

Control glucémico, tratamiento hipolipemiante y pronóstico en pacientes diabéticos con enfermedad vascular periférica

Harm H. H. Feringa¹, Stefanos E. Karagiannis¹, Radosav Vidakovic¹, Abdou Elhendy², Olaf Schouten³, Eric Boersma¹, Jeroen J. Bax⁴ y Don Poldermans⁵, Róterdam y Leiden, Países Bajos; Marshfield, Wisconsin, Estados Unidos

En pacientes diabéticos con arteriopatía periférica (AP) es posible que el control glucémico sea un factor de riesgo subestimado. En estos pacientes, el tratamiento crónico con estatinas puede mejorar el control glucémico y el pronóstico. En un estudio observacional, de cohorte, efectuado en 425 pacientes diabéticos consecutivos con AP, se registró el tratamiento crónico con estatinas, se determinó el índice tobillo-brazo y se obtuvieron determinaciones seriadas de la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Durante el seguimiento (mediana 7 años), se produjo mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardíaca en un 37 y un 22%, respectivamente. Además de los valores del índice basal tobillo-brazo, las disminuciones de la concentración de HbA_{1c} y su variabilidad predijeron independientemente la evolución. Durante el seguimiento, entre pacientes en tratamiento crónico con estatinas fue más probable identificar una disminución de los valores de HbA_{1c} (cociente de riesgo [CR] ajustado = 1,86, intervalo de confianza [IC] del 95% 1,27-2,74) y valores de HbA_{1c} < 7% (CR ajustado = 2,58, IC del 95% 1,49-4,48). Las estatinas también se asociaron significativamente con una menor tasa de mortalidad por cualquier causa (CR ajustado = 0,39, IC del 95% 0,26-0,61) y de mortalidad cardíaca (CR ajustado = 0,40, IC del 95% 0,24-0,76). Partiendo de los resultados del presente estudio observacional, concluimos que las determinaciones seriadas de HbA_{1c} pueden mejorar la estratificación del riesgo en pacientes diabéticos con arteriopatía periférica. Además, el tratamiento con estatinas se asocia con un mejor control glucémico y pronóstico a largo plazo.

INTRODUCCIÓN

Los individuos con arteriopatía periférica (AP) de la extremidad inferior presentan una mayor mortalidad por cualquier causa y cardiovascular¹⁻⁴. La dia-

betes concomitante con hiperglucemia crónica puede causar una morbilidad adicional significativa que puede requerir tratamiento quirúrgico. Por esta razón, en todo el mundo se ha reconocido que la AP representa una carga sanitaria cada vez mayor, en particular en presencia de diabetes mellitus^{5,6}.

El control intensivo de la glucemia, con insulina o medicación hipoglucemiante oral, atenúa muchas de las complicaciones asociadas a la disglucemia. La identificación de pacientes que no mantienen un control estricto de la glucosa es importante, a fin de aplicar las medidas adecuadas para prevenir sus consecuencias adversas. El índice tobillo-brazo (ITB) es una determinación simple y eficaz para identificar a los pacientes con AP que presentan un mayor riesgo de un resultado adverso^{3,7}. Además de los factores de riesgo clínico y los valores del ITB, las determinaciones repetidas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) pueden mejorar la estratificación del riesgo.

¹Department of Cardiology, Erasmus Medical Center, Róterdam, Países Bajos.

²Department of Cardiology, Marshfield Clinics, Marshfield, WI, EE.UU.

³Department of Vascular Surgery, Erasmus Medical Center, Róterdam, Países Bajos.

⁴Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos.

⁵Department of Anesthesiology, Erasmus Medical Center, Róterdam, Países Bajos.

Correspondencia: Don Poldermans, MD, PhD, Dr. Molewaterplein 40, Room H-921, 3015 GD Róterdam, Países Bajos. Correo electrónico: d.poldermans@erasmusmc.nl

Ann Vasc Surg. 2007;21:780-9

DOI: 10.1016/j.avsg.2007.04.004

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 15 de octubre de 2007

En el tratamiento médico actual de pacientes con AP y diabetes los objetivos principales son: reducir los factores de riesgo, modificar el estilo de vida e instaurar un tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios⁶. El American College of Cardiology/American Heart Association han recomendado el tratamiento con estatinas para obtener una disminución de la concentración plasmática del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad⁶. A pesar de que los estudios recientes han sugerido que las estatinas mejoran la sensibilidad a la insulina en pacientes con síndrome metabólico⁸⁻¹³, sigue siendo controvertido si esta clase de fármacos mejora el control glucémico en pacientes con AP y diabetes, y si permite reducir las complicaciones asociadas a la disglucemia y la aterosclerosis sistémica.

En un estudio observacional, de cohorte, efectuado en pacientes con AP de la extremidad inferior y diabetes, tratamos de establecer el valor pronóstico de las determinaciones repetidas de HbA_{1c}, además de los valores del ITB, y evaluamos si el uso crónico de estatinas se asociaba con una mejora del control glucémico y del pronóstico durante el seguimiento a largo plazo.

MÉTODOS

Participantes en el estudio

El presente estudio fue un ensayo observacional, de cohorte, efectuado entre junio de 1990 y septiembre de 2005, en un centro individual, sobre pacientes consecutivos con AP derivados a nuestra clínica universitaria para la determinación del ITB, su evaluación clínica, y tratamiento. En este estudio se incluyó un total de 425 pacientes consecutivos con diabetes. Los pacientes candidatos eran mayores de 18 años de edad y sólo se incluyeron aquellos con un ITB $\leq 0,90$. Se excluyó a aquellos con un infarto de miocardio en los 6 meses previos, con insuficiencia renal (diálisis o tasa estimada de filtración glomerular [TFGe] < 15 ml/min/1,73 m²), y con cetonuria (> 3 mmol/l). Durante la primera visita, se sometió a un cribado a los pacientes para los factores de riesgo clínico, valores de ITB, y anomalías en un electrocardiograma de 12 derivaciones. Todos los pacientes tenían antecedentes de diabetes, diagnosticada sobre la base de una concentración plasmática de glucosa en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l o un deterioro de la prueba de tolerancia a la glucosa (concentración de glucosa a las 2 h $\geq 11,1$ mmol/l). En el momento de la presentación todos los pacientes recibían tratamiento con insulina o antidiabéticos orales. La pauta de insulina y la dosis de hipoglucemiantes orales se prescribieron a discreción

del médico responsable con el objetivo de reducir los valores de HbA_{1c} hasta $< 7\%$ ¹⁴. En general, se prescribió insulina cuando la glucemia no pudo regularse con hipoglucemiantes orales solos. Los médicos de familia, en colaboración con los internistas, dirigieron principalmente el tratamiento de la diabetes. Se registró el uso crónico de estatinas si los pacientes habían recibido esta clase de fármacos desde, como mínimo, un año después de la primera visita. Los datos clínicos se obtuvieron prospectivamente y se almacenaron en una base de datos informatizada. En todos los pacientes portadores de factores de riesgo clínico se alentaron una reducción de dichos factores y modificaciones del estilo de vida y todos los pacientes recibieron consejos dietéticos de un dietista.

Determinación del ITB

Utilizando un eco-Doppler con una sonda vascular de 8 MHz (Imexdop CT+ Vascular Doppler, Miami Medical, Powhatan, VA), técnicos con formación específica determinaron las presiones arteriales sistólicas en la arteria humeral pédea y tibial posterior bilateralmente. El ITB se calculó, después de un periodo de reposo en posición de decúbito supino durante, como mínimo, 10 min, dividiendo la mayor de las presiones obtenidas en el tobillo por la presión en arteria humeral. En caso de discrepancia en la presión arterial sistólica se usó la mayor de las dos presiones arteriales humerales. De los valores ITB obtenidos en cada pierna, en todos los análisis se utilizó el más bajo. Para el ITB la concordancia inter e intraobservador fue del 97% y el 98%, respectivamente.

Determinaciones seriadas de la HbA_{1c}

Durante la primera visita se obtuvo la concentración plasmática basal de HbA_{1c} en un laboratorio central utilizando un enzimoimmunoanálisis basado en tecnología de placa de microtítulos¹⁵. Durante las visitas de seguimiento, programadas a intervalos regulares a los 3, 6 y 9 meses y cada año después de la visita inicial, se efectuaron determinaciones seriadas de la concentración de HbA_{1c} para establecer el control evolutivo de la glucemia. Los valores absolutos de HbA_{1c} y los cambios porcentuales durante el seguimiento se consideraron un parámetro del control glucémico con el tiempo. Además, como medidas de la variabilidad de HbA_{1c}, se usaron la desviación estándar (DE) de las determinaciones seriadas y la diferencia absoluta entre los valores mínimos y máximos de HbA_{1c}. En todos los pacientes se obtuvieron determinaciones basales de este parámetro. En 13 pacientes (3%) en

los que no se dispuso de las determinaciones de HbA_{1c} al año, se usaron para el análisis las efectuadas a los 6 o 9 meses.

Criterios de valoración del estudio

Durante el seguimiento, las principales variables analizadas fueron la mortalidad por cualquier causa y la cardíaca. Las variables secundarias fueron el infarto de miocardio no mortal, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, progresión hasta una nefropatía terminal (NT), y complicaciones oculares, incluida la retinopatía que requirió fotocoagulación, extracción de cataratas o amaurosis, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud¹⁶. La información sobre la mortalidad se obtuvo contactando con el médico que derivó al paciente o consultando el registro civil municipal. En los pacientes que fallecieron, se revisaron los informes de la autopsia y los certificados de defunción y se interrogó a los médicos de cabecera para determinar la causa de la muerte. La *muerte cardíaca* se definió como la muerte causada por infarto agudo de miocardio, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva. La muerte súbita también se consideró de origen cardíaco. La información sobre las variables secundarias se obtuvo a partir de las visitas de seguimiento, cuestionarios remitidos por correo, entrevistas telefónicas y revisión de las historias clínicas. Se diagnosticó un infarto de miocardio no mortal cuando estuvieron presentes dos de lo siguiente: aumento de la concentración de enzimas cardíacas (concentración de creatincinasa [CK] > 190 U/l e isoenzima de CK con subunidades musculares y cerebrales [CK-MB] > 14 U/l, fracción CK-MB > 10% de la CK total, o troponina cardíaca > 0,1 ng/ml), cambios electrocardiográficos típicos (nuevas ondas Q > 1 mm o > 30 ms), y síntomas típicos de angina. La *insuficiencia cardíaca* se definió como la hospitalización por descompensación cardíaca con una fracción de eyección \leq 35%. El ictus se diagnosticó en presencia de síntomas típicos durante, como mínimo, un mes. La *NT* se definió como una TFGe < 15 ml/min/1,73 m² o la necesidad de iniciar diálisis o de un trasplante renal¹⁷. Oftalmólogos independientes del estudio tomaron la decisión de una fotocoagulación o extracción de la catarata.

Análisis estadístico

Los datos continuos (expresados como medias \pm error estándar de la media) se compararon utilizando la prueba t de Student o un análisis de la variancia cuando fue apropiado. Los datos categóricos se compararon utilizando la prueba de la χ^2 . Para eva-

luar las diferencias de la supervivencia entre pacientes tratados y no tratados con estatinas se utilizó el método de Kaplan-Meier con la prueba del *log-rank*. En estos pacientes, las estatinas no se asignaron aleatoriamente, por lo que de un sesgo de selección podría haber distorsionado profundamente los resultados del presente estudio. Los análisis de tendencia son instrumentos fiables para corregir este sesgo, y la base de utilizar las puntuaciones de tendencia se ha descrito previamente¹⁸. Por lo tanto, calculamos dichas puntuaciones de forma separada para los pacientes tratados con estatinas. En la puntuación de tendencia multivariada que se construyó utilizando un análisis de regresión logística múltiple, se incluyeron las variables asociadas independientemente con la decisión de prescribir estatinas e inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (ECA) ($p < 0,25$). Para evaluar si las estatinas se asociaban con una mejora del control glucémico y una menor tasa de las variables primarias y secundarias se usaron un análisis de regresión logística multivariada y un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox. La edad, factores de riesgo clínico, valores de ITB, electrocardiografía, concentración basal de colesterol, medicación cardiovascular y puntuaciones de tendencia se añadieron a todos los modelos de regresión multivariada. El control glucémico se evaluó en el seguimiento al año y en la última visita de seguimiento para valorar el efecto prolongado de las estatinas. Para evaluar las diferencias en el efecto de las estatinas entre pacientes tratados con insulina y con hipoglucemiantes orales se usaron pruebas de la heterogeneidad. Para todas ellas, se consideraron significativos valores de $p < 0,05$ (2 colas). Todos los análisis se efectuaron utilizando el programa estadístico SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Características basales

En la tabla I se presentan las características basales de los 425 participantes en el estudio. La edad media fue de $61 \pm 0,6$ años, y 291 pacientes (68%) eran hombres. En el período basal el índice medio de masa corporal fue de 25 ± 5 kg/m². El ITB medio fue de $0,61 \pm 0,01$. En 268 pacientes (63%) se identificó una AP grave (ITB \leq 0,70). Durante la visita inicial, 208 pacientes (49%) se presentaron con tratamiento con insulina y 217 (51%) recibían hipoglucemiantes orales. Un total de 158 (37%) recibían tratamiento crónico con estatinas. En el análisis de tendencia, las variables asociadas ($p < 0,001$) con la prescripción de estatinas fueron un

Tabla I. Características de los participantes incluidos en el estudio

Característica	Todos los pacientes (n = 425)	Sin estatinas (n = 267)	Estatinas (n = 158)	Valor de p
Edad (años)	61 ± 0,61	60 ± 0,85	62 ± 0,95	0,10
Sexo masculino	291 (68%)	181 (68%)	110 (70%)	0,70
Angor	102 (24%)	55 (21%)	47 (30%)	0,033
Infarto de miocardio previo	132 (31%)	74 (28%)	58 (37%)	0,053
Cirugía previa mediante <i>bypass</i> coronario	66 (16%)	36 (14%)	30 (19%)	0,13
Coronariopatía	198 (47%)	115 (43%)	83 (53%)	0,059
Antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva	45 (11%)	26 (10%)	19 (12%)	0,46
Antecedentes de ictus o de episodio isquémico transitorio	49 (12%)	25 (9%)	24 (15%)	0,069
Hipercolesterolemia	104 (24%)	18 (7%)	86 (54%)	< 0,001
Hipertensión arterial	195 (46%)	108 (40%)	87 (55%)	0,003
Tabaquismo	127 (30%)	85 (32%)	42 (27%)	0,25
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	31 (7%)	21 (8%)	10 (6%)	0,56
Ondas Q	103 (24%)	60 (23%)	43 (27%)	0,27
Bloqueo de rama izquierda	23 (5%)	17 (6%)	6 (4%)	0,26
Bloqueo de rama derecha	6 (1%)	4 (2%)	2 (1%)	0,84
Fibrilación auricular	26 (6%)	18 (7%)	8 (5%)	0,49
Aspirina	127 (30%)	53 (20%)	74 (47%)	< 0,001
Inhibidor de la ECA	161 (38%)	80 (30%)	81 (51%)	<0,001
Bloqueador beta	135 (32%)	60 (23%)	75 (48%)	<0,001
Antagonista del calcio	123 (29%)	75 (28%)	48 (30%)	0,62
Cumarina	82 (19%)	46 (17%)	36 (23%)	0,16
Digoxina	25 (6%)	18 (7%)	7 (4%)	0,33
Diurético	82 (19%)	45 (17%)	37 (23%)	0,13
Tratamiento antidiabético oral	215 (51%)	136 (51%)	79 (50%)	0,85
Tratamiento con insulina	210 (49%)	131 (49%)	79 (50%)	0,85
Índice tobillo-brazo en reposo	0,61 ± 0,01	0,60 ± 0,01	0,62 ± 0,02	0,44
Concentración plasmática de colesterol total (mg/dl)	206 ± 6,2	198 ± 7,0	221 ± 10,7	0,057
Concentración plasmática de colesterol LDL (mg/dl)	129 ± 3,3	137 ± 4,1	116 ± 4,9	< 0,001
Concentración plasmática de colesterol HDL (mg/dl)	40 ± 1,0	38 ± 1,1	43 ± 2,0	0,010
Concentración plasmática de triglicéridos (mg/dl)	226 ± 26,5	272 ± 46	171 ± 13,5	0,009
Hemoglobina glicosada (%)	8,1 ± 0,1	8,2 ± 0,2	8,1 ± 0,1	0,20
Hemoglobina glicosada < 7%	119 (28%)	72 (27%)	47 (30%)	0,60

ECA: enzima convertidora de la angiotensina; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad. Los valores se expresan como medias ± error estándar de la media o número con porcentaje.

aumento de la concentración plasmática basal de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la hipertensión arterial. En pacientes tratados crónicamente con estatinas también era más frecuente la prescripción de aspirina, inhibidores de la ECA y bloqueadores beta. Al año de seguimiento, en pacientes tratados con estatinas comparado con los no tratados, la concentración media de colesterol LDL era más baja ($102 \pm 4,3$ comparado con $130 \pm 6,1$ mg/dl, $p < 0,001$). En el período basal la concentración media de HbA_{1c} fue de $8,1 \pm 0,1\%$. Un total de 119 pacientes (28%) se presentaron con un valor basal de este parámetro $< 7\%$.

Control glucémico durante el seguimiento

Al año de seguimiento, se detectó un aumento de HbA_{1c} en 216 pacientes (51%) y una disminución en 209 (49%). La figura 1 demuestra los cambios de HbA_{1c} desde los valores basales durante el primer año de seguimiento. Su concentración disminuyó en un 6,4% en pacientes tratados con estatinas y aumentó en un 4,2% en los nuevos usuarios ($p < 0,001$). Durante el seguimiento, en 12 pacientes (3%) se procedió a una conversión a una pauta de tratamiento diabético menos intensivo (en 6 pacientes se hizo una conversión del tratamiento con insulina a hipogluce-

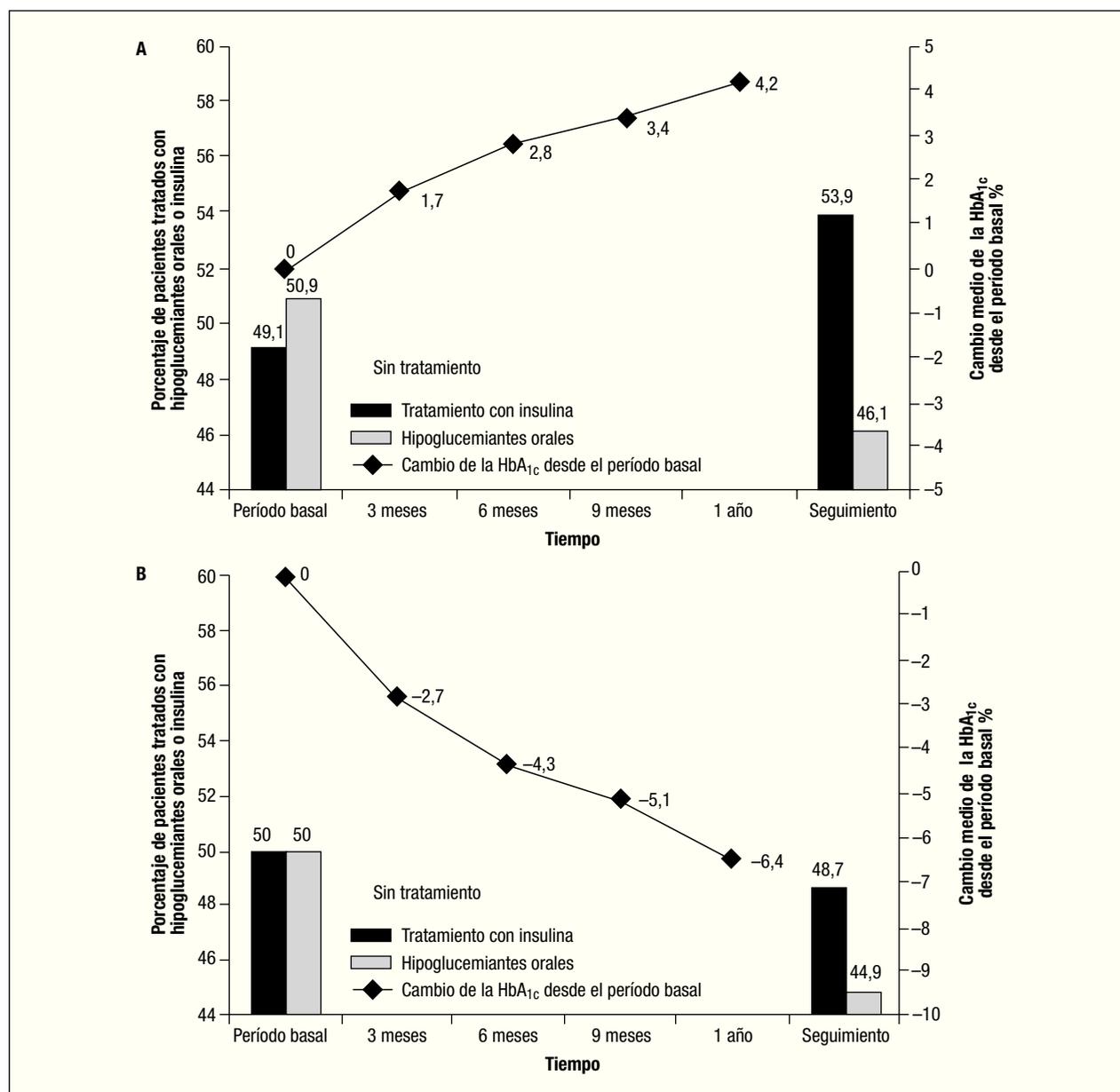


Fig. 1. Cambio de la concentración de HbA_{1c} y tratamiento diabético durante el seguimiento en pacientes diabéticos con arteriopatía periférica en función del tratamiento con estatinas. HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

miantes orales y 6 pacientes interrumpieron los hipoglucemiantes orales debido a un control glucémico suficiente). Entre los usuarios de estatinas, en un mayor porcentaje de pacientes (7%) se hizo una conversión a un tratamiento menos intensivo comparado con no usuarios (0,4%) ($p < 0,001$) (fig. 1). En la tabla II se resumen las diferencias en el control glucémico entre pacientes usuarios de estatinas y no usuarios durante el primer año de seguimiento y durante el seguimiento global. En pacientes usuarios de estatinas los valores absolutos de HbA_{1c} al año y en la última visita de seguimiento fueron más bajos (tabla II). Entre pacientes usuarios de estatinas también fue mayor

la proporción con una disminución de los valores de HbA_{1c} y unos valores $< 7\%$ durante el seguimiento (tabla II). Además, la DE de la media y la diferencia absoluta entre los valores mínimos y máximos de HbA_{1c} durante el seguimiento fueron menores en usuarios de estatinas comparado con no usuarios (tabla II). En el análisis multivariado, los pacientes tratados crónicamente con estatinas tuvieron más probabilidades de presentar valores decrecientes de HbA_{1c} (cociente de riesgo [CR] = 3,48, intervalo de confianza [IC] del 95% 2,03-5,98) y valores de HbA_{1c} $< 7\%$ (CR = 4,96, IC del 95% 2,71-9,38) durante el primer año de seguimiento. Las asociaciones entre las estati-

Tabla II. Control glucémico y resultados durante el seguimiento en pacientes tratados y no tratados con estatinas

	Sin estatinas (n = 267)	Estatinas (n = 158)	Valor de p
Control glucémico durante el primer año de seguimiento			
Valor de HbA _{1c} al año	8,7 ± 0,16	7,6 ± 0,16	< 0,001
Cambio (%) de HbA _{1c} desde valores basales	+4,2 ± 1,5	-6,4 ± 1,6	< 0,001
Pacientes con una disminución de HbA _{1c}	89 (33%)	120 (76%)	< 0,001
Pacientes con una concentración de HbA _{1c} < 7% al año	37 (14%)	71 (45%)	< 0,001
Valor medio de HbA _{1c} durante el primer año de seguimiento	8,2 ± 0,13	7,8 ± 0,15	0,15
DE de la media de HbA _{1c}	0,8 ± 0,05	0,6 ± 0,04	< 0,001
Concentración mínima de HbA _{1c}	7,3 ± 0,12	7,3 ± 0,14	0,87
Concentración máxima de HbA _{1c}	9,1 ± 0,17	8,6 ± 0,18	0,033
Diferencia entre concentración mínima y máxima de HbA _{1c}	1,8 ± 0,12	1,3 ± 0,10	0,002
Control glucémico hasta la última visita de seguimiento			
Valor de HbA _{1c} al año	8,2 ± 0,12	7,3 ± 0,12	< 0,001
Cambio (%) de HbA _{1c} desde valores basales	3,5 ± 1,9	-9,2 ± 1,4	< 0,001
Pacientes con una disminución de HbA _{1c}	86 (32%)	99 (63%)	< 0,001
Pacientes con una concentración de HbA _{1c} < 7% en última visita	40 (15%)	80 (51%)	< 0,001
Valor medio de HbA _{1c} durante el primer año de seguimiento	8,2 ± 0,13	7,7 ± 0,14	0,023
DE de la media de HbA _{1c}	0,9 ± 0,05	0,7 ± 0,05	< 0,001
Concentración mínima de HbA _{1c}	7,0 ± 0,11	6,9 ± 0,12	0,45
Concentración máxima de HbA _{1c}	9,5 ± 0,19	8,7 ± 0,19	0,004
Diferencia entre concentración mínima y máxima de HbA _{1c}	2,5 ± 0,16	1,8 ± 0,14	0,002
Acontecimientos durante el seguimiento			
Mortalidad por cualquier causa	135 (51%)	21 (13%)	< 0,001
Muerte cardíaca	81 (30%)	13 (8%)	< 0,001
Infarto de miocardio no mortal	34 (13%)	17 (11%)	0,54
Hospitalización para insuficiencia cardíaca	25 (9%)	4 (3%)	0,007
Cirugía coronaria	19 (7%)	13 (8%)	0,68
Accidente vascular cerebral	42 (16%)	15 (10%)	0,068
Progresión hacia NT	43 (16%)	9 (6%)	0,002
Fotocoagulación por retinopatía	29 (11%)	5 (3%)	0,005
Extracción de catarata	23 (9%)	9 (6%)	0,27
Amaurosis	1 (0,4%)	0 (0%)	0,44
Variable combinada de NT y complicaciones oculares	84 (32%)	26 (17%)	0,001
Variable combinada de todos los acontecimientos no mortales	162 (61%)	71 (45%)	0,002

HbA_{1c}: hemoglobina glicosada; NT: nefropatía terminal.

Los valores se expresan como media ± error estándar de la media o número y porcentaje.

nas y los valores decrecientes de HbA_{1c} (CR = 1,86, IC del 95% 1,27-2,74) y los valores de HbA_{1c} < 7% (CR = 2,58, IC del 95% 1,49-4,48) también se mantuvieron después de un año de seguimiento. Durante el seguimiento, 203 pacientes se sometieron a cirugía de revascularización de la extremidad inferior para una AP progresiva. Los pacientes usuarios de estatinas tuvieron menos probabilidades de someterse a dicha ci-

rugía comparado con los no usuarios (41% comparado con 60%, respectivamente, $p = 0,021$).

Criterios de valoración

Durante un período de seguimiento mediano de $6,9 \pm 0,2$ años, la mortalidad por cualquier causa afectó a 156 pacientes (37%); la mortalidad cardíaca, a 94 (22%); las complicaciones cardiovasculares

no mortales, a 150 (35%); progresión hasta una NT, a 52 (12%); complicaciones oculares, a 67 (16%), y la combinación de NT y complicaciones oculares, a 110 (26%). En la tabla II se presenta una comparación univariada entre el número de acontecimientos en pacientes usuarios de estatinas y no usuarios. Durante el seguimiento, la mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, progresión hacia NT y fotocoagulación por retinopatía fueron significativamente más bajas en los pacientes en tratamiento crónico con estatinas, en comparación con los no tratados. Las curvas de Kaplan-Meier también demostraron una supervivencia significativamente más prolongada, libre de mortalidad cardíaca y de la variable combinada NT y complicaciones oculares en pacientes tratados con estatinas (fig. 2). El análisis multivariado demostró que las estatinas siguieron asociándose significativamente con una mejora del pronóstico (tabla III). Otras correlaciones significativas de un mejor pronóstico incluyeron mayores valores del ITB, valores más bajos de HbA_{1c}, valores decrecientes de HbA_{1c} durante el seguimiento y una menor variabilidad de este parámetro durante el seguimiento (una DE más baja de la HbA_{1c} media). Las pruebas en busca de heterogeneidad revelaron que las estatinas se asociaron con una mejora del pronóstico tanto entre pacientes tratados con insulina como entre los tratados con hipoglucemiantes orales (valores de *p* no significativos para la interacción).

DISCUSIÓN

El presente estudio observacional demostró que, entre pacientes diabéticos con arteriopatía periférica, el tratamiento crónico con estatinas, mejora el control glucémico. Las estatinas también se asociaron con tasas más bajas de mortalidad por cualquier causa y cardíaca, así como de complicaciones diabéticas no mortales, incluso después de un ajuste para los factores de riesgo clínico, concentración basal de colesterol, ITB, medicación cardiovascular y puntuaciones de tendencia. Además, este estudio demostró que los pacientes con valores crecientes de HbA_{1c} y una mayor variabilidad de este parámetro presentaron un mayor riesgo de un pronóstico adverso y que, además de los factores de riesgo clínico y los valores basales del índice tobillo-brazo, sus determinaciones seriadas pueden ser útiles para la estratificación del riesgo.

En pacientes con AP de la extremidad inferior se han descrito diferentes tasas de prevalencia de diabetes, que han fluctuado del 8 al 18%^{2,19,20}. Los pacientes con AP presentan un mayor riesgo de

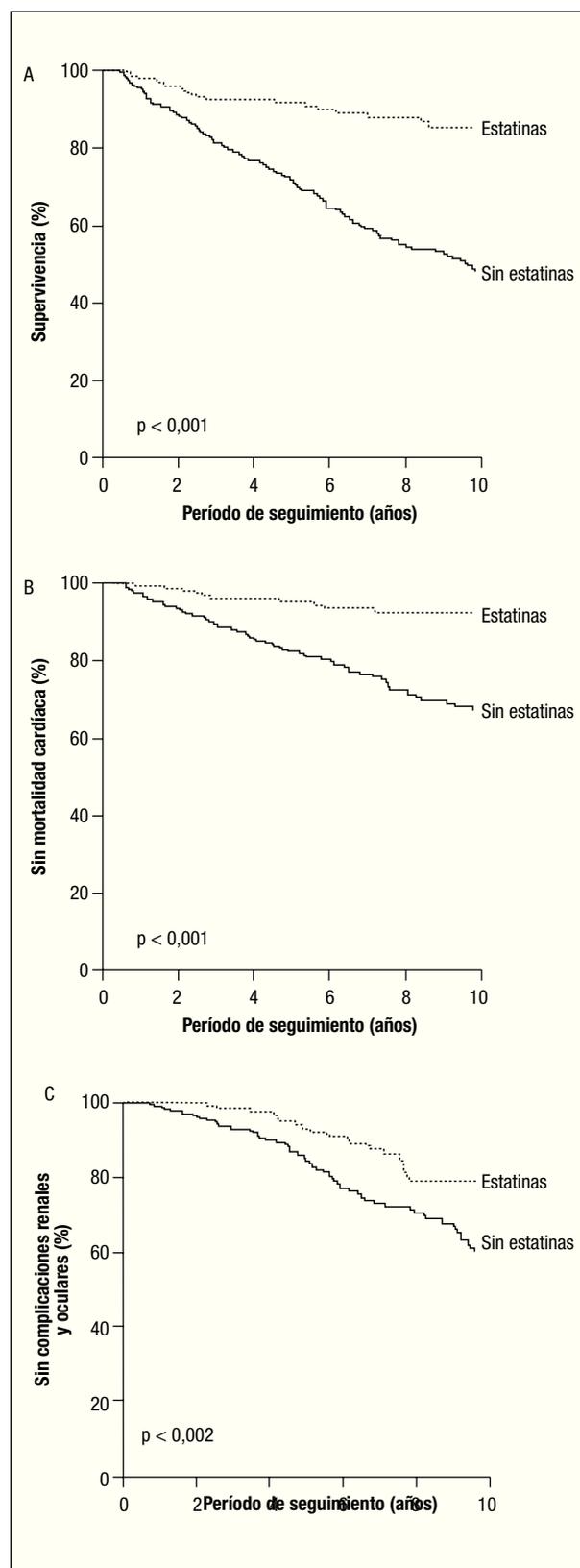


Fig. 2. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad global, mortalidad cardíaca y complicaciones diabéticas no mortales (nefropatía terminal, fotocoagulación para la retinopatía, extracción de cataratas o amaurosis), estratificadas de acuerdo con el tratamiento con estatinas.

Tabla III. Valor pronóstico de los valores del índice tobillo-brazo, valores de HbA_{1c} y tratamiento crónico con estatinas en pacientes diabéticos con arteriopatía periférica, ajustada para las variables clínicas basales

	Mortalidad por cualquier causa, CR (IC del 95%)	Mortalidad cardíaca, CR (IC del 95%)	Variable combinada de NT y complicaciones oculares ^c , CR (IC del 95%)
Índice tobillo-brazo (por disminución de 0,10)	1,07 ^a (1,01-1,15)	1,13 ^a (1,03-1,23)	1,05 ^a (0,98-1,16)
Valor medio de HbA _{1c} al año de seguimiento	1,13 ^b (0,99-1,27)	1,17 ^b (1,02-1,34)	1,14 ^b (1,02-1,27)
Cambio porcentual de HbA _{1c} durante el primer año de seguimiento (por incremento%)	1,13 ^b (1,01-1,32)	1,20 ^b (1,03-1,46)	1,21 ^b (1,04-1,41)
DE de la concentración media de HbA _{1c} durante el primer año de seguimiento (por incremento de 1,0)	1,50 ^b (1,07-2,09)	1,70 ^b (1,16-2,48)	1,47 ^b (1,04-2,07)
Valor medio de HbA _{1c} en la última visita de seguimiento	1,11 ^b (0,98-1,21)	1,13 ^b (1,01-1,26)	1,15 ^b (1,04-1,26)
Cambio porcentual de HbA _{1c} durante el seguimiento global (por incremento %)	1,11 ^b (1,01-1,22)	1,15 ^b (1,03-1,29)	1,10 ^b (1,01-1,22)
DE de la HbA _{1c} media durante el seguimiento global (por incremento de 1,0)	1,38 ^b (1,03-1,88)	1,64 ^b (1,07-2,53)	1,44 ^b (1,04-1,99)
Tratamiento crónico con estatinas	0,39 ^b (0,26-0,61)	0,40 ^b (0,24-0,76)	0,55 ^b (0,39-0,79)

CR: cociente de riesgo; DE: desviación estándar; HbA_{1c}: hemoglobina glicosada; IC: intervalo de confianza; NT: nefropatía terminal.

^aAjustados para la edad, variables clínicas basales, electrocardiograma, concentración plasmática basal de colesterol, medicación cardiovascular y puntuaciones de tendencia.

^bAjustados por edad, variables clínicas basales, índice tobillo-brazo, electrocardiografía, concentración plasmática basal de colesterol, medicación cardiovascular y puntuaciones de tendencia.

^cLas complicaciones oculares incluyen fotocoagulación por retinopatía, extracción de cataratas y amaurosis.

desarrollar diabetes, lo que, en parte, se explica por la dislipemia subyacente²¹. Al contrario, en sí misma, la diabetes también aumenta el riesgo de desarrollar arteriopatía periférica. Los resultados del estudio Framingham demostraron que los hombres y mujeres con diabetes presentaron un riesgo 4 y 9 veces mayor, respectivamente, de desarrollar AP²². Además, la gravedad y la duración de la diabetes también se han relacionado proporcionalmente con el riesgo de desarrollar AP^{23,24}. La coexistencia de AP y diabetes podría reflejar un estado avanzado de deterioro de la salud y mal pronóstico. De hecho, en la cohorte del presente estudio, más de uno de cada tres pacientes (37%) falleció durante el seguimiento mediano de 7 años. También se observaron con frecuencia complicaciones no mortales relacionadas con la diabetes. Los acontecimientos cardiovasculares afectaron al 35%; la progresión hasta una NT, al 12%, y las complicaciones oculares, al 16% de los pacientes. Por esta razón, es necesaria la identificación de pacientes que presentan mayor riesgo para la selección de estrategias de tratamiento apropiadas y para el control de las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Un control glucémico insuficiente y el aumento de los valores de HbA_{1c} son importantes determinantes de las complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes²⁵⁻²⁷. Por esta razón, el American College of Cardiology/American Heart Association han recomendado en sus directrices el tratamiento de todos los pacientes diabéticos con AP para obtener concentraciones de HbA_{1c} < 7%⁶. A pesar de implementar un tratamiento estricto con insulina o con hipoglucemiantes orales, los médicos siguen enfrentándose al reto de obtener estos objetivos. En la población del presente estudio, sólo el 28% de los pacientes presentaban valores de HbA_{1c} < 7% en el momento de su inclusión. En la mayor parte de ellos, durante el seguimiento no se obtuvo un valor de este parámetro < 7%. Estos resultados reflejan la elevada tasa del mal control glucémico en pacientes diabéticos con AP. Diferentes factores se han asociado con un control glucémico insuficiente, incluida la duración de la enfermedad, la falta de cuidados personales, no recibir recomendaciones dietéticas, la ausencia de un seguro médico, y una concentración plasmática de colesterol elevada^{28,29}. En particular, en pacientes

que presentan estas características, pueden derivarse importantes beneficios de unos consejos apropiados y de un tratamiento médico intensivo.

Diversos estudios han sugerido las propiedades beneficiosas de las estatinas con respecto a la sensibilidad a la insulina, secreción de insulina y captación de glucosa mediada por la insulina en pacientes no diabéticos y diabéticos⁹⁻¹¹. Además, en el análisis *post-hoc* del West of Scotland Coronary Prevention Study se demostró que entre pacientes tratados con estatinas el riesgo de llegar a ser diabéticos disminuyó un 30%⁸. Es posible que cuatro efectos conocidos diferentes de esta clase de fármacos expliquen su efecto sobre el metabolismo de la glucosa. En primer lugar, la dislipemia se ha asociado al desarrollo de diabetes, y las estatinas podrían producir efectos sobre el metabolismo de la glucosa a través de sus efectos hipolipemiantes²¹. En segundo lugar, las propiedades antiinflamatorias podrían reducir la concentración circulante de citocinas proinflamatorias que influyen negativamente en el receptor de la insulina, dando lugar a una insensibilidad a la misma³⁰. En tercer lugar, puede especularse que estos fármacos restablecen la función endotelial y que, por esta razón, podrían mejorar la perfusión tisular y el transporte de glucosa e insulina³¹. Por último, las propiedades antioxidantes de las estatinas podrían prevenir el desarrollo de una disfunción endotelial puesto que, durante la hiperglucemia, la agresión oxidativa es un elemento clave en la patogenia de la disfunción endotelial y de las complicaciones diabéticas³².

Estudios a gran escala han demostrado que las estatinas mejoran el pronóstico cardiovascular en pacientes con AP³³ y diabetes³⁴. Por esta razón, se ha recomendado un tratamiento con esta clase de fármacos para obtener concentraciones séricas de colesterol LDL < 100 mg/dl en todos los pacientes con AP⁶ y diabetes¹⁴. Los resultados del presente estudio no sólo confirman que estos fármacos hipolipemiantes reducen significativamente la tasa de mortalidad por cualquier causa y la cardíaca, sino que también demuestran que reducen significativamente la tasa de complicaciones relacionadas con la diabetes, incluida la NT y las complicaciones oculares. Puede formularse la hipótesis de que una mejora del metabolismo de la glucosa debida al tratamiento crónico con estatinas explicaría, al menos en parte, la menor tasa de mortalidad y de complicaciones diabéticas no mortales. Unos valores absolutos más bajos de HbA_{1c}, unos valores decrecientes de este parámetro y su menor variabilidad durante el seguimiento, se asociaron independientemente con una menor mortalidad y una menor incidencia de complicaciones diabéticas no mortales. Además,

la gravedad de la aterosclerosis, determinada a través del ITB, siguió siendo un importante determinante de pronóstico adverso. En la práctica clínica, las determinaciones seriadas de HbA_{1c} no sólo serían de valor para orientar el tratamiento médico sino que, además de los factores de riesgo clínico y los valores del ITB, también permitirían aumentar la precisión para estratificación e identificación de los pacientes con un mayor riesgo de un pronóstico adverso que podrían beneficiarse de un tratamiento hipolipemiente agresivo.

Es preciso reconocer diversas limitaciones. La principal limitación del presente estudio es que los hallazgos deben interpretarse en el contexto de un diseño observacional en el que las estatinas no se asignaron aleatoriamente a los participantes. Aunque usamos puntuaciones de tendencia, no habrían compensado todo el sesgo en la decisión de prescribir estatinas. Así mismo, en el presente estudio no se obtuvieron variables de potencial confusión, como las conductas que favorecen la mala salud y la falta de adhesión a una pauta dietética antidiabética estricta, que podrían haber influido en los resultados. No obstante, en pacientes tratados con estatinas fue más probable que se efectuara una conversión del tratamiento con insulina a los hipoglucemiantes orales o de éstos a una dieta exclusiva para la diabetes, lo que sugiere que, en sí misma, una pauta estricta de tratamiento con insulina no explica por completo la mejora de la concentración de HbA_{1c}. Por último, el uso de este parámetro como medida del control glucémico es discutible. Se ha demostrado que es un parámetro fiable del control glucémico a largo plazo en pacientes diabéticos; sin embargo, además de la HbA_{1c}, la concentración de glucosa en ayunas y la concentración a las dos horas de una carga de glucosa representarían un parámetro más fiable del control glucémico.

CONCLUSIÓN

Partiendo de los resultados del presente estudio, concluimos que, en pacientes diabéticos con arteriopatía periférica, el tratamiento crónico con estatinas se asocia con un mejor control glucémico, una mayor supervivencia y tasas más bajas de complicaciones diabéticas no mortales. Así mismo, además de los factores de riesgo clínico y los valores del ITB, las determinaciones seriadas de HbA_{1c} permitirían una mayor precisión en su en la estratificación e identificación de los pacientes con mayor riesgo. Pese a las limitaciones de un estudio observacional, los hallazgos de la presente investigación sugieren nuevas posibilidades clínicas que deben examinarse en estudios futuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-845.
2. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, et al. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 1993;270:487-489.
3. Lee AJ, Price JF, Russell MJ, et al. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2004;110:3075-3080.
4. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-386.
5. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-1324.
6. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:463-654.
7. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529-535.
8. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-362.
9. Huptas S, Geiss HC, Otto C, et al. Effect of atorvastatin (10 mg/day) on glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;98:66-69.
10. Paniagua JA, Lopez-Miranda J, Escribano A, et al. Cerivastatin improves insulin sensitivity and insulin secretion in early-stage obese type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:2596-2603.
11. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, et al. Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 2000;150:121-127.
12. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, et al. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004;58:614-618.
13. Dalla Nora E, Passaro A, Zamboni PF, et al. Atorvastatin improves metabolic control and endothelial function in type 2 diabetic patients: a placebo-controlled study. *J Endocrinol Invest* 2003;26:73-78.
14. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2005. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl. 1):S1-S79.
15. John WG, Gray MR, Bates DL, et al. Enzyme immunoassay: a new technique for estimating hemoglobin A1c. *Clin Chem* 1993;39:663-666.
16. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th rev., vol. 1. Geneva: World Health Organization, 1992. 456-457.
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
18. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 1997;127:757-763.
19. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, et al. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000;160:2934-2938.
20. Feringa HH, van Waning VH, Bax JJ, et al. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1182-1187.
21. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed pre-diabetic individuals: does the clock for coronary disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263:2893-2898.
22. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-18.
23. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1995;38:86-96.
24. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, et al. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2006;29:877-882.
25. 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;329:977-986.
26. 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;352:837-853.
27. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431.
28. Benoit SR, Fleming R, Philis-Tsimikas A, et al. Predictors of glycemic control among patients with type 2 diabetes: a longitudinal study. *BMC Public Health* 2005;5:36.
29. Blaum CS, Velez L, Hiss RG, et al. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care* 1997;20:7-11.
30. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:551-559.
31. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376-379.
32. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005;111:2518-2524.
33. 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.
34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.