menor que la deseada, lo que afecta a la validez de los cambios producidos en el grupo de intervención, como los que no se han podido detectar. Por otra parte, con el fin de minimizar otros sesgos que pueden introducirse en este tipo de diseños²¹, los médicos participantes aceptaron participar en el estudio previamente a la aleatorización y la inclusión de los pacientes fue realizada por otro investigador que no era el facultativo.

Asimismo, al participar los facultativos en el estudio de forma voluntaria y por interés sobre este tema, se puede introducir algún sesgo. Al tratarse de médicos más motivados, las diferencias entre los 2 grupos pueden haber sido menores que las que realmente existen en la práctica. En ese sentido, los resultados adquieren un valor mayor por cuanto la mejora se ha producido sobre un grupo situado por encima de la media.

El período de estudio es corto en la evolución de la diabetes, por lo que los cambios en el RCV conseguidos, caso de no mantenerse, supondrían un escaso impacto en la morbimortalidad cardiovascular. En cualquier caso, esa mejora del RCV en el grupo de intervención debe haberse transmitido a los pacientes ya que, en todos los ensayos clínicos en los que se ha observado (en especial mediante una disminución del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL]), se ha registrado una menor incidencia de eventos cardiovasculares, ya desde el primer año. Por otro lado, para el objetivo principal del estudio, el plazo de un año resulta un tiempo muy apropiado.

En cuanto a los resultados clínicos, hay que destacar la significativa disminución del RCV respecto al basal que se observa al final del estudio en el grupo de intervención, que es casi el doble del que se consigue en el grupo de práctica habitual. Además, la disminución observada en el grupo de práctica habitual no alcanza la significación estadística. Este descenso del riesgo se consigue fundamentalmente a través de una mejora de casi todos los parámetros que se consideran en la ecuación de Framingham (incremento del porcentaje de no fumadores en el grupo de intervención, disminución de la PAS y en menor medida de la diastólica [PAD], y descenso del colesterol total), sólo en

Lo conocido sobre el tema

- Los pacientes diabéticos tienen un RCV elevado.
- Los médicos de familia tienen dificultades para conseguir controlar los FRCV.
- La ausencia de protocolos se cita como uno de los factores que dificulta la atención a los pacientes diabéticos.
- La disminución del riesgo cardiovascular global es un objetivo a conseguir antes que el control de la glucemia.

Qué aporta este estudio

- La disminución del RCV en los pacientes diabéticos es posible en atención primaria.
- El RCV de los pacientes que siguen un protocolo intensivo es menor que el de los pacientes que reciben un cuidado habitual.
- El protocolo de intervención diseñado se acerca mucho a la práctica habitual rigurosa que realizan algunos médicos de familia.
- Las diferencias en el grupo de intervención, aunque no alcanzan significación estadística, tienen impacto clínico.

el caso del cHDL el aumento no alcanza significación estadística (aunque clínicamente resulta importante, más aún si se lo compara con la disminución en el grupo de práctica habitual). La mejora es especialmente importante en el caso de la PAS y el colesterol total. De forma paradójica, el descenso del RCV se acompañó de ausencia de modificación en la hemoglobina glucosilada en los 2 grupos. Este resultado llama la atención por cuanto el protocolo hacía un especial hincapié en las decisiones escalonadas cuando el paciente no alcanzase un control glucémico adecuado. Una posible explicación de este dato puede ser que los pacientes con un control glucémico bajo o muy bajo eran escasos y que las posibilidades de mejora eran menores que en otros factores. Otra posible justificación es que, al no incluirse el control glucémico entre los parámetros de la ecuación de Framingham, los médicos del grupo de intervención le hayan prestado menos atención. Por otro lado, es conocido que el control glucémico por sí mismo no disminuye la aparición de eventos cardiovasculares^{22,23}. Aunque nuestro estudio no pretendía conocer el impacto en la morbimortalidad, creemos que ese impacto podría haber sido apreciable incluso en el período de desarrollo del estudio. Algunos estudios^{24,25} realizados en pacientes

diabéticos dirigidos a controlar FRCV aislados, como la hiperlipidemia o la hipertensión, han demostrado que descensos pequeños en la PAS o la PAD, o en las cifras de cLDL, tienen una importante repercusión en la morbi-mortalidad. Lo mismo sucede con la reducción en el porcentaje de fumadores. En el estudio Steno 2²⁶ se comprueba que el riesgo relativo de eventos es significativamente menor en el caso de los pacientes tratados de forma intensiva respecto a los de tratamiento convencional. En ese estudio, en el que se aprecian reducciones de algunos parámetros similares a las de nuestro trabajo, se observan diferencias en la aparición de eventos ya en el primer año. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo cardiovascular muy elevado, la aparición de un primer evento cardiovascular es 2-4 veces mayor entre ellos respecto a los no diabéticos²⁷, también es más elevada la mortalidad cardiovascular tras un evento²⁸ y, a pesar de todas estas evidencias, el control global de los FRCV sigue siendo muy deficiente²⁹. Los resultados de nuestro estudio refuerzan los datos aportados por otros investigadores, que han valorado el impacto de intervenciones estructuradas para mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos³⁰⁻³². Nuestro estudio confirma que es posible disminuir el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos atendidos en atención primaria siguiendo algoritmos secuenciales para abordar los diferentes factores de riesgo.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento, por su ayuda en el seguimiento y la recogida de datos de los pacientes incluidos, a: M. Al-tarriba, A. Artero, J. Asamar, P. Ayuso, J. Baleriola, F. Beneyto, C. Borrás, F. Brotons, R. Carratalá, M.A. Casanova, M.D. Cebrián, J. Collado, A. Collado, M. Colomer, F. Cortes, A. Corti-lla, M. Enguidanos, M. Franch, R. Galiana, R. García, C. García, A. García, I. Giner, M. Giner, R. González, L.J. Igual, P. Marín, C. Martínez, S. Martínez, C. Masmano, D. Matoses, S. Millian, J. Monleon, J. Montoro, E. Mora, M. Morera, I. Muñoz, J.J. Nadal, B. Nogués, J. Pacheco, L. Pascual, A. Picó, R. Prieto, M. Prosper, E. Puchades, L. Quiles, G. Rabanaque, J. Ripio, J.I. Sánchez, J. Sanfélix, E. Sempere, D. Tórtola y F. Vera.

Bibliografía

- Haffner SM, Lehto S, Rönne-
maa T, Pyörälä K, Laakso M. Mor-
talidad por cardiopatía coronaria en pacientes con diabetes tipo
2 y en individuos no diabéticos con o sin infarto previo. *N Engl
J Med.* 1998;339:229-34.
- Miettinen H, Lehto S, Salo-
maa VV, et al. Impact of diabetes on
mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care.*
1998;21:69-75.
- Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE,
Matthews DR, Holman RR. Risks factors for coronary artery
disease in non insulin dependent diabetes mellitus: United King-
dom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ.*
1998;316:823-8.
- Stern MP. Glycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care.*
1997;20:1501-10.
- Lehto S, Rönne-
maa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kaliio V, Laak-
so M. Dyslipemia and hyperglycemia predict coronary heart di-
sease events in middle aged patients with NIDDM. *Diabetes
Care.* 1997;46:1354-9.
- Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coro-
nary Heart Disease in People with Diabetes. *Clin Diabetes.*
1998;16:171-82.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyos-
hi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of
diabetic microvascular complications in andomis patients with
non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomised prospec-
tive 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-17.
- The Diabetes Control and complications Trial research group.
The effect of intensive treatment of diabetes on the development
and progression of long term complications in insulin dependent
diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blo-
od-glucose control with metformin on complications with type
2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet.* 1998;352:854-6.
- Vijan S, Hofer T, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic
control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann
Intern Med.* 1997;127:788-95.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG,
Thorgeisson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves
prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a sub-
group analysis of the randomised Simvastatin Survival Study
(4S). *Diabetes Care.* 1997;20:614-20. Fe de erratas: *Diabetes
Care.* 1997;20:1048.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravasta-
tin on coronary events after myocardial infarction in patients
with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-
9.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure
control and risk of macrovascular and microvascular complica-
tions in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703-13.
- Stamier J. Epidemiology, established major risk factors, and the
primary prevention of coronary heart disease. En: Parmiey WW,
editor. Chaterjee. Filadelfia: JB Lippincott; 1987. p. 1-41.
- Saydah S, Fradkin J, Cowie C. Poor control of risk factors for
vascular disease among adults with previously diagnosed diabe-
tes. *JAMA.* 2004;291:335-42.
- American Diabetes Association: clinical practice Recommenda-
tions 2001. Management of dyslipemia in adults with diabetes.
Diabetes Care. 2001;Suppl 1.
- González-Santos P, Herrera Pombo JL, Ascaso JF, Escobar F,
Gómez-Gerique JA, Perepérez JA, et al. Dislipemia diabética.
Documento de consenso de la sociedad española de Endocrino-
logía y la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Av Diabetolo-
gía.* 1998;14:33-43.
- De Grauw WJ, Van de Lisdonk EH, Behr RR, Van Gerwen
WH, Van Hoogen M, Van Weel C. The impact of type 2 diabe-
tes mellitus on daily functioning. *Fam Pract.* 1999;16:133-9.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An up-
date coronary risk profile. A statement for health professionals.
Circulation. 1991;83:356-62.
- Grupo de estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud
(GEDAPS). Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en aten-
ción primaria. Madrid: Ediciones Harcourt S.A.; 1999.
- Puffer S, Torgeson D, Watson J. Evidence for risk of bias in cluster
randomised trials: review of recent trials published in three
general medical journals. *BMJ.* 2003;327:785-90.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, UK Prospective
Diabetes Study Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea,
metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus.

- Progressive requirement for multiples therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281:2005-12.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53. Fe de erratas: *Lancet*. 1999;354:602.
 24. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53. Fe de erratas: *N Engl J Med*. 2000;342:748.
 25. 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.
 26. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O et al. Multifactorial Intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
 27. Impact of diabetes on long term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Oasis. *Circulation*. 2000;102:1014-9.
 28. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; Suppl 1:s15-35.
 29. Bonet A, Gosalbes V, Navarro J, Tortola D, Collado A, Puertas A, et al. Control de Factores de Riesgo Cardiovascular en pacientes diabéticos atendidos en dos equipos de atención primaria y costes directos asociados. Parte I. Valoración del riesgo cardiovascular. *Medifam*. 2002;12:493-500.
 30. Peters AL, Davidson MB. Application of a diabetes managed care program: the feasibility of using nurses and a computer system to provide effective care. *Diabetes Care*. 1998;21:1037-43.
 31. Fanning E, Selwyn B, Larme A, Defronzo R. Improving efficacy of diabetes Management using treatment algorithms in a mainly hispanic population. *Diabetes Care*. 2004;27:1638-46.
 32. Rodondi N, Peng T, Karter A, Bauer D, Vittinghoff E, Tang S, et al. Therapy modifications in response to poorly controlled hypertension, dyslipemia, and diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2006;144:475-84.

ANEXO
1

RIESGO CORONARIO

Justificación

Definición

Probabilidad de presentar un evento coronario en un determinado período (generalmente 5 o 10 años). Este concepto asume una prevención de la enfermedad isquémica del corazón desde el punto de vista multifactorial, ya que se ha demostrado que ésta es más efectiva que la prevención unifactorial o de los factores de riesgo aisladamente¹.

Factores de riesgo cardiovascular

En primer lugar consideramos los factores mayores o causales que han demostrado inequívocamente su relación independiente y cuantitativa con la cardiopatía isquémica. Éstos son: tabaquismo, concentraciones séricas elevadas de colesterol total (CT) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), concentraciones séricas bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), diabetes mellitus y edad. Otros factores se han relacionado con un mayor riesgo de enfermedad coronaria y pueden ser condicionales (cuya causalidad no ha sido evidenciada de forma contundente) o predisponentes (empeoran los independientes o causales)². Los factores condicionales son: aumento de los triglicéridos (TG), partículas pequeñas de LDL, homocisteína, lipoproteína (a), fibrinógeno y proteína C reactiva. Entre los factores predisponentes se encuentran: obesidad, obesidad abdominal, inactividad física, historia familiar prematura de enfermedad coronaria, características étnicas y factores psicosociales.

Utilidad clínica del cálculo del riesgo coronario

En primer lugar permite detectar a los pacientes de alto riesgo hacia los cuales debemos dirigir más intensamente nuestros recursos, tal y como proponen las sociedades europeas³. Además, se mejora la relación coste-efectividad de nuestras intervenciones y es el criterio de indicación de tratamiento farmacológico en los casos de hipertensión arterial e hipercolesterolemia⁴. El riesgo coronario (RC) nos permitirá, además, cuantificar el beneficio obtenido con nuestras intervenciones.

Tipos de métodos

Hay numerosos métodos para calcular el RC que presentan variabilidad en la medición de éste⁵, con importantes repercusiones clínicas. Podemos dividirlos en 2 grupos: los métodos que clasifican a los pacientes en categorías o métodos cualitativos y los que cuantifican el RC, o cuantitativos. Los primeros están representados por las guías clínicas de mayor repercusión para el tratamiento de la hipercolesterolemia (NCEP-II⁶) y la hipertensión arterial (JNC-VI⁷). Estos métodos ofrecen mayor simplicidad para la estimación, pero se pierde precisión. Los métodos cuantitativos se basan en el estudio de Framingham⁸ y entre ellos se encuentra la tabla de Anderson⁹, que es el método recomendado por el PAPPS-semFYC¹⁰. Otros son las tablas de las sociedades europeas de 1998¹¹, de Wilson¹², Grundy¹³ y D'Agostino¹⁴. Actualmente, éstos son los aconsejados por su mayor exactitud en la predicción.

Consideraciones

Los métodos mencionados sólo estiman la probabilidad de experimentar un evento coronario en pacientes libres de enfermedad cardiovascular y no pueden aplicarse en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

En general, los métodos predicen el RC, sin incluir el resto de enfermedades cardiovasculares.

La mayor parte predice la enfermedad coronaria de forma global, es decir, incluida la angina de pecho, el infarto de miocardio silente o clínicamente manifiesto, la insuficiencia coronaria (angina inestable) y la muerte por enfermedad coronaria. Otros métodos¹³ predicen sólo la enfermedad coronaria en sentido estricto, lo que excluye la angina de pecho estable, por lo que la estimación será más baja.

Los métodos proceden de estudios sobre poblaciones de más alto riesgo que la nuestra, por lo que habrá una sobrestimación del riesgo¹⁵.

Los factores de riesgo condicionantes y los predisponentes no están incluidos en los métodos de cálculo, por lo que puede haber subestimación del riesgo si estos factores están presentes en un paciente.

Diabetes mellitus como factor de riesgo especial para el cálculo del riesgo coronario

Hay consenso a la hora de considerar la diabetes mellitus como un factor de riesgo que incluye al paciente en la categoría de «alto riesgo», es decir, que necesita intervención agresiva para la reducción del RC, ya que éste es similar al que presentan los individuos con enfermedad coronaria estable de recurrencia de un evento coronario mayor¹³. Para algunos autores¹⁶, el riesgo de los pacientes diabéticos se aproxima al de los pacientes con enfermedad coronaria establecida. Sin embargo, esta consideración puede no ser aplicable a las poblaciones de bajo riesgo, como la nuestra¹³.

Protocolo de cálculo del riesgo coronario

Se realizará el cálculo del RC utilizando el método basado en el estudio de Framingham⁹. Este método predice la enfermedad coronaria de forma global (incluye todas las formas de cardiopatía isquémica) y cuantitativa, y además es el recomendado por el PAPPS-semFYC.

Los datos que es preciso recoger para el cálculo del RC son los siguientes:

- Edad (años).
- Sexo: mujer (1); varón (0).
- Presión arterial sistólica (PAS) (media de 2 determinaciones) en mmHg.
- Valor sérico de CT (mg/dl).
- Valor sérico de cHDL (mg/dl).
- Tabaquismo: consumo de cualquier cantidad de cigarrillos/día durante por lo menos el último mes (1); no fumador (0).
- Diabetes (se seguirán los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association [ADA] de 1997 pese a que los investigadores del estudio de Framingham consideraban la diabetes cuando la glucemia basal era ≥ 140 mg/dl o bien estar en tratamiento con insulina o con antidiabéticos orales) sí (1) o no (2).

Tras recoger los datos se realizará el cálculo informático del riesgo según la ecuación del método escogido.

Dos consideraciones con respecto a las variables:

- Los criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda no se incluirán para el cálculo del RC.
- Se utiliza la PAS aunque la predicción es muy similar con la presión arterial diastólica (PAD), la asociación con la cardiopatía isquémica es algo más potente, sobre todo en ancianos, además de que el rango de valores es mayor^{9,17}.
- Se utilizará la ecuación de Framingham⁹ con los coeficientes y constantes que utiliza dicho método.

Protocolo de actuación

Diagnóstico del paciente diabético

Según los criterios de la ADA de 1997¹⁸:

- Glucemia basal en plasma venoso ≥ 126 mg/dl, tras 2 determinaciones.
- Síntomas típicos de diabetes y glucemia al azar ≥ 200 mg/dl. No es necesaria una segunda determinación.
- Glucemia a las 2 h de una sobrecarga oral con glucosa (SOG) con 75 g glucosa ≥ 200 mg/dl.

Continúa

**ANEXO
1****Evaluación paciente diabético**

Se registrarán los siguientes datos en la valoración inicial del paciente diabético¹⁹.

1. Antecedentes familiares:

- Diabetes.
- Enfermedades cardiovasculares.

2. Antecedentes personales:

- Enfermedades cardiovasculares.
- Factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia.
- Consumo de alcohol.
- Complicaciones específicas de la diabetes.

3. Evolución y grado de control de la diabetes:

- Motivo de diagnóstico.
- Características de la dieta.
- Control metabólico previo.
- Tipo y frecuencia de autoanálisis.
- Ingresos hospitalarios anteriores.
- Tratamientos anteriores y actuales. Cumplimiento.

4. Exploración física:

- Peso, talla, índice de masa corporal (IMC).
- Índice cintura/cadera.
- Presión arterial.
- Exploración neurológica.
- Pulsos femorales y pedios.
- Examen de pies.
- FO.

5. Análíticas y exploraciones complementarias:

- Sangre: glucemia, creatinina, CT, cHDL, cLDL, TG, HbA_{1c}.
- Orina: microalbuminuria.
- Electrocardiograma (ECG).

Protocolo de actuación inicial*Paciente que necesita estabilización con insulina*

Glucemia basal > 300 mg/dl, glucemia al azar > 350 mg/dl o síntomas clínicos importantes (pérdida de peso, cetonuria, etc.)^{20,21}.

Iniciar con NPH 0,5 U/kg: 2/3 antes del desayuno, 1/3 al acostarse.

Humalog/regular: 5-10 U antes del desayuno y la cena.

*Paciente que no necesita estabilización con insulina***Objetivos de control**

Los objetivos deberán ser establecidos al inicio del tratamiento teniendo en cuenta principalmente el resto de factores de riesgo cardiovascular²².

	Objetivo control	Intensificar intervenciones
Control glucémico (HbA _{1c})	< 7	> 8
Control lipídico		
CT	< 200 mg/dl	≥ 230 mg/dl
cLDL	< 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
cHDL	> 40 mg/dl	< 35 mg/dl
TG	≤ 150 mg/dl	> 200 mg/dl
Presión arterial	≤ 130/85	> 140/90
Consumo tabaco	No	Sí
IMC	20-25	> 25

Tratamiento no farmacológico

En pacientes obesos se instaurará una dieta y la modificación de los estilos de vida incorporando un aumento de la actividad física como tratamiento inicial²³.

Dieta

Debe ir dirigida a normalizar los valores de glucemia y lípidos, así como a conseguir una reducción del peso cuando es necesario, la cual debe ser gradual (0,25-1 kg/semana). La sucrosa y los alimentos que la contienen pueden sustituir a otros hidratos de carbono, hasta un máximo del 10% de las calorías, siempre y cuando se mantenga el adecuado control de la glucemia y los lípidos²⁴.

La distribución de las calorías en la dieta recomendada para un paciente diabético es la siguiente²⁵:

Continúa

**ANEXO
1****1. Primer nivel:**

- < 30% de grasas: el 8-10% saturadas, el 15% monoinsaturadas y el 7-10% poliinsaturadas.
- El 55% de hidratos de carbono.
- El 15% de proteínas.
- < 300 mg de colesterol al día.

Si no es efectiva, pasaremos al siguiente nivel:

2. Segundo nivel:

- < 7% grasas saturadas.
- < 15% grasas monoinsaturadas.
- < 200 mg de colesterol al día.

Actividad física y ejercicio

La actividad física mejora el estado cardiovascular y el bienestar, incrementa la sensibilidad a la insulina, disminuye la presión arterial y mejora el perfil lipídico en los pacientes diabéticos.

El incremento escalonado de la actividad física debe integrarse en la modificación del estilo de vida de los diabéticos tipo 2. Debe ser prescrito con modificaciones específicas en los pacientes con enfermedad vascular conocida (o riesgo elevado), polineuropatía sensitiva importante o complicaciones microvasculares avanzadas.

El conocimiento de los efectos inmediatos del ejercicio en las concentraciones de glucosa es obligatorio en todos los pacientes tratados con insulina.

Debe realizarse un autocontrol sistemático de las concentraciones de glucosa antes, durante y especialmente algunas horas después del ejercicio, con el objetivo de establecer la respuesta al ejercicio y establecer su práctica adecuada.

Deben valorarse las ventajas del incremento del ejercicio físico y sus riesgos.

Consejo médico antitabaco sistemático

Si los valores de control no son alcanzados en 3 meses (6 meses para la obesidad), se iniciará tratamiento farmacológico de los factores de riesgo presentes.

Protocolo de control de la glucemia*Tratamiento oral farmacológico***Pacientes obesos**

Metformina^{26,27}: en pacientes obesos (IMC > 27) o con hipertrigliceridemia (TG > 600 mg/dl). Iniciar con 850 mg/día. Incrementar 850 mg/día a la semana si no se han conseguido objetivos de control, hasta 2,55 g/día en 3 dosis.

Pacientes no obesos

Sulfonilureas: iniciar glicacida 80 mg/día. Incrementar 80 mg/día a la semana si no se han conseguido los objetivos de control, hasta 250 mg/día en 3 dosis.

Si tras 4 semanas con las dosis máximas en monoterapia no se ha conseguido el grado de control adecuado, iniciar tratamiento con 2 fármacos²⁸⁻³⁰.

Glucemias posprandiales elevadas: metformina + repaglinida

Repaglinida: es efectiva para disminuir las concentraciones de hemoglobina glucosilada, de manera similar a las sulfonilureas^{31,32}. Sin embargo, es más efectiva en disminuir las glucemias posprandiales. Efectividad sumatoria con metformina³³.

Glucemias posprandiales normales

Metformina + sulfonilureas: efecto sumatorio, mejoran la disminución de la glucemia. Cuando se añade metformina a una sulfonilurea, el perfil lipídico mejora³⁴.

Si tras 4 semanas con las dosis máximas con 2 fármacos no se ha conseguido el grado de control adecuado: iniciar tratamiento con insulina.

Tratamiento con insulina

Dosis nocturna de NPH + terapia oral diurna (dos veces al día).

Pacientes con tratamiento oral

Cuando la terapia oral combinada falla³⁵⁻³⁷:

- Obesos: los mejores resultados (control glucemia, peso y lípidos) se han obtenido con metformina + insulina^{38,39}. Dosis máxima de metformina.

- No obesos o con cardiopatía isquémica, metformina o sulfonilureas. NPH al acostarse: iniciar con 0,2 U/kg de peso.

Incrementar 2 U/día si no hay control, hasta 25-30 U/día.

Pacientes tratados previamente con insulina

En pacientes en tratamiento con insulina que no consiguen el control de la glucemia, añadir uno de los siguientes fármacos: metformina^{40,41} o sulfonilureas, según el peso.

Si tras 4 semanas del escalón anterior no se consigue el control, iniciar el tratamiento necesario con insulina para alcanzar el control.

Tratamiento con insulina en monoterapia

Iniciar una pauta de 2 dosis al día: 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena.

Añadir insulina lispro si hay hiperglucemias posprandiales (mejor control posprandial y menos hipoglucemias).

Las variaciones no deben ser superiores a 2-4 U/día, modificándose sólo una de las dosis.

Incrementar la frecuencia de autoanálisis.

Seguimiento

La hemoglobina glucosilada debe controlarse cada 3 meses en todos los pacientes con insulina y cada 6 meses en pacientes con dieta o tratamiento oral.

PROTOSCOLOS DE CONTROL DE OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**Dislipidemias**

La prevalencia de dislipidemia entre los pacientes con diabetes mellitus oscila entre el 30 y el 70%. El trastorno lipoproteínico más frecuente consiste en un aumento en la producción de triglicéridos transportados por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el aumento de las LDL y descenso del cHDL. Datos del estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKDPS)⁴² señalan 5 factores fundamentales para el desarrollo de la CC en el paciente diabético: el aumento de las LDL, el descenso de las HDL, el incremento de la presión arterial, el tabaquismo y la hiperglucemia.

Continúa

**ANEXO
1**

El beneficio observado en prevención secundaria con el descenso de las cifras de cLDL no ha podido ser demostrado en prevención primaria, probablemente por el pequeño número de pacientes diabéticos incluidos en los estudios. Así, tanto en el Helsinki Heart Study⁴³ como en el AFCaps/Textcaps⁴⁴ se produjeron importantes reducciones de la mortalidad en el grupo tratado con respecto al grupo placebo, pero no llegaron a alcanzar significación estadística.

En el estudio SENDCAP⁴⁵, 164 varones y mujeres diabéticos fueron aleatorizados para recibir bezafibrato o placebo durante 3 años, demostrando una reducción relativa del riesgo de experimentar un infarto agudo de miocardio o cambios isquémicos en el electrocardiograma del 68%.

Sin embargo, en prevención secundaria, el análisis de subgrupos de 2 grandes estudios con estatinas, 4S y CARE, muestran los indudables beneficios que se alcanzan con la reducción de las concentraciones de cLDL en los pacientes con DM2 y cardiopatía isquémica establecida^{46,47}. En el estudio 4S se incluía a 201 pacientes diabéticos, pero con valores de triglicéridos prácticamente normales. En el grupo tratado con simvastatina se produjo una reducción del 55% del riesgo de nuevos eventos coronarios y del 43% de la mortalidad global frente al grupo placebo. En el estudio CARE se incluyó a 586 pacientes diabéticos, que experimentaron una reducción relativa del riesgo del 25% de presentar nuevos eventos coronarios en el grupo tratado con pravastatina.

Tratamiento no farmacológico

Véase el protocolo de actuación inicial.

Si los valores de control lipídico no han sido alcanzados en 3 meses: iniciar tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico

Iniciar tratamiento con estatinas: la elección de la estatina que emplearemos de inicio se realizará en función del grado de descenso de los valores de LDL que necesitemos para alcanzar los objetivos y de si el paciente está en tratamiento anticoagulante o no:

	cLDL	Estatina	Dosis inicial	Dosis máxima
Pacientes anticoagulados		Pravastatina	20 mg	40 mg
Pacientes no anticoagulados	160-189 mg/dl	Simvastatina	20 mg	40 mg
		Atorvastatina	10 mg	40 mg
	≥ 190 mg/dl	Simvastatina	40 mg	
		Atorvastatina	20 mg	

En caso de intolerancia a las estatinas, el fármaco de elección será el bezafibrato, en dosis de 200 mg/8 h, o bien 400 mg/24 h en su formulación retard.

Si tras 2 meses (8 semanas) no se alcanzan los objetivos, se aumentará hasta la dosis máxima. Si no se alcanza control con la dosis máxima de simvastatina (40 mg), se pasará a 40 mg atorvastatina.

Si tras 2 meses (8 semanas) no se alcanzan objetivos, añadir colestiramina 4 g/día.

Si tras 2 meses (8 semanas) no se alcanzan objetivos, remitir al paciente a la unidad de lípidos.

Seguimiento

Control analítico semestral.

HIPERTENSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial (HTA) se encuentran frecuentemente asociadas en un mismo paciente. Entre un 30 y un 80% de los diabéticos tipo 2^{48,49}, según se empleen para el diagnóstico criterios anteriores o posteriores al V Informe del Joint National Committee (JNC-V), presentan cifras de presión arterial elevadas. Porcentajes similares se encuentran en las encuestas de salud realizadas en el estudio NHANES III⁵⁰, en las cuales se comprueba que hasta en un 63% de los pacientes se presentan ambas enfermedades. Por su parte, a partir de los datos proporcionados por ensayos clínicos se sabe que entre un 10 y un 22% de los pacientes hipertensos están diagnosticados también de DM^{25,51}.

Tratamiento no farmacológico

Véase el protocolo de actuación inicial.

Si no se han alcanzados los objetivos tensionales en 3 meses: iniciar tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico⁵²⁻⁵⁵

Pacientes sin proteinuria

Iniciar tratamiento con amilorida/hidroclorotiazida 5/50 día.

Si no hay control en 2 semanas, asociar progresivamente:

- Ramipril 2,5 mg/día hasta 5 mg/día.
- Atenolol 50 mg/día hasta 100 mg/día.
- Felodipino 5 mg/día.

Pacientes con proteinuria

Iniciar tratamiento con ramipril 2,5 mg/24 h⁵⁶.

Incrementar a 5 mg/día si en 2 semanas no se consigue el control.

Si no se consigue el control en 2 semanas, añadir progresivamente:

- Amilorida/hidroclorotiazida 5/50 día.
- Atenolol 50 mg/día, incrementar hasta 100 mg/día.
- Felodipino 5 mg/día.

Si no se consigue el control, remitir a los pacientes a la unidad de HTA.

Pacientes con contraindicaciones o efectos secundarios a algún fármaco

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

– Efectos secundarios: sustituir el IECA por losartán 50 mg/24 h (si hay mal control en 2-3 semanas, aumentar a 50 mg/12 h. Si hay mal control en 2-3 semanas, seguir el protocolo y asociar atenolol 50 mg/24 h, etc.).

Continúa

**ANEXO
1**

– Cardiopatía isquémica: (también estarán los antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]). Si hay mal control con amilorida/hidroclorotiazida, asociar atenolol 50 mg/día y seguir el protocolo.

Amilorida/hidroclorotiazida

– Ante un valor de potasio ≥ 5 , sustituir por hidroclorotiazida 50 medio comprimido/24 h (si hay mal control en 2-3 semanas, seguir el protocolo y asociar ramipril 2,5 mg/24 h, etc.).

– Cardiopatía isquémica: ante una creatinina $\geq 2,5$ mg, iniciar el protocolo con ramipril 2,5 mg/24 h (si no hay control en 2-3 semanas incrementar el ramipril a 5 mg/24 h; si no hay control en 2-3 semanas, asociar furosemida 10 mg/24 h (mañana) y si no hay control en 2-3 semanas, aumentar furosemida a 20 mg/24 h (mañana y mediodía); si no hay control en 2-3 semanas, asociar atenolol 50 mg/24 h y seguir el protocolo.

Bloqueadores beta

Retirar y asociar felodipino 5 mg/24 h y a partir de ahí seguir el protocolo.

Bloqueadores de los canales del calcio

– Ante edemas periféricos sustituir felodipino de la siguiente manera:

1. Si no toma bloqueadores beta: diltiazem retard 180 mg/24 h (si no hay control en 2-3 semanas, aumentar a 240 mg/24 h y seguir el protocolo).
2. Si toma bloqueadores beta: otra dihidropiridina que cause menos edemas periféricos y con una semivida larga, no verapamilo ni diltiazem (amlodipino 5 mg/24 h, y si no hay control, incrementar a 10 mg/24 h; nitrendipino 20 mg/24 h y si no hay control aumentar a 40 mg/24 h).

– Cardiopatía isquémica: si no hay control con atenolol 100 mg/24 h, asociar doxazosina 2 mg/noche (frente a ramipril 10 mg/24 h) y seguir protocolo.

Seguimiento

Control de la presión arterial cada 3 meses.

Control analítico y ECG cada año.

OBESIDAD

El 90% de los pacientes con DM2 es obeso o tiene sobrepeso⁵⁷.

Para pacientes entre 20 y 69 años se han establecido por consenso los siguientes valores: obesidad IMC ≥ 30 , sobrepeso IMC, 25-29,9⁵⁸.

El exceso de grasa en el cuerpo conduce a un aumento de la resistencia a la insulina, por disminución de los receptores de esta última. La hiperinsulinemia provoca aumento en la síntesis de lípidos hepáticos y del tejido adiposo, así como el depósito de grasa en el tejido adiposo. La resistencia a la insulina predispone a la diabetes. Esta alteración es reversible con la pérdida de peso. Muchos estudios muestran que la resistencia a la insulina, la diabetes y el sobrepeso u obesidad están fuertemente asociados^{59,60}.

Pequeñas o moderadas pérdidas de peso en pacientes diabéticos se han relacionado con mejora de los factores de riesgo cardiovascular^{50,61}.

Tratamiento no farmacológico

Véase el protocolo de actuación inicial.

Si no se han alcanzados los objetivos establecidos en 6 meses: iniciar tratamiento farmacológico.

Actualmente se encuentran disponibles 2 fármacos para el tratamiento de la obesidad junto con la dieta. Sin embargo, ninguno de los dos está financiado y su coste es elevado. Por ello, se puede prever que muchos pacientes no acepten el tratamiento.

Orlistat

El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática que carece de efectos sistémicos y tiene un efecto dependiente de la dosis.

La dosis que ha demostrado ser efectiva es 120 mg, en cada una de las 3 comidas principales.

Sus efectos secundarios son flatulencia, urgencia fecal y aumento en el número de las deposiciones, que aparecen al inicio del tratamiento y se resuelven de forma espontánea. Se ha observado que estos efectos aumentan cuando se incrementa el porcentaje de grasa de la dieta.

El tratamiento con este fármaco en combinación con una dieta hipocalórica ha demostrado mejores resultados que el tratamiento con dieta sola. Es decir, consigue una mayor disminución del peso, mejora el control de la glucemia y disminuye la hemoglobina glucosilada, disminuye el colesterol total, el cLDL y los triglicéridos en el plasma, reduce la necesidad de tratamiento antidiabético y también el perímetro de la cintura⁶²⁻⁶⁵.

Sibutramina

Es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, con propiedades lipolíticas y termogénicas.

Administrado en dosis de 10-30 mg/día en combinación con una dieta hipocalórica y ejercicio físico regular, consigue reducciones en el peso⁶⁶.

Este fármaco debe ser administrado con precaución en pacientes hipertensos, porque puede aumentar la presión arterial en 2-3 mmHg⁵⁵.

Entre los efectos adversos destacan sequedad de boca, insomnio y astenia.

Bibliografía

1. Shaper A, Pocock S, Philips A, Walker M. Identifying men at high risk of heart attacks: strategy for use in general practice. *Br Med J*. 1986;293:474-9.
2. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use multiple-risk-factor assessment equations. A statement for health care professionals from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1348-59.
3. Pyörälä K, De Baker G, Graham I, Poolo-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994;15:1300-31.
4. Asenjo Vázquez C, Maiques Galán A, Vilaseca Canals J. Concepto y utilidad del riesgo coronario en el manejo de la hipercolesterolemia. *FMC*. 1997;4:536-43.
5. Maiques Galán A, Vilaseca Canals J. Variabilidad en la valoración del riesgo cardiovascular. *FMC*. 2000;7:611-28.
6. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89:1329-445.
7. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-46.

Continúa

ANEXO
1

8. Kannel WB, McGee FK, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38:46-51.
9. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991;83:356-62.
10. Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Guía de prevención cardiovascular. Madrid: SERSA; 1996.
11. Wood D, De Backe G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis.* 1998;140:199-270.
12. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
13. Grundy SM. Primary prevention of coronary Heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation.* 1999;100:988-98.
14. D'Agostino, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silberhatz H, Wilson PWF, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J.* 2000;139:272-81.
15. Maiques A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno-Manzanero P, García Torán JM. Cálculo del riesgo coronario de los pacientes incluidos en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. *Aten Primaria.* 1995;15:86-92.
16. Haffner SM, Letho S, Rönneima T, Pyörälä K, Lankso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-34.
17. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* 1990;121:293-8.
18. American Diabetes Association. Report of the Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-97.
19. SEMFYC. Diabetes mellitus tipo 2. FMC 2000;protocolo 2000/3:10.
20. UK Prospective Diabetes Study Group. Relative efficacy of randomly allocated diet, sulfonylurea, insulin or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ.* 1995;310:83-8.
21. UK Prospective Diabetes Study Group. A 6-year, randomised, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed type2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. (UKPDS 24). *Ann Intern Med.* 1998;128:165-75.
22. Grupo de estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GEDAPS). Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria. Madrid: Ediciones Harcourt S.A.; 1999.
23. Wing RR, Marcus MD, Salata R, et al. Effects of a very-low-calorie diet on long term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. *Arch Intern Med.* 1991;151:1334-40.
24. Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, et al. Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. *Diabetes Care.* 1993;16:1301-5.
25. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation.* 1994;89:1329-445.
26. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes. The Multicenter Metformin Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541-9.
27. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34). *Lancet.* 1999;352:854-64.
28. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, UK Prospective Diabetes Study Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiples therapies (UKPDS 49). *JAMA.* 1999;281:2005-12.
29. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541-9.
30. Hermann LS, Schersten B, BitzenPO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care.* 1994;17:1100-9.
31. Schwartz SL, Goldberg RB, Strange P. Repaglinide in type 2 diabetes: a randomized, double blind, placebo-controlled, dose-response study. *Repaglinide Study Group. Diabetes.* 1998;47 Suppl 1:A98.
32. Berger s, Strange P. Repaglinide, a novel and hypoglycemic agent in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blind, fixed-dose study. *Repaglinide Study Group. Diabetes.* 1998;47 Suppl 1:A18.
33. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformine monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:119-24.
34. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 1999;131:281-303.
35. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1992;327:1426-33.
36. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtimes insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.
37. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes: a meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 1996;156:259-64.
38. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1992;327:1426-33.
39. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtimes insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.
40. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44:107-12.
41. Avilés-Santa L, Sinding J, Rasking P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;131:182-8.

Continúa

**ANEXO
1**

42. Turner RC, Millins H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependant diabetics. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKDPS:23). *BMJ*. 1998;316:823-8.
43. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*. 1992;15:820-5.
44. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
45. Elkes RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind, placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*. 1998;21:641-8.
46. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 1997;20:614-20.
47. Goldberg RB, Mellies MUJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survival with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation*. 1998;98:2513-9.
48. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting diabetes type 2 patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*. 1993;11:309-17.
49. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic before and after de JNC-V. *Diabetes Care*. 1994;17:1247-51.
50. Harris MI. Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:754-8.
51. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med*. 2000;160:211-20.
52. The Sixth Report of the Joint National Committee of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-46.
53. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:151-83.
54. Canadian recommendations for the management of hypertension. *CMAJ*. 1999;161 Suppl:S1.
55. Guidelines for the Management of Hypertension: Report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Human Hypertens*. 1999;13:569-92.
56. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes: results of the hope study and micro-hope substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
57. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:1744-66.
58. Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:587-97.
59. Pi-Sunyer FX. Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31 Suppl:S602-8.
60. Chan Jn, Rimm EB, Colditz GA, Stamper MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17:961-9.
61. Metz JA, et al. A randomized trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients: impact on cardiovascular risk reduction. *Arch Intern Med*. 2000;160:2150-8.
62. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens*. 1998;16:2013-17.
63. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med*. 2000;248:245-54.
64. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res*. 2000;8:49-61.
65. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA*. 1996;23:1907-15.
66. Van Gaal LF, Wauters M, Peiffer F, De Leeuw I. Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction?. *Int J Obes Metab Disord*. 1998;22 Suppl 1:S38-40.