

### **Los pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes y los individuos no diabéticos supervivientes de un infarto de miocardio tienen el mismo riesgo cardiovascular. Un estudio poblacional con 3,3 millones de individuos**

*Diabetes patients requiring glucosa-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people*

**Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Hansen ML, Folke F, Buch P, Madsen M, Vaag A y Torp-Pedersen C**

**Circulation. 2008;117:1945-54.**

**Fundamento.** Se necesitan grandes estudios poblacionales, dadas las discrepancias entre los diferentes estudios a la hora de estimar el riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus, especialmente en los individuos jóvenes.

**Métodos y resultados.** Se siguieron durante 5 años todos los residentes en Dinamarca de edad superior a los 30 años, a partir de registros individualizados en todo el país. Se compararon los pacientes diabéticos que se trataban con hipoglucemiantes y los no diabéticos que habían presentado o no un infarto de miocardio. Independientemente de la edad, la tasa de riesgo proporcional de Cox ajustada por edad para muerte cardiovascular fue de 2,42 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,35-2,49) para varones con diabetes mellitus sin infarto agudo de miocardio previo, y de 2,44 (IC del 95%, 2,39-2,49) para varones no diabéticos con un infarto de miocardio previo ( $p = 0,60$ ). Se tomó como referencia a los varones no diabéticos sin infarto de miocardio previo. Los resultados para las mujeres fueron de 2,45 (IC del 95%, 2,38-2,51) y de 2,62 (IC del 95%, 2,55-2,69) ( $p = 0,001$ ), respectivamente. Para el desenlace compuesto de infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular, la tasa de riesgo en varones con sólo diabetes mellitus fue de 2,32 (IC del 95%, 2,27-2,38) y de 2,48 (IC del 95%, 2,43-2,54) para aquéllos con infarto de miocardio previo ( $p = 0,001$ ), respectivamente. Los resultados para las mujeres fueron de 2,48 (IC del 95%, 2,43-2,54) y de 2,71 (IC del 95%, 2,65-2,78) ( $p = 0,001$ ), respectivamente. Los distintos riesgos analizados fueron similares para ambos tipos de diabetes. Después de ajustar los análisis para comorbilidades, nivel so-

cioeconómico y tratamientos médicos profilácticos, mostraron resultados similares.

**Conclusiones.** Los pacientes diabéticos de edad superior a 30 años, que precisan medicación hipoglucemiante, tienen un riesgo cardiovascular equiparable a los individuos sin diabetes que han tenido un infarto de miocardio, siendo esto independiente de la edad y del tipo de diabetes. Por lo tanto, la necesidad de tratamiento hipoglucemiante debe promover un tratamiento profiláctico intensivo para las enfermedades cardiovasculares.

### **COMENTARIO**

Hace unos años, el Adult Treatment Panel III estadounidense estableció que los pacientes diabéticos presentan un riesgo coronario alto, por lo que en ellos se deben poner en práctica medidas preventivas similares a los que han sobrevivido a un infarto agudo de miocardio<sup>1</sup>. Entonces, se introdujo el término equivalente coronario para otras formas de arteriosclerosis distintas a las coronarias. Más recientemente, las guías europeas para la prevención cardiovascular también han adoptado estas consideraciones<sup>2</sup>. Esta consideración supone, desde un punto de vista práctico, asumir los mismos objetivos para los diversos factores de riesgo que en la población coronaria y la irrelevancia de utilizar tablas de riesgo específicas para la población diabética.

Entre otros, la asunción de que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen el mismo riesgo vascular que los individuos coronarios se debe al trabajo de Haffner et al<sup>3</sup>, un estudio que evaluó de forma prospectiva, durante 7 años, a 1.373 individuos no diabéticos y a 1.059 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de ambos sexos. De igual manera que el estudio danés ahora comentado, los individuos eran escandinavos (fineses) y la base de datos recogía a los individuos a los que se reembolsaba la medicación hipoglucemiante. Estos resultados se contestaron en otros estudios del Reino Unido, y así, en un estudio tanto observacional como de cohortes, en población escocesa, se concluyó que el riesgo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 era menor que el de los individuos sin diabetes que habían sobrevivido a un infarto agudo de miocardio<sup>4</sup>, aunque en este estudio con pacientes escoceses se incluyó en el análisis a individuos con diabetes tratados únicamente con dieta y casos de diagnóstico reciente.

El estudio de Schramm et al aquí comentado presenta algunas limitaciones, entre las que, por supuesto, no se incluye un escaso tamaño muestral. Una de ellas deriva del uso de bases de datos de tratamiento hipoglucemiante, lo que no permite conocer el riesgo vascular de los individuos con diabetes tratados únicamente con dieta y, por tanto, los individuos incluidos en el estudio son

*aquéllos con una duración mayor de la enfermedad. El segundo, no describe con certeza cuál es el riesgo vascular de la diabetes mellitus tipo 1, ya que ha asumido como tales a los individuos con diabetes de menos de 40 años que se tratan únicamente con insulina.*

*Pese a ello, es evidente que este trabajo refuerza considerablemente el concepto de que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que ya están en tratamiento hipoglucemiante, son individuos de riesgo alto, tienen un "equivalente coronario" y, por tanto, son subsidiarios de emplear medidas "agresivas" para el tratamiento. El enfoque multifactorial recientemente publicado en el estudio STENO-2 indica claramente el beneficio cardiovascular derivado del tratamiento sobre la presión arterial, la hiperglucemia y la dislipemia de estos pacientes<sup>5</sup>. Finalmente, no cabe duda de que las figuras 1 y 2 estarán presentes en todas las presentaciones que versen sobre el riesgo vascular de la diabetes mellitus tipo 2, reemplazando a otras muy referenciadas, como las de Haffner et al.*

**Pedro Valdivielso**

#### Bibliografía

1. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>
2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Atherosclerosis. 2007;194:1-45.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä 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.
4. Evans JM, Wang J, Morris AD. 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;324:939-42.
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580-91.

## Efectos del descenso intensivo de la glucosa en la diabetes mellitus tipo 2

*Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*

**The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.**

*N Engl J Med. 2008;358:2545-59.*

**Fundamentos.** Los estudios epidemiológicos han mostrado una relación entre los valores de hemoglobina

glucosilada y los episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Hemos investigado si la reducción de la glucemia hasta valores de normalidad (tratamiento intensivo) pudiera reducir los episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen enfermedad vascular establecida u otros factores de riesgo.

**Métodos.** Se aleatorizó a 10.251 pacientes (media de edad 62,2 años), con unos valores medios de hemoglobina glucosilada del 8,1%, a recibir tratamiento intensivo (objetivo para hemoglobina glucosilada < 6%) o convencional (objetivo para hemoglobina glucosilada 7,0-7,9%). Entre los pacientes, el 38% eran mujeres y el 35% había tenido un episodio vascular previo. El desenlace primario del estudio fue un combinado de infarto agudo de miocardio e ictus no mortales más muerte de causa vascular. El hallazgo de una mortalidad mayor en el grupo de tratamiento intensivo llevó a suspender este brazo de tratamiento cuando se había alcanzado sólo un seguimiento medio de 3,5 años.

**Resultados.** Al año de seguimiento, se alcanzaron unos valores estables de hemoglobina glucosilada del 6,4 y el 7,5% en los grupos intensivo y convencional, respectivamente. En el seguimiento, el desenlace primario ocurrió en 352 pacientes del grupo intensivo y en 371 del grupo convencional (riesgo = 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,78-1,04; p = 0,16). En el mismo período, 257 pacientes del grupo de tratamiento intensivo fallecieron, cuando sólo lo hicieron 203 del grupo convencional (riesgo = 1,22; IC del 95%, 1,01-1,46; p = 0,04). Los episodios de hipoglucemia que precisaron de intervención médica y el aumento de peso superior a 10 kg fueron más frecuentes en los pacientes asignados al grupo de tratamiento intensivo (p < 0,001).

**Conclusiones.** Comparado con el tratamiento convencional, el uso de tratamiento intensivo encaminado a normalizar los valores de hemoglobina glucosilada, incrementó la mortalidad y no redujo de forma significativa los episodios mayores vasculares, durante los 3,5 años de seguimiento. En su conjunto, estos resultados desenmascaran un riesgo desconocido del tratamiento intensivo encaminado a reducir los valores de glucemia en pacientes de riesgo alto con diabetes mellitus tipo 2.

#### COMENTARIO

*Es bien conocido la relación entre la magnitud de la hiperglucemia, medida a través del porcentaje de hemoglobina glucosilada, y la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares en los individuos con diabetes mellitus tipo 2. Igualmente,*

del estudio UKPDS se conoce que una reducción del 1% en la hemoglobina glucosilada va acompañada de una reducción del 21% en las muertes por diabetes mellitus, del 14% de los casos de infarto agudo de miocardio (IAM), del 37% en las complicaciones microvasculares y de un 43% de los casos de arteriopatía periférica<sup>1</sup>. Las recomendaciones actuales de varias sociedades científicas aconsejan, como objetivo terapéutico, una hemoglobina glucosilada < 7%, a partir de un tratamiento escalonado en el que la metformina, más cambios del estilo de vida, está en el primer escalón, y en el segundo, la insulina, las glitazonas o las sulfonilureas<sup>2</sup>.

El objetivo de este estudio era conocer si la reducción de hemoglobina glucosilada hasta valores dentro del rango de normalidad, es decir, por debajo del 6%, mostraba resultados mejores de enfermedad vascular mortal y no mortal que el tratamiento convencional, con una hemoglobina glucosilada objetivo entre el 7 y el 7,9%. Como se indica en el resumen, el estudio se suspendió a los 3,5 años por un exceso de muertes en el grupo de tratamiento intensivo, mientras que la reducción en el desenlace principal no alcanzó la significación estadística. Pese a lo llamativo del resultado del estudio, las implicaciones prácticas de éste son limitadas. El motivo es simple: no se testó una estrategia terapéutica común para alcanzar la hemoglobina glucosilada < 6%, por lo que no es posible conocer si el aumento de la mortalidad se debió a los propios valores de hemoglobina glucosilada alcanzados (cosa poco probable, ya que no llegaron tan siquiera a los valores de normalidad), como a los procedimientos empleados para la consecución de los objetivos. En este sentido, es importante destacar que el grupo de tratamiento intensivo recibió más fármacos que el grupo convencional y más combinaciones de fármacos (el 70% recibió 3 o más hipoglucemiantes orales en comparación con sólo el 34%) y de insulina (el 77 frente al 55%). Aunque en el grupo intensivo fueron más frecuentes los episodios de hipoglucemia, las muertes asociadas con este episodio fueron únicamente 2, una en cada grupo. El estudio no se diseñó ni tiene potencia para analizar los diversos componentes del desenlace secundario, que es la mortalidad global, lo que es una limitación importante. No obstante, es de destacar que el aumento de mortalidad en el grupo intensivo se debió a una elevación de las muertes de origen vascular, aunque, de forma paradójica, los casos de IAM e ictus no mortales se redujeron en este grupo.

¿Qué lectura podemos hacer los clínicos? En primer lugar, se deben mantener los objetivos de hemoglobina glucosilada < 7%, sin que hayan evidencias que permitan suponer un número menor de episodios cardiovas-

culares con hemoglobinas glucosiladas más cercanas a las consideradas fisiológicas. En segundo lugar, debe reconocerse que la capacidad de reducir la enfermedad cardiovascular es limitada si sólo se hace a través del control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2, como se comentó en el primer párrafo. Por último, cabe recordar que la prevención cardiovascular descansa especialmente en un adecuado control de los 2 factores de riesgo que acompañan a la práctica totalidad de los pacientes diabéticos, a saber, la hipertensión arterial<sup>3</sup> y la dislipemia<sup>4</sup>. Es evidente que la prevención de la enfermedad vascular, principal causa de muerte entre los individuos con diabetes mellitus tipo 2, requiere de una aproximación multifactorial<sup>5</sup>.

**Pedro Valdivielso**

#### Bibliografía

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Mattherws DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
3. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355:253-9.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. 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. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.

### **Simvastatina con y sin ezetimiba en la hipercolesterolemia familiar**

*Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia*

**Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD y De Groot E; ENHANCE Investigators**

*N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.

**Fundamento.** La ezetimiba, un fármaco inhibidor de la absorción del colesterol, reduce los valores



del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) cuando se añade a un tratamiento con estatinas. Sin embargo, no se conoce el efecto de ezetimiba en la progresión de la arteriosclerosis. *Métodos.* Realizamos un estudio aleatorizado, doble ciego, de 24 meses de duración, que compara los efectos de 80 mg/día de simvastatina con placebo o con 10 mg de ezetimiba, en 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar. Se midió el grosor de la íntima-media de las paredes de las arterias carótidas y femorales mediante ultrasonografía en modo B. El desenlace primario fue el cambio medio del grosor de la íntima-media carotídea, definido como el promedio del grosor de la íntima-media medio de las paredes profundas de las arterias carótidas comunes, bulbo carotídeo y carótida interna de ambos lados.

*Resultados.* El desenlace primario (los cambios medios  $\pm$  desviación estándar [DE] en el grosor de la íntima-media carotídea) fue de  $0,0058 \pm 0,0037$  mm en el grupo tratado sólo con simvastatina y de  $0,0111 \pm 0,0038$  mm en el grupo tratado con simvastatina más ezetimiba (tratamiento combinado) ( $p = 0,29$ ). Desenlaces secundarios, consistentes con otras variables relacionadas con el grosor de la íntima-media de carótidas y femorales, no difirieron significativamente entre los grupos. Al final del estudio, la media  $\pm$  DE en los valores de cLDL fue de  $192,7 \pm 60,3$  mg/dl en el grupo de simvastatina y de  $141,3 \pm 52,6$  mg/dl en grupo de tratamiento combinado (diferencia entre grupos del 16,5%;  $p < 0,01$ ). Las diferencias entre los 2 grupos respecto de los valores de triglicéridos y proteína C reactiva fueron del 6,6 y el 27,5%, respectivamente, con una reducción mayor para el grupo de tratamiento combinado ( $p < 0,01$  para ambas comparaciones). Los acontecimientos adversos y los perfiles de seguridad fueron similares en ambos grupos.

*Conclusiones.* En pacientes con hipercolesterolemia familiar, el tratamiento combinado de ezetimiba más simvastatina no condujo a diferencias significativas en los cambios del grosor de la íntima-media, cuando se comparó frente a simvastatina en monoterapia, a pesar de descensos en los valores de cLDL y de la proteína C reactiva.

## COMENTARIO

*La irrupción en el mercado de la ezetimiba supuso el último gran avance en el tratamiento reductor de los valores de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), después de la introducción de las estatinas a finales de la década de los años ochenta. La adición de ezetimiba al régimen hipolipemiente con estatinas ha facilitado enormemente la consecución*

*de objetivos de LDL que se sitúan en la actualidad muy por debajo de la barrera de los 100 mg/dl. Su eficacia, tolerancia y grado bajo de efectos adversos la han situado como un tratamiento ampliamente prescrito, especialmente en poblaciones resistentes a estatinas (hipercolesterolemia familiar) y en los colectivos que requieren grandes descensos del colesterol (pacientes coronarios y diabéticos). En algunos países donde la combinación con simvastatina se encuentra comercializada en un solo comprimido, la penetración del fármaco ha sido espectacular, y ha presentado una prescripción de ezetimiba por 5 prescripciones de estatinas, esto es, una penetración del 20% del mercado<sup>1</sup>.*

*El fundamento para el uso de ezetimiba, como para otros hipolipemiantes, reside en que se estima que cualquier reducción del cLDL se acompañará de una reducción en la frecuencia y la gravedad de la enfermedad vascular arteriosclerótica. Esta afirmación se basa en los estudios ya establecidos con estatinas y en otros estudios que no han incluido estos fármacos, como la colestiramina, el ácido nicotínico e, incluso, el bypass ileal. Para los estudios con estatinas, se estima una reducción de episodios del 20% por cada reducción de 1 mmol (40 mg/dl) en la concentración de cLDL<sup>2</sup>. En los metaanálisis efectuados con fármacos no estatínicos, también se observa una reducción clara y significativa de los episodios cardiovasculares que están en relación con la reducción del cLDL<sup>3</sup>.*

*Por todo ello, no deja de ser sorprendente que el ENHANCE sea un estudio fallido, pues no hubo beneficios de la adición de ezetimiba a la dosis máxima de 80 mg de simvastatina en términos de progresión del grosor de la íntima-media carotídea, durante 2 años en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Y todo ello a pesar del hecho que en el grupo de tratamiento combinado se alcanzó un valor medio de cLDL de 141 mg/dl frente a los 192 mg/dl del grupo tratado con simvastatina en monoterapia. Así, es difícil explicar la no presencia de beneficio, como sería igualmente difícil explicar la ausencia de beneficio de una medida que redujera en 20 mmHg la presión sistólica en términos de prevención de la enfermedad vascular o de la reducción de un 1% en la hemoglobina glucosilada en términos de la enfermedad microvascular.*

*Los autores del estudio han barajado 3 hipótesis: a) falta de resolución del ultrasonido carotídeo para detectar diferencias entre grupos; b) selección inadecuada de pacientes con hipercolesterolemia familiar, como ejemplo de pacientes de riesgo alto, y c) problemas potenciales del fármaco que pudiesen sobrepasar de forma hipotética el beneficio relacionado con el mayor descenso del cLDL. Las 2 primeras parecen*

*poco probables, ya que en el estudio ASAP<sup>4</sup> se seleccionó la misma técnica y los mismos pacientes, aunque es cierto que los individuos del ASAP partían de grosor de la íntima-media basal superior a los pacientes del estudio ENHANCE. La tercera es sólo una hipótesis que sólo estudios con desenlace clínico, como el IMPROVE-IT, podrán confirmar. Hasta entonces, ¿qué papel debe jugar ezetimiba? En mi opinión, el estudio ENHANCE no cambia la actitud clínica, y ezetimiba deberá utilizarse en los individuos con hipercolesterolemia y riesgo vascular que no alcancen con estatinas en monoterapia los objetivos recomendados en las guías clínicas.*

**Pedro Valdivielso**

#### **Bibliografía**

1. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS, Ko DT, Krumholz HM. Use of Ezetimibe in the United States and Canada. *N Engl J Med.* 2008;358:1819-28.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
3. Gould LA, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther.* 2007;29:778-94.
4. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357:577-81.