



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Prevención primaria con aspirina. Evidencias y controversias

Moderador: **Miguel Ángel Prieto Díaz**

Médico de Familia, Centro de Salud de Vallobín-La Florida, Oviedo, España. Miembro del Grupo de Trabajo de HTA de SEMERGEN

Introducción

Uno de los retos e incertidumbres con los que trabaja día a día el médico de atención primaria es el tema de prevención de la enfermedad cardiovascular, que, como bien sabemos, es la primera causa de muerte en nuestro país. Actualmente los datos de importantes ensayos clínicos y metaanálisis nos dicen que no hay duda sobre la necesidad de realizar tratamiento antiagregante como prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica), existiendo varios fármacos con evidencia de prevención en este tipo de pacientes, uno de los más importantes el ácido acetilsalicílico, solo o asociado a otros antiagregantes como doble antiagregación.

Sin embargo, en prevención primaria la antiagregación sigue siendo hoy día motivo de controversia en la comunidad científica y confiere gran importancia a la hora de tomar decisiones, ya que obliga al médico de atención primaria a individualizar para cada paciente el balance entre el beneficio de antiagregar y el riesgo potencial de efectos secundarios, fundamentalmente hemorrágicos.

Aquí entra en juego la ayuda que supone para el clínico la estratificación del riesgo cardiovascular (RCV) que tiene el paciente que aún no ha tenido un evento que deseamos prevenir, nos ayuda a establecer un umbral de riesgo donde iniciar la prevención y nos permite clasificar, según algunas recomendaciones, tres grupos de pacientes atendiendo a este riesgo: RCV bajo donde los efectos adversos superan a los beneficios y son pacientes no subsidiarios de antiagregación en prevención primaria; RCV alto donde el beneficio supera al riesgo de efectos adversos hemorrágicos y son pacientes candidatos a antiagregación en prevención primaria, y, por último, el grupo de pacientes con RCV intermedio donde es preciso seleccionar a los pacientes fundamentalmente teniendo en cuenta los factores de riesgo cardio-

vascular presentes (aquí tiene especial importancia el paciente diabético), su tratamiento y grado de control, así como la presencia de algún tipo de manifestación de lesión de órgano subclínica, para valorar su antiagregación o no.

El objetivo de esta sesión es tratar de clarificar con un experto todas estas cuestiones e incertidumbres y responder a preguntas:

- ¿Cuáles son las actuales recomendaciones de las sociedades científicas sobre los criterios para la antiagregación en prevención primaria basadas en evidencias de ensayos clínicos?
- ¿Qué tablas son las más recomendadas para valorar el RCV de un paciente candidato a prevención primaria? ¿Qué riesgo estimamos RCV global o mejor RCV coronario?
- ¿Dónde es más eficaz la antiagregación en prevención primaria: enfermedad coronaria, ictus, mortalidad cardiovascular o mortalidad total?
- ¿Qué fármacos son los más recomendados en prevención primaria?
- ¿Es el ácido acetilsalicílico el “gold estándar” de la prevención primaria? ¿A qué dosis? ¿Qué interacciones tiene? ¿Cuándo debe asociarse un gastroprotector? ¿Qué alternativas debemos considerar utilizar en caso de hipersensibilidad, contraindicación o intolerancia a los efectos adversos del ácido acetilsalicílico?
- ¿Debemos considerar la prevención primaria en todos los pacientes diabéticos?
- ¿Existen diferencias de género para la antiagregación en prevención primaria?
- ¿Todos los grupos de edad se benefician por igual de la antiagregación en prevención primaria?
- En el paciente hipertenso, ¿existe algún umbral de presión arterial que desaconseje la antiagregación con ácido acetilsalicílico?
- ¿Existen estudios en marcha con nuevos antiagregantes? ¿Nuevas indicaciones?

Prevención primaria con aspirina. Evidencias y controversias

Juan Antonio Divisón Garrote

Médico de Familia, Centro de Salud de Casas Ibáñez, Albacete, España. Miembro del Grupo de Trabajo de HTA de SEMERGEN, Vocal de SEMERGEN Castilla-La Mancha

Hoy día no existen dudas de que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo y por tanto tampoco se duda de la importancia de su prevención.

Las actividades preventivas son fundamentalmente promover estilos de vida adecuados (control del sobrepeso, fomentar el ejercicio físico, dieta hiposódica...) y el tratamiento y control adecuado de los diferentes factores de riesgo.

Por otra parte, sabemos que el proceso de aterosclerosis y aterotrombosis es la base de la enfermedad cardiovascular y también es un hecho conocido que las plaquetas contribuyen a la activación endotelial y modulan respuestas inflamatorias, por lo que favorecen el inicio y progresión de las lesiones ateroscleróticas y sus posteriores complicaciones trombóticas. Con la erosión o ruptura de una lesión aterosclerótica se inicia un proceso de adhesión, activación y agregación plaquetar y posterior formación de un trombo, que es lo que lleva a un evento agudo.

Por estos motivos, la antiagregación con aspirina también puede ser de interés en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

El uso de la aspirina en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular está bien establecido y no existen dudas en cuanto a su beneficio. Sin embargo, en prevención primaria el uso de la aspirina sigue siendo motivo de controversia ya que, por una parte, el beneficio obteni-

do esta cerca del daño potencial derivado de su uso (hemorragias digestivas fundamentalmente) y por otra parte el beneficio neto es menor que en prevención secundaria ya que se utiliza en pacientes con un riesgo basal inferior.

Así pues, en prevención primaria la decisión de uso de aspirina debe tener en cuenta el riesgo cardiovascular global del paciente y los riesgos derivados de su utilización.

Hoy día, todavía existe controversia y variabilidad en las directrices de las diferentes sociedades científicas en cuanto al uso de aspirina en prevención primaria. No está definido qué escala de riesgo utilizar ni que umbral de riesgo hay que considerar para decidir antiagregar con aspirina en prevención primaria.

Lo que sí que parece evidente hoy día es que, dado su bajo coste en comparación al resto de antiagregantes y la escasez de datos en este aspecto del resto de antiagregantes disponibles, el antiagregante de elección debería ser la aspirina.

Otro aspecto a señalar es la importancia de la prevención primaria con respecto a la secundaria. Es un hecho conocido que el número de eventos es mayor en pacientes que ya tienen enfermedad aterosclerótica que en aquellos con riesgo elevado pero sin enfermedad y que en éstos las actividades preventivas reducen o retrasan la incidencia de nuevos casos. Esto apoya la estrategia de distinguir y priorizar la prevención primaria con respecto a la secundaria con el objetivo de minimizar el impacto de las enfermedades CV en la población.

En este taller se van a revisar las evidencias que hay con aspirina en prevención primaria. Se revisarán diferentes ensayos clínicos y metaanálisis y se comentan las directrices más actuales de las diferentes sociedades científicas en cuanto a la antiagregación en prevención primaria. Por último, en base a todo lo revisado se hace una serie de recomendaciones para la práctica clínica diaria en cuanto a cuándo antiagregar, a qué dosis, cuándo utilizar gastroprotección y algunos aspectos a tener en cuenta en el paciente antiagregado.

Ventajas del diagnóstico y tratamiento precoz de la diabetes

Moderador: José Manuel Comas Samper

Médico de Familia, Centro de Salud de La Puebla de Montalbán, Toledo, España. Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN, Miembro de la RedGDPS, Presidente de SEMERGEN Castilla-La Mancha

Introducción

Se justifica el título de esta mesa si tomamos como base el concepto de “memoria metabólica”, que relaciona la influencia que la historia previa de la diabetes mellitus (DM) con un buen control glucémico desde el inicio mediante los estilos de vida y un tratamiento adecuado, y a su vez posibilitar un legado que puede proteger o retrasar las complicaciones de origen diabético a largo plazo como resultado

final, demostrando las ventajas del diagnóstico y tratamiento precoz de la DM.

Se ha demostrado el problema de la DM no conocida, que según el estudio Diabet.es alcanza al 3,93%, respecto a una prevalencia total del 12% y de ahí la necesidad de mejorar ese diagnóstico precoz, evitando un diagnóstico tardío con presencia ya de complicaciones desde el inicio.

Existen suficientes evidencias que han demostrado la necesidad y el beneficio del control metabólico en el paciente con

diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El estudio UKPDS avaló esta evidencia, basada en el buen control glucémico y de la presión arterial, consiguiendo la disminución de las complicaciones de origen diabético, en especial a nivel microvascular.

Los 3 grandes estudios (ACCORD, ADVANCE y VADT) muestran que con el tratamiento intensivo hay menos posibilidad de influir en el desarrollo y/o progresión de las complicaciones, cuando los pacientes tienen una DM de larga evolución. En este tipo de pacientes con DM y mal control glucémico debe reducirse la hemoglobina glucosilada HbA1c, decidiendo cuidadosamente el objetivo y la forma de alcanzarlo. Es deseable reducir el riesgo de hipoglucemias graves por su asociación con eventos cardiovasculares, evaluando la relación beneficio-riesgo de los fármacos hipoglucemiantes disponibles, aconsejando evitar fármacos con riesgo innecesario de hipoglucemias.

No existe la diabetes leve y no hay justificación para demorar el tratamiento efectivo y adecuado.

Cualquier tratamiento se basará en el principio de la individualización en cada caso, dada la posibilidad del beneficio de una intervención determinada, siendo preciso barajar para ello las distintas posibilidades terapéuticas, la relación coste-beneficio así como la eficacia y eficiencia de cada uno de ellos.

Para ello se dispone de distintas alternativas. Desde la monoterapia, en general está aceptado su inicio con metformina, salvo problemas de intolerancia o contraindicaciones, hasta la terapia oral combinada o bien en asociación con insulina.

Las posibilidades terapéuticas son muy variadas, pasando por la asociación metformina y sulfonilureas hasta llegar a las nuevas terapias basadas en incretinas (inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 [DPP-4] y de los análogos del GLP-1). En un futuro cercano se presentarán nuevas alternativas con distintos mecanismos de acción.

Las distintas guías (ADA, SIGN, Canadiense, NICE, Sociedad Española de Diabetes, RedGDPS) plantean las posibilidades de tratamiento y alternativas a la combinación de las "clásicas" sulfonilureas y riesgo asociado de hipoglucemias e incremento de peso, con distintos posicionamientos de los distintos antidiabéticos orales, entre ellos los recientes inhibidores de DPP-4, partiendo de la base de la metformina, con efecto neutro sobre el peso, efecto sobre la hiperglucemia posprandial mejorando la fluctuación y reduciendo la variabilidad glucémica, mejorando el control glucémico mediante su acción a nivel pancreático (células α e inhibición de glucagon, células β y secreción de insulina en relación con la ingesta).

Bibliografía

1. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes: From excitement to frustration? *Diabetologia*. 2009;52:1219-26.
2. Di@bet.es. Estudio epidemiológico de la diabetes en España. Presentación Ministerio de Sanidad y Consumo. Octubre, 2010.
3. Mauricio D, et al. Controversias actuales en los objetivos de control glucémico. ¿Qué reflexiones exigen los resultados de los últimos estudios para abordar la diabetes mellitus tipo 2? *Med Clin (Barc)*. 2010;135 Supl 2:2-5.
4. 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.

5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Millar ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
7. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
8. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K y Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. 2008. London: Wiley.
9. Ampudia-Blasco FJ, Ceriello A. Importancia de la variabilidad del control glucémico diario en la consecución de los objetivos de control en la diabetes mellitus tipo 2: papel de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. *Med Clin (Barc)*. 2010;133 Supl 2:33-9.

Nuevos criterios diagnósticos en diabetes tipo 2. ¿Reemplazan a los anteriores?

Margarita Alonso Fernández

Médico de Familia, Profesora Asociada de la Universidad de Oviedo, Centro de Salud de La Eria, Oviedo, España. Miembro del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN, Miembro de la RedGDPS

La diabetes mellitus es una enfermedad de importancia creciente que afecta actualmente a unos 200 millones de personas en el mundo y cuya prevalencia aumenta progresivamente. En España, un reciente estudio¹ ha puesto de manifiesto que el 12% de la población mayor de 18 años es diabética, y que la tercera parte desconoce que padece la enfermedad. La forma más común, y a la que nos referiremos en esta ponencia, es la diabetes tipo 2 (DM2).

El diagnóstico clínico de esta enfermedad se basa en el concepto de que la hiperglucemia se asocia a las complicaciones características de la diabetes, en especial a la retinopatía. El punto de corte se ha consensuado en base a los resultados de estudios epidemiológicos en los que se ha observado un incremento en el desarrollo de retinopatía cuando se superaba el nivel de 126 mg/dl de glucemia basal o de 200 mg/dl tras 2 h de la ingesta de 75 g de glucosa.

Actualmente, los criterios diagnósticos de DM2 son:

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada).
- Glucemia en ayunas (al menos durante 8 h) ≥ 126 mg/dl.
- Glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 h tras la sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG).

– Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

En las tres últimas opciones es necesario confirmar el diagnóstico con una nueva determinación de cualquiera de las pruebas; en caso de discordancia entre dos tests se repetirá el que supere el umbral diagnóstico.

Se consideran clases de riesgo de diabetes:

- Glucemia basal alterada (GBA): glucemia basal entre 100-125 mg/dl.
- Intolerancia a la glucosa (ITG): glucemia entre 140-199 mg/dl a las 2 h de la SOG con 75 g de glucosa.
- Hemoglobina glucosilada alterada: HbA1c entre 5,7-6,4%.

La inclusión de la HbA1c como método diagnóstico en la DM2 es reciente; la American Diabetes Association (ADA)² recomendó su incorporación al haberse observado que el riesgo de retinopatía se incrementa cuando el valor de la HbA1c es mayor de 6,5%, siendo prácticamente inexistente por debajo de esta cifra. Aunque este aspecto se conocía desde hace más de 10 años, no se había recomendado como prueba diagnóstica debido a la existencia de diversas técnicas para su medición con distintos valores de referencia. Sin embargo, en 2007 se acordó, mediante consenso entre las diferentes Sociedades implicadas, la utilización de un único método de determinación y la estandarización de los valores resultantes.

Las ventajas que ofrece la HbA1c como prueba diagnóstica son: no precisa ayuno previo, su variabilidad interindividual e intraindividual es menor, apenas se altera por enfermedades agudas intercurrentes y ofrece un mejor índice de exposición glucémica. Como inconvenientes se señalan la inadecuación en caso de hemoglobinopatías o situaciones en las que el recambio eritrocitario está incrementado, la variación de su valor con la edad, la mala correlación entre la glucemia media y la HbA1c en algunos individuos y el coste.

Existe cierta polémica sobre la infravaloración diagnóstica de la diabetes utilizando como único método diagnóstico la glucosilada; mientras algunos autores respaldan esta opinión otros estudios apuntan que el diagnóstico se adelantaría unos años^{3,4}. Será necesario realizar nuevos estudios para aclarar este aspecto ya que el diagnóstico precoz es fundamental cuando hablamos de diabetes.

Cribado de diabetes tipo 2

Debemos tener presente que la duración de la hiperglucemia y su gravedad son determinantes en la aparición a medio y largo plazo de las complicaciones de la diabetes. Durante el largo periodo de hiperglucemia asintomática que transcurre hasta que se diagnostica la enfermedad, el paciente está expuesto a la aparición de complicaciones microvasculares, no siendo infrecuente que en el momento del debut diabético esté presente algún tipo de neuropatía o retinopatía⁵.

La hiperglucemia también constituye un factor de riesgo cardiovascular que no empieza con el diagnóstico de la diabetes, sino que es anterior, pudiendo preceder el evento cardiovascular a la aparición de la diabetes. Este riesgo podría evitarse o minimizarse con una intervención multifactorial⁶.

Tabla 1 Factores de riesgo de diabetes

Antecedentes familiares de primer grado
HTA
Dislipemia
Sedentarismo
Antecedentes de diabetes gestacional o macrosomía
Síndrome de ovario poliquístico, acantosis nigricans
GBA, ITG, HbA1c $\geq 5,7\%$
Antecedentes de enfermedad cardiovascular
Etnias de alto riesgo

Por otra parte, el tratamiento precoz de la diabetes, con un buen control metabólico en los estadios iniciales, ha demostrado⁷ efectos beneficiosos sobre la mortalidad incluso años después de cesar el tratamiento intensivo (*efecto legado*).

Ante estas premisas: a) problema de salud pública de gran magnitud, b) periodo asintomático prolongado, c) existencia de una prueba de cribado fiable, accesible, bien aceptada por profesionales y población y d) existencia de un tratamiento eficaz que produce más beneficios si se realiza precozmente que si se pospone al inicio clínico de la enfermedad, cabría preguntarse: ¿no cumple la DM2 los criterios de una enfermedad susceptible de cribado universal?

La respuesta es que ningún estudio ha puesto de manifiesto que este tipo de cribado reduzca la mortalidad. La ADA, US Preventive Service Task Force (USPSTF), American Academy of Family Physicians, American College of Physicians y la Canadian Task Force no recomiendan el *screening* en población general. En cambio, existen evidencias⁸ que aconsejan priorizar las actuaciones de cribado en población de riesgo, sin que exista consenso para definir ni la población diana ni la edad en que se debe iniciar.

La ADA² recomienda cribado anual a cualquier edad en personas con IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ y otro factor de riesgo (tabla 1) y cada 3 años a partir de los 45 años.

Cualquiera de los tests empleados para el diagnóstico de la diabetes es válido para realizar el cribado. La HbA1c predice, igual que la glucemia basal plasmática, el riesgo de padecer diabetes y mejor el riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad por cualquier motivo⁴ pero en general se prefiere utilizar la glucemia basal como prueba de *screening* por su sencillez, buena aceptación y coste-efectividad.

Bibliografía

- Di@bet.es Estudio epidemiológico de la diabetes en España. Presentación Ministerio de Sanidad y Consumo. Octubre, 2010.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. Diabetes Care. 2010;33 suppl 1:S11-61.
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1c criteria in the U.S population in 1988-2006. Diabetes Care. 2010;33:562-8.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin diabetes and cardiovascular risk nondiabetic adults. N Engl Med. 2010;362:800-11.

5. Godoy A, Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2022;55:657-70.
6. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of Interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2001;111:633-42.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
8. Harris R, Donahue K, Rihore S, Frame P, Woolf SH, Lohr KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2003;138:215-29.

Importancia del tratamiento precoz. ¿Disminuye las complicaciones asociadas a la diabetes?

Elías Delgado Álvarez

Medico Endocrinólogo, Profesor Asociado de la Universidad de Oviedo, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

En el estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC-Norfolk) se indica que existe una relación gradual entre los aumentos por encima del 5% de la HbA1c y la mortalidad por todas las causas, así como por causas cardiovasculares. Por cada 1% que aumenta la Hb1Ac, la mortalidad cardiovascular aumenta un 41%. Asimismo, es la HbA1c, y no la presencia o ausencia de diabetes, la que predice la muerte cardiovascular. Por este motivo, la concentración de HbA1c parece explicar la mayor parte del riesgo de mortalidad por diabetes y ser un factor de riesgo en la población general. Los esfuerzos de prevención pasan por reducir los niveles de HbA1c no sólo en pacientes con diabetes establecida, sino también en la población en general.

Establecer un nivel de HbA1c menor del 6,5% parece producir un beneficio en pacientes con un diagnóstico reciente de diabetes tipo 2. En el resto de pacientes surgen dudas en función del estadio de la enfermedad, la respuesta a la estrategia empleada en el tratamiento, el tratamiento a utilizar y la hipoglucemia. Sin embargo, se requieren estudios diseñados específicamente para responder a esta pregunta para poder sacar conclusiones definitivas.

Una disminución del 1% en el nivel de HbA1c resulta beneficiosa en todas y cada una de las complicaciones derivadas de la diabetes mellitus tipo 2. Así, se reducen en un 37% las complicaciones microvasculares ($p < 0,001$), en un 43% las amputaciones o la muerte por afección grave de vasos periféricos ($p < 0,001$), en un 21% las muertes relacionadas con la diabetes ($p < 0,001$), en un 14% los infartos agudos de miocardio ($p < 0,001$) y en un 12% los ictus ($p = 0,035$).

Aun viendo los beneficios que se producen disminuyendo los niveles de HbA1c, son varias las consideraciones a tener en cuenta en cuanto al tratamiento de la diabetes tipo 2. La primera de ellas tiene que ver con el estadio de la enferme-

dad. Si no se interviene en el momento inicial de la enfermedad, se estará dando margen a la hiperglucemia para generar una memoria metabólica alterada, y el tratamiento frente a la diabetes ya no sería beneficioso. Si se analizan aquellos pacientes que llevan poco tiempo de enfermedad, con una HbA1c baja, el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular es menor. Pero con el tiempo, este efecto beneficioso se pierde y no se ha demostrado un beneficio en los pacientes con una larga evolución de su diabetes.

La segunda de las consideraciones tiene relación con la respuesta a la estrategia implementada. El estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) se realizó para estudiar la influencia del control glucémico sobre el riesgo cardiovascular. Este estudio finalizó de forma prematura tras observarse un exceso de mortalidad en los pacientes sometidos a un tratamiento intensivo para disminuir la glucemia, es decir, para alcanzar cifras de HbA1c menores de 6,0%, en comparación con los pacientes que recibieron un tratamiento clásico, es decir, para alcanzar cifras de HbA1c de 7,0-7,9%. Además, un nivel alto de HbA1c se asoció con un mayor riesgo de muerte.

La tercera consideración se refiere al tipo de fármaco hipoglucemiante empleado. A un mismo nivel de HbA1c, hay fármacos que pueden producir efectos cardiovasculares diferentes. Aquellos agentes que se asocian más con hipoglucemias, es decir, las sulfonilureas, también se asocian con mayores riesgos cardiovasculares. En un estudio se ha observado que los pacientes tratados con sulfonilureas tienen un aumento en la tasa de mortalidad y mortalidad cardiovascular. Aunque el uso de metformina se ha asociado con una incidencia menor de eventos cardiovasculares, este beneficio se pierde con la asociación de ambos fármacos, es decir, de sulfonilureas con metformina.

La cuarta y última consideración se refiere a la hipoglucemia y el riesgo cardiovascular. La intensificación del tratamiento de la diabetes contribuye a que exista un mayor riesgo de hipoglucemia, particularmente en los estadios tardíos de la enfermedad. Esta hipoglucemia se ha correlacionado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. La hipoglucemia puede tener especial importancia en pacientes con diabetes de larga duración, pacientes ancianos y en aquellos pacientes con una enfermedad cardiovascular ya establecida.

Como conclusión, cabe destacar la importancia de detectar precozmente las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado para poder implementar las medidas terapéuticas lo más precozmente posible, que es donde está claro que cambian el futuro de las complicaciones micro y macrovasculares. Una vez que la diabetes se ha diagnosticado se debe intentar mantener los niveles de HbA1c lo más bajo posible, al menos en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticados. Para el resto de pacientes surgen dudas, ya que en esta decisión influye el tratamiento a utilizar y el riesgo de que se produzcan hipoglucemias.

Bibliografía

1. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ.* 2001;322:15-8.

2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329: 977-86.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-53.
4. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care.* 2010;33: 983-90.
5. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* 2006;49:930-6.
6. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes.* 2009; 58:2642-8.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
9. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia.* 2009;52:1219-26.