

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y
UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 2.

ANA EGEEA RONDA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2011

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 18 de gener de 2011 davant un tribunal format per:

- Dra. Elena Rubio Gomis
- Dr. Francisco Javier Alvarez Gonzalez
- Dra. Lucrecia Moreno Royo
- Dr. Domingo Orozco Beltran
- Dr. Luis Estañ Yago

Va ser dirigida per:

Dr. Francisco J. Morales Olivas

©Copyright: Servei de Publicacions
Ana Egea Ronda

Dipòsit legal: V-492-2012

I.S.B.N.: 978-84-370-8141-0

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
Departamento de Farmacología



**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y
UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 2**

TESIS DOCTORAL
Presentada por ANA EGEA RONDA
Dirigida por el Dr. FRANCISCO J. MORALES OLIVAS
VALENCIA, 2010

Francisco J. Morales Olivas, Catedrático del Departamento de Farmacología de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el trabajo “**Factores de riesgo cardiovascular y utilización de medicamentos en pacientes diabéticos tipo 2**” presentado por la licenciada en Medicina y Cirugía Ana Egea Ronda para optar al grado de Doctora, ha sido realizado bajo su dirección.

Valencia, 5 de Noviembre de 2010.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES.....	6
1.1. Tipos de diabetes.....	6
1.2. Detección de la diabetes tipo 2.....	11
1.3. Criterios diagnósticos de la diabetes tipo 2.....	12
2. PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2.....	13
3. TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2.....	14
3.1. Evaluación inicial.....	14
3.2. Control glucémico.....	16
3.3. Aproximación al tratamiento de la hiperglucemia en diabetes tipo 2.....	21
3.4. Prevención y manejo de las complicaciones.....	27
3.4.1. Enfermedad cardiovascular.....	27
-Hipertensión arterial.....	28
-Dislipemia.....	31
-Antiagregación plaquetaria.....	35
-Hábito tabáquico.....	39
-Enfermedad coronaria.....	40
3.4.2. Nefropatía, detección y tratamiento.....	41
3.4.3. Retinopatía, detección y tratamiento.....	45

3.4.4. Neuropatía, detección y tratamiento.....	47
3.4.5. Pie diabético.....	50
4. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN DIABETES TIPO 2.....	51
4.1. Estudios de utilización de medicamentos en DM2....	54
II. OBJETIVOS.....	59
1. OBJETIVOS PRINCIPALES.....	61
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	61
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
1. TIPO DE ESTUDIO.....	65
2. POBLACIÓN.....	65
3. DATOS DEMOGRÁFICOS.....	65
4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	66
5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	66
6. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	66
7. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	67
8. RECOGIDA DE DATOS.....	67
9. VARIABLES.....	68
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	73
11. ASPECTOS ÉTICOS.....	73

IV. RESULTADOS.....	75
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	77
2. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	83
2.1. Tratamiento antidiabético.....	83
2.2. Tratamiento de la HTA.....	86
2.3. Tratamiento de la dislipemia.....	90
2.4. Tratamiento antiagregante.....	93
2.5. Tratamiento antiarrítmico.....	94
3. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO A LA GUÍA.....	94
3.1. Hemoglobina glicosilada.....	94
3.2. HTA.....	98
3.3. Dislipemia.....	102
3.4. Antiagregación.....	110
V. DISCUSIÓN.....	113
VI. CONCLUSIONES.....	129
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	133
VIII. ANEXO.....	156

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo para el manejo metabólico de la DM tipo 2.

Figura 2: Distribución de la muestra según género.

Figura 3: Distribución de la muestra según la presencia o ausencia de ECV.

Figura 4: Distribución de la muestra según cifras de TA.

Figura 5: Distribución de la muestra según IMC.

Figura 6: Porcentaje de utilización de los diferentes fármacos antidiabéticos.

Figura 7: Distribución de los fármacos antidiabéticos utilizados en monoterapia.

Figura 8: Distribución de los fármacos antidiabéticos utilizados en combinación de dos fármacos.

Figura 9: Distribución de la muestra en función del número de fármacos antidiabéticos que reciben como tratamiento.

Figura 10: Distribución de los diferentes fármacos antihipertensivos utilizados en monoterapia.

Figura 11: Distribución de los diferentes fármacos antihipertensivos utilizados en combinación de dos fármacos.

Figura 12: Distribución de la muestra en función del número de fármacos que reciben como tratamiento de la HTA.

Figura 13: Porcentaje de utilización de los diferentes fármacos antihipertensivos.

Figura 14: Porcentaje de utilización de los diferentes fármacos hipolipemiantes en la muestra.

Figura 15: Distribución de los diferentes fármacos hipolipemiantes utilizados en monoterapia.

Figura 16: Distribución de los diferentes fármacos hipolipemiantes utilizados en combinación de dos fármacos.

Figura 17: Distribución de la muestra en función del número de fármacos hipolipemiantes que reciben.

Figura 18: Distribución de la muestra en función de si reciben o no tratamiento antiagregante.

Figura 19: Distribución de la muestra en función de si la HbA1c es mayor o menor de 7%.

Figura 20: Distribución de los pacientes con HbA1C mayor de 7%.

Figura 21: Distribución de los diferentes fármacos hipoglucemiantes utilizados en monoterapia en pacientes no controlados.

Figura 22: Distribución de los diferentes fármacos hipoglucemiantes utilizados en combinación de dos en pacientes no controlados.

Figura 23: Distribución de los pacientes no controlados en función del número de fármacos antidiabéticos que reciben.

Figura 24: Distribución de los pacientes no controlados (cifras 130-159/80-99mmHg) en función del número de fármacos antihipertensivos que reciben.

Figura 25: Distribución de los diferentes fármacos antihipertensivos utilizados en combinación de dos en pacientes no controlados.

Figura 26: Distribución de los pacientes no controlados (cifras $>160/100\text{mmHg}$) en función del número de fármacos antihipertensivos que reciben.

Figura 27: Porcentaje de pacientes con buen control de cifras de colesterol y triglicéridos en la muestra.

Figura 28: Distribución del número de fármacos hipolipemiantes utilizado en los pacientes no controlados.

Figura 29: Distribución de los diferentes fármacos hipolipemiantes utilizados en monoterapia en pacientes que no alcanzan un control óptimo.

Figura 30: Distribución de pacientes antiagregados o no como prevención secundaria.

Figura 31: Distribución de pacientes antiagregados o no como prevención primaria.

LISTADO DE TABLAS

Tabla I: Sistema de clasificación de evidencia de la ADA.

Tabla II: Correlación entre el nivel de HbA1C y los niveles de glucosa en plasma venoso.

Tabla III: Excreción de Albúmina.

Tabla IV: Clasificación del daño renal.

Tabla V: Resumen de resultados de estudios similares I.

Tabla VI: Resumen de resultados de estudios similares II.

Tabla VII: Resumen de resultados de datos antropométricos e IFG en hombres.

Tabla VIII: Resumen de resultados de datos antropométricos e IFG en mujeres.

Tabla IX: Resumen de resultados de parámetros analíticos.

Tabla X: Grado de control de la dislipemia en función de si existe antecedente de ECV o de si se recibe o no estatina.

Tabla XI: Pacientes que reciben estatina en función de si tienen ECV o no.

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AAS: Ácido acetilsalicílico.

ACCOMPLISH: *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension.*

ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.*

ADA: *American Diabetes Association.*

AHA: *American Heart Association.*

AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

AP: Atención Primaria.

ARA II: Antagonista del Receptor de Angiotensina II.

BB: Beta-bloqueantes.

CT: Colesterol Total.

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial.*

DM: Diabetes mellitus.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

DMG: Diabetes gestacional.

DPP: *Diabetes Prevention Program.*

DRS: *Diabetic Retinopathy Study.*

CaA: Calcio Antagonista.

EC: Enfermedad Coronaria.

EDIC: *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications.*

ECV: Enfermedad cardiovascular.

ECVP: Enfermedad cardiovascular previa.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.*

EUM: Estudio de utilización de medicamentos.

FDA: *Food and Drug Administration*.

FG: Filtrado glomerular.

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular.

GBA: Glucemia Basal Alterada.

GPC: Guía de práctica clínica.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: *High density lipoprotein*.

HTA: Hipertensión Arterial.

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IECA: Inhibidor del Enzima Conversor de Angiotensina.

IFG: Índice de Filtrado Glomerular.

IMC: Índice de Masa Corporal.

LDL: *Low density lipoprotein*.

MAU: microalbuminuria.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: Perímetro Abdominal.

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

SRA: Sistema Renina-Angiotensina.

TA: Tensión Arterial.

TAD: Tensión Arterial Diastólica.

TAG: Tolerancia Alterada a la Glucosa.

TAS: Tensión Arterial Sistólica.

UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 es hoy una epidemia de alcance mundial. La creciente prevalencia de la obesidad y de los estilos de vida sedentarios son los principales responsables del impresionante crecimiento de la diabetes tipo 2 en nuestra sociedad, con el consiguiente aumento de morbilidad y mortalidad precoz que ello conlleva. La asistencia a los individuos con diabetes va a exigir una proporción cada vez mayor de los recursos destinados a la asistencia sanitaria, lo que convierte a esta enfermedad en un problema abrumador social e individualmente.

Para invertir esta tendencia es necesaria una coordinación de esfuerzos que permitan, no sólo la actuación del facultativo una vez desarrollada la enfermedad, sino también la prevención de la misma.

En este segundo apartado es necesario dedicar tiempo y recursos a hacer educación sanitaria, a concienciar a la población de la magnitud del problema y a conseguir que se adopten mejores estilos de vida que incluyan la reducción del consumo calórico y el aumento de la actividad física. Los resultados del *Diabetes Prevention Program* (DPP)¹ y otros estudios han puesto de manifiesto que pequeñas modificaciones del estilo de vida pueden alterar de forma importante la transición de la tolerancia alterada a la glucosa a la diabetes tipo 2.

Pero, aunque la prevención de la diabetes tipo 2 es fundamental para abordar la epidemia, se prevé que a nivel

médico será necesario atender cada vez un mayor número de pacientes con diabetes. En este punto también disponemos cada vez de más estudios que nos revelan la importancia de las intervenciones farmacológicas en el bienestar del paciente. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study*²⁻⁴, el estudio Steno-2⁵ y otros ensayos de intervención nos demuestran la importancia de la intervención agresiva con fármacos para controlar la tensión arterial y los lípidos, además de la glucosa, con el fin de prevenir eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos.

El empleo de todos los instrumentos disponibles para cambiar la conducta de la población en cuanto a hábitos de vida, y el tratamiento farmacológico de los diferentes factores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes tipo 2 probablemente salvarán vidas, y a largo plazo reducirán los costes de esta enfermedad mediante la reducción del desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares que suelen afectar a estos pacientes.

Todo esto ha llevado a diferentes sociedades científicas a publicar guías de actuación ante estos pacientes. Un ejemplo es la publicada por la Sociedad Americana de Diabetes (ADA)⁶. En dicha guía se incluyen una serie de recomendaciones en cuanto a diagnóstico y acciones terapéuticas que se sabe reducen las complicaciones en los pacientes con diabetes. Estas recomendaciones se basan en los resultados de

diferentes estudios cuyo grado de evidencia ha sido clasificado por la propia ADA en 4 grupos (A, B, C o E).

Tabla I: Sistema de Clasificación de la evidencia de la ADA:

Nivel de Evidencia	Descripción
A	<p>Clara evidencia de ensayos clínicos bien diseñados y desarrollados, randomizados, generalizables, suficientemente potentes, incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Evidencia de un ensayo clínico multicéntrico bien diseñado. -Evidencia de un metanálisis que incorpore control de calidad en el análisis. -Evidencia no experimental convincente, por ejemplo “ley del todo o nada” desarrollada por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. <p>Evidencia de ensayos clínicos bien desarrollados, randomizados, suficientemente potentes incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Evidencia de un ensayo clínico bien diseñado llevado a cabo en una o más instituciones. - Evidencia de un metanálisis que incorpore control de calidad en el análisis.
B	<p>Evidencia apoyada por estudios de cohortes bien diseñados y desarrollados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Evidencia de un estudio de cohortes prospectivo bien desarrollado y diseñado. -Evidencia de un metanálisis de estudios de cohortes bien diseñado. <p>Evidencia fundamentada de un estudio de casos-contrroles bien diseñado y desarrollado.</p>
C	<p>Evidencia fundamentada en estudios con escasos controles o sin controles:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Evidencia de ensayos clínicos randomizados con uno o más errores metodológicos mayores, o tres o más errores metodológicos menores que pudieran invalidar el resultado. - Evidencia de estudios observacionales con alto potencial para sesgos (como series de casos comparadas con controles históricos). -Evidencia de series de casos o informes de casos. <p>Evidencia contradictoria con el peso de la evidencia apoyando la recomendación.</p>
E	<p>Consenso de expertos o experiencia clínica.</p>

1. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

1.1. TIPOS DE DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un trastorno crónico que se caracteriza por un metabolismo anómalo de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas. La exposición crónica y continua a estas anomalías suele cursar con complicaciones microvasculares como retinopatía, nefropatía o neuropatía, además de complicaciones macrovasculares como infarto de miocardio, ictus o arteriopatía periférica.

La diabetes mellitus comprende un grupo de entidades genética y clínicamente heterogéneas que afectan al metabolismo de todas las fuentes de energía del organismo y que tienen un denominador común, la intolerancia a la glucosa, en la que nos basamos para su diagnóstico.

En julio de 1997, la ADA publicó unos criterios diagnósticos y de clasificación que sustituían a los de la *National Diabetes Data Group* publicado en 1979⁷. En 2003 estos criterios se revisaron una vez más y así actualmente la clasificación de diabetes incluye cinco clases clínicas⁸:

- Diabetes mellitus tipo 1: resulta de la destrucción de las células β -pancreáticas y se caracteriza por un déficit de insulina. Se estima que representa entre el 5 y el 10% de todos los casos de diabetes en Estados Unidos y tiene una prevalencia absoluta de aproximadamente un 0.5%.

- Diabetes mellitus tipo 2: Constituye un trastorno progresivo que se caracteriza por diferentes grados de resistencia a la insulina y disfunción progresiva de las células β , lo que conduce a una falta relativa, y en algunos casos total, de secreción de insulina. La diabetes tipo 2 afecta de manera desproporcionada a nativos americanos, afroamericanos, latinos, y americanos de origen asiático o habitantes de las islas del Pacífico. El aumento de prevalencia en estos grupos étnicos parece estar asociado a una dieta occidentalizada y a la obesidad concomitante. Afecta a aproximadamente 17 millones de estadounidenses, más del 6% de la población. La incidencia de diabetes tipo 2 está aumentando de forma epidémica, no solo en Estados Unidos sino en todo el mundo. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud más de 300 millones de personas pueden sufrir diabetes para el año 2025.

Las características de la diabetes tipo 2 son:

- .-Se asocia a defectos tanto de la secreción de insulina como de sus efectos fisiológicos.
- .-Puede aparecer a cualquier edad, aunque lo habitual es que se diagnostique después de los 30 años.
- .-El 80% de los pacientes son obesos. Puede darse en no obesos, sobre todo en individuos de edad avanzada.

.-Los pacientes pueden presentar los síntomas clásicos de la diabetes: polidipsia, poliuria, polifagia, y pérdida de peso.

.-Los pacientes con diabetes tipo 2 no son propensos a desarrollar cetoacidosis, excepto en periodos de estrés intenso (infecciones, traumatismos, medicaciones o intervenciones quirúrgicas)

.- Los pacientes con diabetes tipo 2 presentan con frecuencia complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares a causa de la diabetes.

- Otros tipos específicos de diabetes: debidos a otras causas como por ejemplo: defectos genéticos en la acción de insulina, enfermedades del páncreas exocrino como fibrosis quística, o inducidas por fármacos como los empleados en el tratamiento de la infección por VIH o tras un trasplante. Esta categoría incluye a menos del 3% de las personas con diabetes.

- Diabetes gestacional (DMG): término que se emplea para describir la intolerancia a glucosa que se detecta por primera vez durante el embarazo. Las mujeres con diabetes conocida antes de la concepción no forman parte de este grupo. La DMG afecta entre el 4 y el 7% de embarazos. Hasta el 50% de mujeres con DMG desarrollan posteriormente diabetes mellitus tipo 2.

- Prediabetes: incluye los estados antes descritos como glucemia basal alterada (GBA, glucemia basal de 100-125 mg/dl) y tolerancia alterada a la glucosa (TAG, glucemia de 140-199 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa –SOG- de 75g). La importancia de esta categoría radica en que representa un factor de riesgo de presentar diabetes y enfermedad cardiovascular en el futuro. El DPP¹ y otros estudios demostraron que modificando el estilo de vida y los hábitos de alimentación para reducir el peso entre un 5% y un 10% se previene o pospone el inicio de la diabetes en las personas prediabéticas. La ADA recomienda intervenir en el estilo de vida de estas personas. No hay datos suficientes para recomendar de manera sistemática el tratamiento farmacológico a fin de prevenir la enfermedad.

La situación epidemiológica de la diabetes mellitus tipo 2 en España ha sido revisada recientemente en el documento *Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud*, del Ministerio de Sanidad y Consumo⁹. Según dicho informe, la prevalencia de la diabetes tipo 2 está en torno al 6,5% en la población entre 30 y 65 años, si bien puede variar entre el 6% y el 12% en función de los distintos estudios, poblaciones y métodos utilizados para el diagnóstico⁹⁻¹¹.

La Encuesta Nacional de Salud ha mostrado que en el periodo 1993-2003 la prevalencia de diabetes tipo 2 (DM 2) declarada por los encuestados ha aumentado del 4,1% al

5,9%, alcanzando en el rango de edad entre 65 y 74 años el 16,7% y en los mayores de 75 años el 19,3%⁹.

La tasa de mortalidad de la DM 2 oscila entre 12,75 y 30,37 muertes por cien mil habitantes, según las distintas Comunidades Autónomas.

El 75% de los pacientes con diabetes muere por enfermedad cardiovascular, principalmente por enfermedad coronaria⁹.

La prevalencia de macroangiopatía en los diabéticos tipo 2 oscila en los diferentes estudios entre 22% y 33%. Hasta un 20% de los diabéticos tipo 2 presentan retinopatía diabética en el momento del diagnóstico. Los estudios realizados en España describen una prevalencia de microalbuminuria del 23%, de proteinuria del 5%, y de insuficiencia renal de entre el 4,8% y el 8,4% en los diabéticos tipo 2⁹. La neuropatía diabética afecta al menos al 24,1% de la población con DM 2. El pie diabético es consecuencia de la pérdida de sensibilidad por neuropatía o de la presencia de deformidades. La presencia de arteriopatía periférica agrava el pronóstico. La prevalencia de amputaciones es del 0,8% al 1,4% y la incidencia de úlceras del 2,67%¹².

Entre el 6,3% y el 7,4% del gasto sanitario es atribuible a la diabetes según un estudio realizado en España en 2002. El gasto directo del paciente diabético prácticamente duplica el gasto del paciente no diabético¹³. Se estima que el número

medio de visitas anuales del paciente diabético al médico de familia es de nueve, y que entre un tercio y la mitad de las visitas al endocrinólogo tienen relación con la diabetes¹³.

1.2. DETECCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Se calcula que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada es de alrededor de un 3% de la población. La prueba de detección recomendada para los adultos, a excepción de las embarazadas, es la determinación de la glucemia basal. Esta prueba no es ni específica ni sensible al 100%, por lo que hay consenso en que solo conviene realizarla sistemáticamente a los individuos de alto riesgo que pueden identificarse gracias a los datos de parámetros demográficos, físicos, históricos y de laboratorio^{14, 15}.

Debe considerarse la realización de pruebas de detección de diabetes a todos los individuos mayores de 45 años, especialmente con un índice de masa corporal mayor de 25 kg/m². También a individuos con sobrepeso que tengan factores de riesgo adicionales como ser físicamente inactivos, tener un familiar de primer grado con diabetes, ser hipertensos, haber padecido diabetes gestacional, padecer el síndrome de ovarios poliquísticos, pertenecer a una población étnica de alto riesgo, haber presentado en pruebas anteriores una glucemia basal alterada o una tolerancia alterada a la glucosa.

1.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El diagnóstico de diabetes puede realizarse utilizando: la cifra de glucemia basal, la cifra de glucemia al azar más signos y síntomas de diabetes o la cifra de glucemia tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG) realizada en condiciones óptimas¹². Criterios diagnósticos:

-Dos determinaciones de glucemia basal en plasma venoso mayores de 126mg/dl (7mmol/L). Basal se define como ausencia de ingesta calórica al menos durante las 8 horas previas a la extracción.

-Síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) y una glucemia plasmática al azar mayor de 200mg/dl (11mmol/L). Al azar se define como en cualquier momento del día, sin tener en cuenta la última ingesta.

-Dos determinaciones de glucemia en plasma venoso a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa mayores de 200mg/dl. La prueba debe realizarse siguiendo la descripción de la Organización Mundial de la Salud con una carga de glucosa de 75 gramos deshidratada disuelta en agua y administrada en ayunas después de tres días con una ingestión suficiente de hidratos de carbono.

2. PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

Recomendaciones:

-Los pacientes con glucemia basal alterada (E) y tolerancia alterada a la glucosa (A) deben recibir el consejo de perder un 5-10% de peso corporal y además realizar una actividad física de al menos 150 minutos a la semana. (B)

-Además de los consejos de cambio de estilo de vida, el tratamiento con metformina debe ser considerado en aquellos sujetos de muy alto riesgo, que combinan TAG y GBA, son obesos (IMC mayor de 30 Kg/m²) y menores de 60 años. (E)

-La monitorización del posible desarrollo de diabetes en estos pacientes debe realizarse cada año. (E)

Existen estudios clínicos que demuestran que en los individuos de alto riesgo para desarrollar diabetes se pueden realizar intervenciones que disminuyen significativamente el desarrollo de la enfermedad¹⁶⁻²². Estas intervenciones incluyen una modificación intensiva del estilo de vida, que consiguen reducir tras 3 años hasta en un 58% el desarrollo de la enfermedad, y el uso de algunos medicamentos. Concretamente han sido estudiados metformina, orlistat, acarbosa y rosiglitazona¹⁹⁻²¹. Todos disminuyen la incidencia de diabetes pero el único que se considera para su uso en prevención es la metformina. El resto debido a sus costes,

efectos secundarios y falta de persistencia del efecto no se recomiendan para prevención.

3. TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

3.1. EVALUACIÓN INICIAL

Debe realizarse una evaluación médica completa para clasificar la diabetes que comprenda la detección de posibles complicaciones, la revisión de los tratamientos previos y el grado de control glucémico en pacientes con una diabetes establecida^{6, 23}.

Debemos realizar una detallada historia clínica en la que quede reflejada la edad, las características del diagnóstico de diabetes, el estado nutricional, la historia de peso corporal y la educación sobre diabetes. Debemos verificar si existen o no antecedentes de cetoacidosis y la historia de complicaciones relacionadas con la diabetes.

Posteriormente debemos realizar un buen examen físico: altura, peso, IMC, tensión arterial, palpación tiroidea, presencia/ausencia de reflejos patelar y aquileo, determinar sensibilidad propioceptiva, vibratoria y con monofilamento.

Además se deben realizar pruebas de laboratorio que incluyan: glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), perfil lipídico, función hepática, microalbuminuria, creatinina y hormonas tiroideas.

Las personas con diabetes deben recibir atención médica por parte de un equipo multidisciplinar coordinado, integrado por médicos, enfermeros, nutricionistas, farmacéuticos y profesionales de salud mental. Esto es fundamental para que los pacientes con diabetes tomen un papel activo en el manejo de su enfermedad.

Los objetivos principales del control del paciente con diabetes tipo 2 son prevenir las complicaciones y evitar o aliviar los síntomas. Aunque la diabetes es una enfermedad que se define según las anomalías del metabolismo de la glucosa, en el caso de la diabetes tipo 2 puede decirse que el control estricto de la presión arterial y los lípidos, el abandono del hábito tabáquico y el tratamiento con antiagregantes plaquetarios son los aspectos más importantes de la atención sanitaria puesto que la mayoría de los pacientes con diabetes fallecen por eventos cardiovasculares mayores como infarto agudo de miocardio, ictus o sus consecuencias. Además de reducir el riesgo cardiovascular, el control glucémico reduce claramente el riesgo de aparición y progresión de retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía.

Por todo ello los objetivos metabólicos que se recomienda perseguir en los adultos con diabetes son más estrictos que en la población general e incluyen^{6, 23}.

-Control glucémico:

- Hemoglobina glicosilada menor de 7%.
- Glucosa plasmática preprandial 90-130 mg/dl.

- Glucosa plasmática postprandial menor de 180mg/dl.

-Tensión arterial:

- Menor de 130/80mmHg.

-Lípidos:

- Colesterol LDL por debajo de 100mg/dl.
- Triglicéridos por debajo de 150mg/dl.
- Colesterol HDL por encima de 40mg/dl.

3.2. CONTROL GLUCÉMICO

3.2.1. Técnicas utilizadas:

Se utilizan dos técnicas para asegurar la efectividad del plan de control glucémico: el autoanálisis de glucemia y la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Además en los últimos años han entrado en el mercado técnicas para la monitorización continua de glucosa.

a) Autoanálisis de glucemia

Se recomienda realizarlo tres o más veces al día en pacientes en tratamiento con múltiples dosis de insulina o bomba de insulina (A). Para pacientes en tratamiento con menos dosis de insulina, antidiabéticos orales o en tratamiento nutricional el autoanálisis puede ser útil para registrar el control glucémico (E). También es apropiado para registrar el control postprandial (E).

La frecuencia óptima para el autoanálisis en pacientes con diabetes tipo 2 con terapia no insulínica no es conocida. Un metaanálisis sobre autoanálisis en pacientes no tratados con insulina reveló que algún régimen de autoanálisis se asociaba a una reducción en la HbA1c de 0.4%. De todos modos, la mayoría de estudios de este análisis también incluían la educación del paciente con consejos sobre dieta y ejercicio y, en algunos casos intervención farmacológica, con lo que es difícil saber la contribución del autoanálisis como única medida en la mejora del control²⁴.

b) Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

La hemoglobina glicosilada refleja la medida de los valores de glucemia en los últimos dos-tres meses²⁵. Puede realizarse en cualquier momento del día sin preparación previa ni ayuno y tiene un fuerte valor predictivo en cuanto a complicaciones^{16, 26}. Por ello es la prueba recomendada para el control de la diabetes tipo 2 y debe medirse de manera rutinaria en todo paciente con diabetes. Se recomienda medirla cada 6 meses en pacientes con un control glucémico estable (E). En pacientes en que se ha modificado el tratamiento recientemente o que no están consiguiendo un buen control, cada 4 meses. (E)

La mejor forma de evaluar el control glucémico es combinando los resultados del autoanálisis de glucemia con el valor de HbA1c. En la tabla II se muestra la correlación entre el

nivel de HbA1c y los niveles de glucosa en plasma venoso en múltiples determinaciones durante los últimos 2-3 meses.

Tabla II: Correlación entre el nivel de HbA1C y los niveles de glucosa en plasma venoso. Estimaciones basadas los datos del estudio ADAG²⁷:

HbA1c (%)	Glucosa en plasma (mg/dl)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

3.2.2. Objetivos del control glucémico

El control glucémico es fundamental en el manejo de la diabetes. Según las recomendaciones de la ADA reducir la HbA1c por debajo del 7% ha demostrado claramente reducir las complicaciones microvasculares y la neuropatía de la diabetes, y posiblemente, las complicaciones macrovasculares. En personas no diabéticas el rango de HbA1c es entre 4 y 6% (A). Estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el beneficio si logramos disminuir la hemoglobina glicosilada a valores lo más próximos a los normales siempre que no se produzcan hipoglucemias (<6%) (B). Hay que ser menos estricto en pacientes con antecedentes de hipoglucemias importantes o con una esperanza de vida limitada^{2, 3, 28-30} (E).

El estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)²⁸ realizado en diabéticos tipo 1 demostró una importante disminución de complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía) y neuropatía. Posteriormente el seguimiento de las cohortes del DCCT en el estudio EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) demostró la persistencia de este beneficio^{31, 32} en los pacientes que habían seguido un tratamiento intensivo, incluso una reducción significativa en eventos cardiovasculares³³.

En diabéticos tipo 2, el estudio Kumamoto²⁹ y el UKPDS^{2,3} demostraron una importante reducción en complicaciones microvasculares y neuropatía con terapia intensiva. La reducción de eventos cardiovasculares es apoyada por varios estudios epidemiológicos^{2, 3, 26,34} y un metanálisis³⁰ pero aun no ha sido demostrado en un ensayo clínico. Hay varios estudios en marcha para objetivar esta reducción.

En cada uno de estos estudios los regímenes de tratamiento que reducían la hemoglobina glicosilada a aproximadamente 7% se asociaban con menos complicaciones microvasculares a corto plazo pero el control intensivo aumentó el riesgo de hipoglucemia, sobre todo en el DCCT, y conllevó un aumento de peso.

Estudios epidemiológicos del DCCT y UKPDS^{26, 28} han demostrado una estrecha relación entre la hemoglobina glicosilada y las complicaciones microvasculares. Estos análisis

sugieren que la mayoría de las complicaciones serían evitadas si consiguiésemos que los pacientes con mal control llevaran un control aceptable o bueno. Además sugieren que disminuir la HbA1c de 7 a 6% se asocia con cierta mayor reducción en el número de complicaciones pero en números absolutos esta reducción es mucho menor. Dado además el aumento de riesgo de hipoglucemia y el esfuerzo relativo mucho mayor para conseguir la prácticamente normoglucemia, se considera que los riesgos superan a los beneficios para proponer este control intensivo en la población general.

En febrero de 2010 se han publicado los resultados de un gran estudio de cohortes retrospectivo realizado en el Reino Unido que incluye más de 47.000 pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 50 años atendidos en atención primaria; 27.695 pacientes estaban tratados con antidiabéticos orales y 20.005 recibían también insulina. El objetivo era valorar la asociación entre el valor de HbA1c y la mortalidad por cualquier causa. Se observó que un valor de HbA1c de aproximadamente 7,5% se asocia con la menor tasa de mortalidad por cualquier causa y con la menor frecuencia de complicaciones macrovasculares. La representación gráfica de la relación entre niveles de HbA1c y mortalidad dibuja una curva en "U", de forma que el incremento o la disminución de los valores medios de HbA1c se asocian con mayor mortalidad y mayor frecuencia de eventos macrovasculares, tanto en los pacientes tratados con antidiabéticos orales como en los tratados con insulina. A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo estos datos

indican que conseguir niveles de HbA1c inferiores al 7% no significa un mejor pronóstico en diabéticos tipo 2³⁵.

3.3. APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN DIABETES TIPO 2

Según la ADA el tratamiento de la diabetes tipo 2 se basa en los aspectos siguientes:

3.3.1. Terapia Nutricional (TN)

La Diabetes tipo 2 aparece como resultado de una excesiva ingestión de calorías en los individuos susceptibles. De este modo la terapia nutricional constituye la piedra angular del tratamiento de la misma y debe formar parte de la asistencia continuada del paciente a lo largo de la evolución de la enfermedad^{36, 37}. Aproximadamente el 80-90% de las personas con diabetes tipo 2 son obesas.

La terapia nutricional es un proceso interactivo, cooperativo y continuo enfocado a la modificación de la ingesta de nutrientes. Comprende:

- Valoración: evaluación de la ingesta de alimentos habitual del individuo, de su estado metabólico, su estilo de vida y de su disposición para realizar cambios.
- Establecimiento de objetivos: priorización con el paciente de las áreas que necesitan ser mejoradas. Elección conjunta de un objetivo alcanzable y realista.

- Modificación de la alimentación e instrucción: enseñar a la persona con diabetes a conocer los tipos y las raciones de alimentos que pueden incluirse en una dieta saludable; enseñarle a leer una etiqueta de información alimentaria y el papel que desempeñan los hidratos de carbono en el control glucémico para que de esta manera pueda aplicar con éxito un plan de alimentación que mejore su estado metabólico.
- Evaluación de la puesta en práctica y seguimiento. El autoanálisis de glucemia ayuda a objetivar los efectos de la dieta y el ejercicio en las fluctuaciones glucémicas.

En muchas personas con diabetes tipo 2 la combinación adecuada de nutrición y ejercicio constituye la única intervención necesaria para controlar eficazmente las anomalías metabólicas asociadas a esta enfermedad^{38, 39}. Los objetivos del tratamiento nutricional son:

- El mantenimiento de valores de glucemia próximos a los normales.
- La normalización de los valores de lípidos séricos y de la presión arterial.
- La consecución y el mantenimiento de un peso corporal razonable.
- El fomento de la salud en general.

El plan nutricional debe ser individualizado. Se han elaborado pautas de intervención nutricional en los individuos

con diabetes que tienen en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad. El éxito o no de una intervención nutricional se evalúa mediante parámetros metabólicos además de la calidad de vida y el peso corporal. El fracaso de una estrategia de intervención puede corregirse con la utilización de otra.

Recomendaciones nutricionales⁶:

- Calorías: suficientes para alcanzar y/o mantener un peso corporal razonable en adultos, un crecimiento y desarrollo normales en niños y adolescentes y una nutrición suficiente en el embarazo y la lactancia.
- Proteínas: deben ser el 10-20% de las calorías diarias. No más de 0.8g/Kg de peso al día en las personas con nefropatía.
- Grasas: Saturadas, no más del 10% de las calorías diarias y menos del 7% si el colesterol LDL está elevado. Poliinsaturadas, hasta el 10% de las calorías totales. Las grasas totales restantes varían en función de los objetivos terapéuticos. Deberán ser hasta el 30% de las calorías diarias en pacientes con peso y perfil lipídico normales, menores del 30% en obesos o si el colesterol LDL está elevado.
- Colesterol: menos de 300 mg al día.
- Hidratos de carbono: El porcentaje varía en función de los objetivos terapéuticos.

- Edulcorantes: Los edulcorantes no nutritivos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) son inocuos para el consumo y no aportan calorías.
- Fibras: 20-35 gramos al día.
- Sodio: menos de 3.000 miligramos al día (2.400 mg con hipertensión leve o moderada)
- Alcohol: Consumo moderado, como máximo dos unidades de alcohol diarias en hombres y una en mujeres. Se estima que una unidad de alcohol equivale a 8 gramos de alcohol, que es lo que contienen 100ml de vino, 200ml de cerveza o 40ml de Jerez.
- Vitaminas y minerales: igual que la población general.

Como ya hemos comentado los objetivos deben ser siempre individualizados.

3.3.2. Ejercicio físico

Un estilo de vida sedentario constituye un factor claro para la aparición de diabetes tipo 2. Los beneficios clínicos del ejercicio en los individuos con diabetes son la mejora del control glucémico, una reducción de la presión arterial, el mantenimiento o mejora del peso corporal, la mejora de la dislipemia y de los marcadores de riesgo cardiovascular.

En 1996, un informe sobre actividad física y salud en Estados Unidos⁴⁰ concluyó que la realización habitual de una

actividad física moderada aporta beneficios sustanciales a la salud y el bienestar. Este informe define actividad física moderada como la que consume 150 kcal/día o 1.000 kcal/semana. Para alcanzar esta cantidad se recomienda que el individuo realice entre 30 y 40 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada (entre el 50 y el 70% de su frecuencia cardíaca máxima) todos o casi todos los días. A menos que haya contraindicaciones esta frecuencia e intensidad del ejercicio constituyen el objetivo mínimo para los individuos con diabetes tipo 2.

3.3.3. Intervención Farmacológica para la Glucemia

En los últimos años la farmacoterapia de la diabetes tipo 2 ha sufrido cambios sustanciales, se ha aprobado el uso de nuevas clases de fármacos orales y se dispone de nuevas versiones de sulfonilureas e insulina.

La ADA y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes publicaron en 2006 un consenso sobre el manejo de la hiperglucemia en los individuos con diabetes tipo 2⁴¹. En dicho consenso se aconseja:

-La intervención en el momento del diagnóstico con metformina en combinación con cambios en el estilo de vida (hábitos dietéticos, ejercicio físico).

-Aumento gradual de la terapia con agentes adicionales (sulfonilureas, insulina y/u otros) hasta conseguir y mantener

los niveles recomendados de control glucémico (hemoglobina glicosilada por debajo de 7% en la mayoría de pacientes).

El objetivo principal es conseguir y mantener los niveles glucémicos lo más cerca posible de los de las personas no diabéticas.

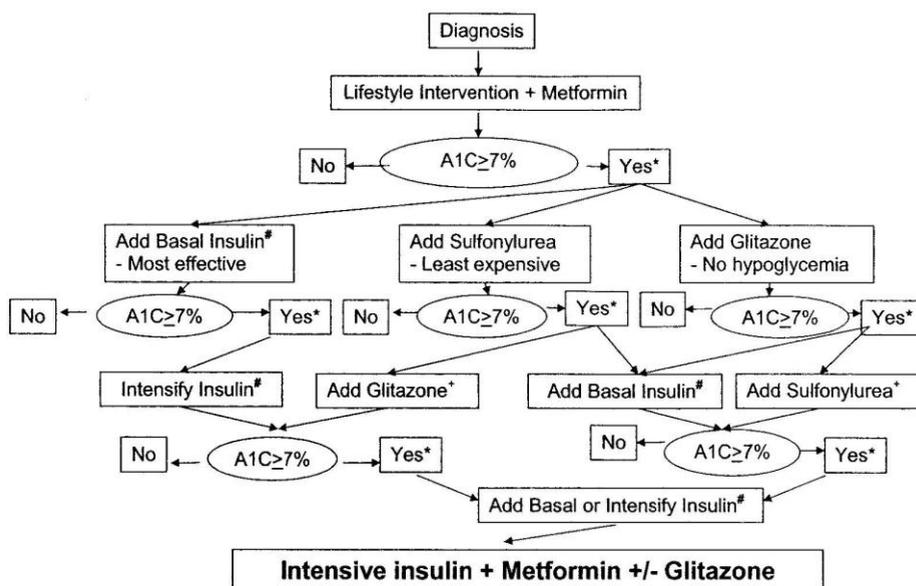


Figura 1: Algoritmo para el manejo metabólico de la DM tipo 2. Insistir sobre los cambios de estilo de vida en cada visita. Monitorizar el nivel de HbA1c cada 3 meses hasta que sea <7% y entonces al menos cada 6 meses. Se pueden utilizar hasta 3 fármacos orales a la vez.

En la revisión de este consenso en 2008²³ se mantienen estas premisas pero se matiza sobre el uso de un tipo de agentes hipoglucemiantes, las glitazonas. La pioglitazona será considerada en pacientes en que las hipoglucemias sean

especialmente indeseables (por ejemplo en personas con trabajos que requieren esfuerzos físicos intensos). La rosiglitazona, que ha sido relacionada con riesgo de infarto de miocardio deja de estar recomendada como agente hipoglucemiante.

3.4. PREVENCIÓN Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES TIPO 2

3.4.1 Enfermedad Cardiovascular:

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los individuos con diabetes tipo 2, y es el mayor contribuyente a los gastos directos e indirectos causados por la misma. En el paciente con diabetes, la arteriosclerosis que afecta a los vasos coronarios, cerebrovasculares y periféricos, se da a una edad más temprana y con mayor frecuencia que en las personas no diabéticas. Además, la hipertensión y la dislipemia que se asocian con frecuencia a la diabetes incrementan de manera significativa el riesgo de esta enfermedad cardiovascular. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de controlar el resto de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) para prevenir o enlentecer la ECV en las personas con diabetes. Este tema ha sido abordado en profundidad en las revisiones técnicas de la ADA en hipertensión⁴², dislipemia⁴³, tratamiento antiagregante⁴⁴ y abandono del hábito tabáquico⁴⁵. También en

la declaración científica en cuanto a prevención de enfermedad cardiovascular en personas con diabetes de la AHA/ADA⁴⁶.

-Hipertensión Arterial (HTA):

La tensión arterial (TA) debe medirse en cada visita de rutina. Si se confirma en más de dos ocasiones una tensión arterial sistólica (TAS) mayor de 130mmHg o diastólica (TAD) mayor de 80 mmHg confirmaremos el diagnóstico de hipertensión. (C)

Los pacientes con diabetes serán tratados para conseguir una TAS menor de 130mmHg (C) y una TAD menor de 80mmHg (B).

En pacientes con una TAS entre 130-139mmHg o una TAD entre 80-89mmHg en una primera intervención se les aconsejarán cambios en su estilo de vida durante un máximo de 3 meses. Si para entonces no se han conseguido los objetivos se añadirán agentes farmacológicos. (E)

Los pacientes con cifras mayores (>140/90mmHg) ya en el momento del diagnóstico recibirán tratamiento farmacológico además de consejo sobre cambios en su estilo de vida. (A)

El tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes debe incluir un inhibidor del enzima conversor de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II). Si una clase no es tolerada debe ser sustituida por la otra. Si a pesar de eso no se consiguen los objetivos se añadirá un diurético tiazídico. (E)

Suelen ser necesarios múltiples fármacos para conseguir el objetivo en cuanto a TA.

Los objetivos del tratamiento se basan en los resultados de diferentes ensayos clínicos que demostraron el beneficio de disminuir la TA por debajo de 140/80mmHg en cuanto a reducción de enfermedad coronaria, ictus y nefropatía^{4, 47-49} en pacientes diabéticos. Análisis epidemiológicos muestran que la disminución por debajo de 115/75mmHg se asocia con un aumento en los eventos cardiovasculares y la mortalidad en individuos con diabetes^{47, 50, 51}. Por ello el objetivo de TA <130/80mmHg parece razonable. No obstante el ensayo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*⁵² fue especialmente diseñado para determinar hasta qué punto disminuir la TAS por debajo de 120mmHg añadía una mayor protección cardiovascular con respecto a la anterior cifra de 130mmHg, en los pacientes con diabetes. Sus resultados han sido publicados recientemente y ponen de manifiesto que valores medios de TAS menores de 120mmHg no reducen los ECV en mayor medida que valores entre 130-140mmHg; sin embargo los pacientes en los que se obtiene mayor reducción presentan una mayor incidencia en RAM a los antihipertensivos.

En cuanto a cómo tratar y con qué, algunos estudios en personas no diabéticas han demostrado que los efectos de reducir la ingesta de sodio y el exceso de peso, aumentar el ejercicio físico, evitar la ingesta enólica excesiva y aumentar el

consumo de frutas y verduras pueden ser similares a los de los antihipertensivos en monoterapia^{47, 53}. Además estas estrategias influyen positivamente sobre la glucemia y el control lipídico. Sus efectos en cuanto a eventos cardiovasculares no han sido establecidos.

Si la TA es mayor de 140/90mmHg debemos iniciar tratamiento farmacológico además de los ya nombrados cambios en el estilo de vida⁴⁷. Diferentes fármacos antihipertensivos han demostrado ser efectivos en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares (IECAs, ARA II, diuréticos, calcio antagonistas, B-bloqueantes). Varios estudios sugieren que los IECA pueden ser superiores a los calcio-antagonistas dihidropiridínicos en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares⁵⁴⁻⁵⁶.

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA, ARA II) son los únicos que demuestran ciertas ventajas como tratamiento inicial de la HTA en pacientes diabéticos. En un ensayo en individuos de alto riesgo incluyendo a muchos pacientes con diabetes, un IECA redujo los eventos cardiovasculares⁵⁷. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), incluyendo diabéticos, los ARA II han demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores⁵⁸⁻⁶¹, y en diabéticos tipo 2 con nefropatía los ARA II fueron superiores a los CaA en cuanto a reducción de insuficiencia cardíaca⁶²⁻⁶⁴.

Por todo ello y aunque se puedan discutir las ventajas de unos inhibidores del SRA sobre otros^{4, 65} el elevado riesgo cardiovascular asociado a la diabetes y la alta prevalencia de ECV no diagnosticada justifica la recomendación de utilizarlos como primera línea en el tratamiento de la hipertensión en personas con diabetes⁴⁷. Además los beneficios de los inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes diabéticos con albuminuria o insuficiencia renal también apoyan esta recomendación.

De cualquier modo la mayoría de pacientes requerirán tres o más fármacos para conseguir los objetivos en cuanto a tensión arterial.

-Dislipemia:

El perfil lipídico debe ser controlado al menos una vez al año en la mayoría de pacientes adultos. En adultos con valores lipídicos de bajo riesgo (LDL <100 mg/dl, HDL >50 mg/dl) podemos hacerlo cada 2 años. (E)

Los tratamientos recomendados y los objetivos son:

- Modificación del estilo de vida centrándose en una reducción en la ingesta de grasas saturadas (*trans*) y colesterol. Pérdida de peso si está indicada y un aumento de la actividad física. Todo esto debe ser recomendado para mejorar el perfil lipídico a todo paciente diabético. (A)

- El tratamiento con estatinas debe ser añadido si existe un antecedente de enfermedad cardiovascular establecida o si a pesar de no existir dicho antecedente el paciente tiene más de 40 años y tiene uno o más factores de riesgo cardiovasculares añadidos. (A)
- Para pacientes con menor riesgo que los especificados antes (menores de 40 años o sin enfermedad cardiovascular establecida) el tratamiento con estatinas deberá ser considerado en conjunto con la modificación del estilo de vida si el colesterol LDL permanece por encima de 100mg/dl, o en aquellos casos en que coexistan múltiples factores de riesgo cardiovascular. (E)
- En individuos sin ECV establecida el objetivo primario es un LDL menor de 100mg/dl⁶⁶. (A)
- En individuos con ECV establecida, el objetivo de colesterol LDL menor de 70 mg/dl es una opción. Para ello es necesario utilizar dosis altas de estatinas (E). Se ha demostrado una reducción significativa en cuanto a futuros eventos en varios ensayos clínicos recientes en individuos de alto riesgo⁶⁷⁻⁷⁰.
- En pacientes tratados con fármacos una reducción en el 40% del colesterol LDL basal sería un buen objetivo terapéutico. (A)
- El nivel de triglicéridos por debajo de 150 mg/dl y de colesterol HDL por encima de 40 mg/dl en varones y de

50 mg/dl en mujeres es deseable, pero el nivel de colesterol LDL continúa siendo el de referencia. (C)

- La terapia combinada con otros agentes hipolipemiantes puede ser considerada para conseguir los objetivos lipídicos pero no ha sido evaluada mediante estudios en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares o seguridad. (E)
- El tratamiento con estatinas está contraindicado durante el embarazo. (E)

En la década pasada múltiples ensayos clínicos demostraron efectos significativos del tratamiento farmacológico con estatinas en cuanto a prevención de ECV primaria y secundaria⁷¹. Subanálisis de los grupos de diabéticos de los ensayos más amplios⁷²⁻⁷⁶ así como ensayos específicos en sujetos diabéticos^{77, 78} mostraron una importante reducción de eventos cardiovasculares al igual que de muertes por esta causa en la población diabética, tanto en prevención primaria como secundaria.

Un nivel bajo de colesterol HDL, que suele asociarse a una elevación en los niveles de triglicéridos es el patrón más frecuente de dislipemia en los pacientes diabéticos tipo 2. Sin embargo la evidencia para fármacos que modifican estas fracciones lipídicas es menos robusta que la que hay para el tratamiento con estatinas⁷⁹. En un estudio llevado a cabo en una cohorte de pacientes no diabéticos el tratamiento con ácido nicotínico reducía los eventos cardiovasculares⁸⁰. El

gemfibrozilo también ha demostrado ser eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes no diabéticos^{81, 82} y en un subgrupo de diabéticos en uno de los ensayos más amplios⁸¹. De todos modos en un ensayo específico en diabéticos el fenofibrato no consiguió reducir los eventos cardiovasculares⁸³.

La combinación con otros fármacos como ezetimibe puede conseguir una mayor reducción de las cifras de LDL pero no hay datos disponibles de que esta combinación sea más efectiva que la estatina sola en la prevención de eventos cardiovasculares²³.

En resumen, para la mayoría de pacientes con diabetes la primera prioridad del tratamiento de la dislipemia es reducir el colesterol LDL por debajo de 100mg/dl⁶⁶. En pacientes de alto riesgo este objetivo se reduce a 70mg/dl ya que se ha demostrado una reducción importante en eventos futuros⁶⁷⁻⁷⁰.

En el caso de que exista una hipertrigliceridemia importante se debe iniciar tratamiento farmacológico (con fibratos o ácido nicotínico) además de modificación del estilo de vida para evitar el riesgo de pancreatitis aguda. En ausencia de ésta, el tratamiento para conseguir los objetivos de HDL o triglicéridos carece de la evidencia demostrada para el tratamiento con estatinas⁷⁹. Si el colesterol HDL es menor de 40 mg/dl y el LDL se sitúa entre 100 y 129 mg/dl debemos iniciar tratamiento con gemfibrozilo o ácido nicotínico en pacientes con intolerancia a las estatinas.

La terapia combinada estatina-fibrato puede ser eficaz para controlar las tres fracciones de lípidos, pero dicha combinación se asocia con un aumento en el riesgo de aumento de transaminasas, miositis o rabdomiolisis. El riesgo de rabdomiolisis es mayor cuanto más alta es la dosis de estatinas o si existe insuficiencia renal. Parece ser menor si la estatina se combina con fenofibrato que con gemfibrozilo⁸⁴.

El estudio ACCORD anteriormente citado⁸⁵ incluyó entre sus objetivos la comparación de la terapia hipolipemiente combinada “simvastatina-fenofibrato” frente a simvastatina sola encontrando que la combinación de los dos fármacos no tiene efecto adicional sobre la tasa de eventos cardiovasculares mortales o no mortales. Los autores desaconsejan el uso sistemático de terapia combinada en la mayoría de los diabéticos tipo 2 con alto riesgo.

-Antiagregación plaquetaria:

La ADA recomienda en su informe de 2007⁶:

- Usar tratamiento con aspirina (75-162mg/día) como prevención secundaria en diabéticos con evidencia de enfermedad vascular previa. (A)
- Usar aspirina (75-162mg/día) como prevención primaria en diabéticos tipo 2 con alto riesgo, lo que incluye: mayores de 40 años de edad o aquellos que tienen factores de riesgo adicionales (historia familiar de

enfermedad cardiovascular, hábito tabáquico, HTA, obesidad, dislipemia o albuminuria). (A)

- Considerar el tratamiento con aspirina en pacientes entre 30 y 40 años sobre todo en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. (E)
- El tratamiento con aspirina no está recomendado en pacientes menores de 30 años debido a la falta de experiencia del beneficio y está contraindicada en menores de 21 años por asociarse a riesgo de síndrome de Reye. (E)
- La terapia combinada con otros antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel además de aspirina debe ser usada en pacientes con enfermedad cardiovascular severa y progresiva. (C)
- Otros antiagregantes plaquetarios pueden ser una alternativa razonable para pacientes con alto riesgo y alergia a aspirina, tendencia a las hemorragias, terapia anticoagulante, sangrado intestinal reciente o enfermedad hepática activa, quienes no son candidatos a terapia con aspirina. (E)

El uso de aspirina en diabetes fue revisado en profundidad por la ADA^{44, 86}. La aspirina ha sido recomendada como prevención primaria^{87, 88} y secundaria^{89, 90} de eventos cardiovasculares en individuos diabéticos con alto riesgo y no diabéticos. Un amplio metanálisis y muchos ensayos clínicos

demuestran la eficacia de usar aspirina como medida preventiva de eventos cardiovasculares, incluyendo ictus e infarto agudo de miocardio (IAM). Muchos ensayos han demostrado aproximadamente un 30% de reducción en IAM y un 20% de reducción de ictus en un número importante de pacientes incluyendo jóvenes y de mediana edad, pacientes con y sin historia de ECV, hombres y mujeres y pacientes con hipertensión.

Las dosis comúnmente utilizadas oscilan entre 75 y 325mg al día. Existe una pequeña evidencia que apoya alguna dosis específica pero usando la menor dosis posible se reducen los efectos secundarios⁹¹. En cambio un ensayo randomizado con dosis de 100mg diarias demostró menor efecto como prevención primaria, sin significancia estadística, en el amplio subgrupo de diabéticos, en contraste con un beneficio significativo en aquellos no diabéticos⁹², poniendo de manifiesto la resistencia a la aspirina en los pacientes con diabetes.

En mayo de 2010 se ha publicado la opinión conjunta de la *American Diabetes Association*, la *American Heart Association* y la *American College of Cardiology Foundation* sobre la utilización de aspirina en prevención primaria en pacientes diabéticos tipo 2⁹³. La recomendación se basa en un metanálisis de 9 estudios y es la siguiente:

El uso de aspirina a dosis bajas (75-162 mg/día) para prevención primaria es razonable en adultos con diabetes y sin

antecedentes de enfermedad vascular con riesgo elevado (riesgo CV a 10 años >10%) y que no tengan alto riesgo de hemorragia. Entre los adultos diabéticos con mayor riesgo CV se incluyen la mayoría de los hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años que tengan uno o más de los siguientes factores adicionales de riesgo: tabaquismo, hipertensión, dislipemia, antecedentes familiares de ECV prematura, y albuminuria.

El uso de aspirina puede considerarse en personas diabéticas con nivel intermedio de riesgo CV (pacientes más jóvenes con uno o más factores de riesgo, pacientes sin factores de riesgo, o pacientes con riesgo CV a 10 años entre 5-10%) hasta que se disponga de nuevos datos.

La aspirina no debe recomendarse para la prevención de ECV en adultos con diabetes y bajo riesgo CV (hombres menores de 50 años y mujeres menores de 60 años sin factores de riesgo CV adicionales importantes, o con riesgo a 10 años <5%) ya que el riesgo de hemorragia puede contrarrestar los beneficios potenciales.

El clopidogrel ha demostrado reducir eventos cardiovasculares en individuos diabéticos⁹⁴. La terapia combinada en pacientes con riesgo muy alto o como alternativa en pacientes con intolerancia a la aspirina debe ser considerada.

- Abandono del hábito tabáquico

Se recomienda advertir a todos los pacientes de que no deben fumar (A) e incluir consejo sobre abandono del hábito tabáquico y otras formas de tratamiento como una rutina en el tratamiento de la diabetes (B).

Los efectos del tabaco en la diabetes son revisados en profundidad en la Revisión Técnica realizada por la ADA⁹⁵ y en la Declaración de Posición⁹⁶ respecto al tabaquismo. Existe una gran evidencia de estudios epidemiológicos, de casos-controles y de cohortes que ofrecen documentación convincente sobre la relación entre el hábito tabáquico y los riesgos sobre la salud. El tabaco contribuye a una de cada cinco muertes en Estados Unidos y es la causa modificable más importante de muerte prematura.

La mayoría de los estudios sobre el impacto del tabaco en la salud no separan los resultados en pacientes diabéticos o no diabéticos pues se acepta que los riesgos identificados son al menos equivalentes a los encontrados en la población general. Otros estudios en individuos con diabetes encontraron un destacado riesgo de ECV y muerte prematura entre los fumadores. Además el hábito tabáquico se ha relacionado con un desarrollo prematuro de complicaciones microvasculares de la diabetes y puede tener un papel en el desarrollo de la diabetes tipo 2.

Un gran número de ensayos clínicos han demostrado la eficacia y coste-efectividad del consejo sobre abandono del

hábito tabáquico en el cambio de conducta respecto al tabaco y en la reducción de su consumo. Una valoración rutinaria y concienciada sobre el uso de tabaco es importante tanto para prevenir la iniciación en el hábito como para animar al abandono del mismo. Una especial consideración debe incluir el cálculo del nivel de dependencia de la nicotina que se asocia a mayor dificultad en el abandono y mayor tasa de recaídas^{96, 97}.

-Enfermedad coronaria:

La detección y tratamiento de la enfermedad coronaria (EC) son tratadas en profundidad en el consenso de la ADA sobre enfermedad coronaria en personas con diabetes⁹⁸, y su detección es revisada en un reciente consenso⁹⁹. Para identificar la presencia de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos asintomáticos es necesaria una aproximación al diagnóstico basada en sus factores de riesgo y un seguimiento posterior (B). Sin embargo estudios recientes concluyen que utilizando esta aproximación no se detectan pacientes con isquemia silente^{100, 101}.

Los factores de riesgo cardiovascular deben ser evaluados al menos una vez al año. Estos factores de riesgo incluyen dislipemia, hipertensión, tabaquismo, historia familiar de enfermedad coronaria prematura, y la presencia de micro o macroalbuminuria.

En cuanto al tratamiento:

- En pacientes con EC conocida el tratamiento con IECA, aspirina y estatina debe ser usado, si no existe contraindicación, para prevenir futuros eventos. (A)

- En pacientes con antecedentes de IAM añadir Beta-bloqueantes, si no existe contraindicación para reducir la mortalidad. (A)

- En pacientes mayores de 40 años con otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, antecedentes familiares, dislipemia, microalbuminuria, neuropatía cardíaca autonómica, o tabaquismo) debería instaurarse tratamiento con un IECA, aspirina y estatina (si no existe contraindicación) para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. (B)

- En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva está contraindicado el tratamiento con metformina o glitazonas (C).

3.4.2. Nefropatía, detección y tratamiento

La nefropatía diabética se da en un 20-40% de los pacientes y constituye la causa principal de nefropatía terminal. Su aparición es asintomática por lo que su detección se basa en pruebas de laboratorio.

Para reducir el riesgo de nefropatía o disminuir su progresión una vez establecida se recomienda optimizar el control glucémico (A) y el control de la tensión arterial (A).

Para su detección se debe controlar anualmente el nivel de excreción urinaria de albúmina desde el momento del diagnóstico (E) y el nivel de creatinina sérica, que se utiliza

para determinar la tasa de filtrado glomerular y el estadio de enfermedad renal crónica si ésta existe. (E)

En cuanto al tratamiento:

-En pacientes con micro o macroalbuminuria (excepto durante la gestación) debe utilizarse un IECA o un ARAII. (A)

-Reducción de la ingesta de proteínas a 0.8-1.0 gramos por kilo al día en individuos diabéticos en estadios iniciales de enfermedad renal crónica y a 0.8 gramos por kilo al día en aquellos en los últimos estadios de enfermedad renal crónica. (B)

-Cuando se utilizan como tratamiento IECA, ARAII o diuréticos hay que monitorizar la creatinina sérica y los niveles de potasio para detectar un posible insuficiencia renal aguda o una hiperpotasemia. (E)

-Se recomienda la monitorización continua de la excreción de albúmina en orina para evaluar tanto la respuesta al tratamiento como la progresión de la enfermedad. (E)

-Remitir al especialista en nefrología cuando la etiología de enfermedad renal no esté clara, existan dificultades en su manejo o se trate de un estadio avanzado de enfermedad renal. (B)

La microalbuminuria (30-299 mg/24h) es el mejor marcador de desarrollo de nefropatía en diabéticos tipo 2. La microalbuminuria es además un buen marcador de riesgo cardiovascular^{102, 103}. Los pacientes con microalbuminuria que

progresan a macroalbuminuria (>300mg/24h) son más propensos a desarrollar enfermedad renal terminal^{104, 105}. No obstante algunas intervenciones han demostrado reducir el riesgo y disminuir la progresión a enfermedad renal.

El tratamiento intensivo de la hiperglucemia para conseguir valores cercanos a normoglucemia ha demostrado retrasar la aparición de de microalbuminuria y la progresión de micro a macroalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1^{105, 107} y tipo 2^{2, 3}. El UKPDS proporciona una clara evidencia de que un buen control de la tensión arterial puede reducir la aparición de nefropatía⁴. Además se ha demostrado que valores más bajos de TAS (<140mmHg) utilizando un IECA proporciona un beneficio extra en cuanto al retraso en la progresión de micro a macroalbuminuria^{63, 64, 108}. En diabetes tipo 2 con hipertensión y normoalbuminuria los IECA también han demostrado retrasar la progresión a microalbuminuria¹⁰⁹.

Además los IECA han demostrado reducir el número de eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus y muerte) en pacientes con diabetes y microalbuminuria⁵⁷. Los ARA II también han demostrado reducir la progresión de micro a macroalbuminuria y a enfermedad renal terminal en diabéticos tipo 2¹¹⁰⁻¹¹². Otros fármacos como diuréticos, beta-bloqueantes o calcio-antagonistas deben usarse como terapia adicional para conseguir un buen control de la TA en pacientes ya tratados con IECA o ARA II⁶², o como alternativa en los individuos intolerantes.

En pacientes con diferentes estadios de nefropatía una restricción proteica en la dieta ha demostrado ralentizar la progresión de la albuminuria, la disminución en el filtrado glomerular y el desarrollo de enfermedad renal terminal¹¹³⁻¹¹⁶. La restricción proteica debe ser considerada particularmente en pacientes con progresión de su nefropatía a pesar de un buen control glucémico, de TA y tratamiento con IECA o ARA II¹¹⁶.

Para detectar la microalbuminuria pueden emplearse tres métodos, el más aconsejado es la medición del cociente albúmina-creatinina en orina en una extracción instantánea al azar. La medición en muestra de 24h o la extracción en un momento determinado son más difíciles de llevar a cabo y aportan poca información adicional^{117, 118}. Un valor por encima de 30mg/g se considera anormal y debe seguirse de mediciones de creatinina sérica y de la evaluación del filtrado glomerular.

Tabla III: Excreción de albúmina:

Normal	<30 mg/g
Microalbuminuria	30-299
Macroalbuminuria	300 o más

La creatinina sérica debe usarse para calcular el filtrado glomerular y para estratificar el nivel de daño renal. El filtrado glomerular lo podemos estimar mediante diferentes ecuaciones

como por ejemplo la de Cockcroft-Gault o la MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study Group*). La enfermedad renal crónica se clasifica en 5 estadios como podemos ver en la tabla IV.

Tabla IV: Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica:

Estadio	Descripción	Filtrado Glomerular (ml/min por 1.73 m ²)
1	Daño renal con FG normal o aumentado	90
2	Daño renal con ligero descenso de FG	60-89
3	Moderado descenso del FG	30-59
4	Descenso severo del FG	15-29
5	Fallo renal	<15

3.4.3. Retinopatía, detección y tratamiento

La retinopatía diabética es una complicación vascular específica de la diabetes (tanto de tipo 1 como de tipo 2) cuya prevalencia está muy relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad. Es la causa más frecuente de ceguera de nueva aparición entre adultos de 20 a 74 años. El glaucoma, las cataratas y otros trastornos oculares se dan a edades más tempranas y más frecuentemente en pacientes diabéticos que en la población general.

Además de la duración de la diabetes, otros factores que aumentan el riesgo o están asociados a la retinopatía incluyen hiperglucemia crónica¹¹⁹, la presencia de nefropatía¹²⁰ y la hipertensión¹²¹. El manejo intensivo de la hiperglucemia ha demostrado prevenir o retrasar la progresión a retinopatía^{2, 3, 28}. El buen control de la TA también retrasa la progresión a retinopatía⁴.

Una de las principales motivaciones para la detección de retinopatía diabética es la eficacia de la fotocoagulación por láser en cuanto a prevención de pérdida de visión. Dos importantes estudios, el *Diabetic Retinopathy Study* (DRS)¹²² y el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)¹²³ apoyan los beneficios terapéuticos de la fotocoagulación.

Recomendaciones generales en retinopatía:

- Para reducir el riesgo o ralentizar la progresión de la retinopatía optimizar el control glucémico (A) y el control de la TA. (A)

Detección:

- Pacientes con diabetes tipo 1 deben ser examinados por un oftalmólogo a los 5 años del debut de su diabetes. (B)
- Pacientes con diabetes tipo 2 deben ser examinados por un oftalmólogo tras ser diagnosticados de diabetes. (B)
- Posteriormente ambos deben seguir un control oftalmológico anual (B), más frecuente si la retinopatía

está progresando y menos frecuente (cada 2-3 años) tras varios controles normales.

Tratamiento:

- Para el tratamiento deben ser remitidos a un oftalmólogo. (A)
- La fotocoagulación con laser está indicada para reducir el riesgo de pérdida de visión en pacientes con alto riesgo de retinopatía proliferativa, edema de mácula y en algunos casos de retinopatía no proliferativa. (A)
- La presencia de retinopatía no contraindica la terapia con aspirina pues no aumenta el riesgo de hemorragia retiniana.

3.4.4. Neuropatía, detección y tratamiento

La neuropatía diabética engloba un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes manifestaciones clínicas. Puede ser focal o difusa. Lo más común entre las neuropatías son las crónicas sensitivomotoras distales y autonómicas.

El diagnóstico precoz y tratamiento son importantes por diversas razones:

- En pacientes diabéticos pueden darse neuropatías no diabéticas y estas pueden ser tratables.
- Existen tratamientos para numerosas neuropatías diabéticas sintomáticas.

- Hasta el 50% de las polineuropatías diabéticas distales pueden ser asintomáticas con el riesgo que ello conlleva de lesiones en los pies.
- La neuropatía autonómica puede afectar a cualquier sistema del organismo.
- La neuropatía autonómica cardiovascular es causa de importante morbilidad y mortalidad.

De momento no existen tratamientos específicos para subsanar la lesión nerviosa, únicamente mejorar el control glucémico puede disminuir la progresión, pero nunca revertir la pérdida neuronal. Sí que existen tratamientos sintomáticos para algunas manifestaciones de la polineuropatía distal simétrica y la autonómica¹²⁴.

Recomendaciones en neuropatía:

- Todos los pacientes deben ser examinados para diagnosticar neuropatía en el momento del diagnóstico de diabetes y posteriormente cada año, usando test clínicos simples. (B)
- Los estudios electrofisiológicos sólo son necesarios en situaciones atípicas. (E)
- Hay que educar a todos los pacientes sobre el cuidado de sus pies, en especial a aquellos con polineuropatía distal. (B)

- La medicación para el alivio de síntomas específicos en polineuropatía distal y neuropatía autonómica debe ser recomendada siempre que mejore la calidad de vida del paciente. (E)

Diagnóstico de neuropatía:

- Polineuropatía distal simétrica: los pacientes deben ser examinados anualmente de sensibilidad propioceptiva, vibratoria, y con monofilamento. La pérdida de percepción del monofilamento y reducción de la vibración predicen úlceras plantares.
- Neuropatía diabética autonómica: Incluye taquicardia, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, estreñimiento, gastroparesia, disfunción eréctil, disfunción sudomotora, alteración de la función neurovascular, alteraciones genitourinarias¹²⁵. La existencia de neuropatía debe ser investigada cuidadosamente durante la historia clínica y el examen físico.

Tratamientos sintomáticos:

- El primer escalón debe ser conseguir y mantener un buen control glucémico.
- En pacientes con polineuropatía distal dolorosa algunos fármacos han demostrado eficacia y han sido aprobados por la FDA (amitriptilina, imipramina, gabapentina, pregabalina, duloxetina, capsaicina).

- En cuanto a la neuropatía autonómica, se utilizan diferentes fármacos para tratar los síntomas. Se puede profundizar más en este tema en la declaración de la ADA sobre neuropatía¹²⁴.

3.4.5. Pie diabético:

Las amputaciones y ulceraciones en personas diabéticas como consecuencia de la neuropatía y/o de la enfermedad arterial periférica son muy frecuentes y de las mayores causas de morbilidad e incapacidad en personas con diabetes. Un manejo precoz de los factores de riesgo puede prevenir o retrasar estos efectos adversos.

El riesgo de úlceras o amputaciones se ve aumentado en pacientes con más de 10 años de evolución de su diabetes, hombres, con mal control glucémico, con complicaciones cardiovasculares, renales o retinianas.

Recomendaciones:

- Todos los pacientes con diabetes deben ser examinados anualmente para identificar factores de riesgo predictivos de úlceras o amputaciones. Estos exámenes deben incluir el uso de monofilamento, examen de la sensibilidad vibratoria, palpación y examen visual. (B)
- Todo paciente diabético debe recibir educación sobre auto-cuidado de sus pies. (B)
- Se recomienda un manejo multidisciplinar de los pacientes con úlceras y pies de alto riesgo,

especialmente aquellos con antecedentes de úlceras y amputaciones. (B)

- Remitir a los pacientes fumadores, con pérdida de sensibilidad propioceptiva o alteraciones estructurales a unidades especializadas. (C)
- Examinar la posibilidad de que exista enfermedad arterial periférica en el momento del diagnóstico y periódicamente obteniendo un índice tobillo-brazo, pues la mayoría de casos son asintomáticos. (C)

Se puede profundizar más sobre los cuidados del pie diabético en la revisión técnica de la ADA y declaración de posición en cuanto a cuidados de los pies en población diabética^{126, 127}.

Poco después de iniciar este trabajo apareció la Guía de Práctica Clínica¹²⁸ sobre Diabetes Tipo 2 dentro de la colección de guías de práctica clínica en el SNS editada por el Ministerio de Sanidad y Consumo. La guía forma parte del plan de calidad del SNS y ha sido elaborada por un equipo multidisciplinar teniendo en cuenta la opinión de las Sociedades Científicas y de la Federación Española de Diabetes. Las recomendaciones de esta guía coinciden en lo fundamental con las de la ADA que hemos utilizado para realizar este estudio.

4. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) según la Organización Mundial de la Salud son: “Los que tratan

de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con especial énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes”¹²⁹.

Se trata de estudios de tipo observacional, que proporcionan información sobre el uso de los medicamentos en un momento y una localización concretos.

Las diferencias que se observan en el uso de medicamentos entre países semejantes ponen en relieve la influencia de factores culturales, médicos, económicos e incluso políticos en el uso de los mismos¹³⁰. Un uso inapropiado debería preocupar no sólo a las autoridades y a los profesionales sanitarios, sino también a los ciudadanos. Analizar los hábitos de prescripción permite valorar si se hace un uso racional de los medicamentos y por tanto la calidad de la prescripción. Un uso racional de medicamentos supone el empleo de aquellos que son eficaces y seguros, en indicaciones correctas y con dosificación y forma farmacéutica adecuadas, además los medicamentos deberían estar fácilmente disponibles a un coste razonable. En los países industrializados la disponibilidad está asegurada y el coste en muchos casos, por ejemplo en España, es sufragado en su mayor parte con cargo a los presupuestos públicos, lo que hace que debamos centrar el enfoque en la forma de utilización, especialmente en la indicación y la dosificación. Una condición indispensable para valorar si el medicamento se

utiliza de forma racional es tener información suficiente sobre el mismo^{131, 132}.

Los EUM pueden identificar diferentes tipos de problemas relacionados con el uso de medicamentos¹³³:

.- Utilización de medicamentos inadecuados bien por su calidad intrínseca o por la información disponible sobre la eficacia y la relación beneficio/riesgo de los mismos para una enfermedad o indicación determinada.

.- Utilización insuficiente del tratamiento farmacológico en una enfermedad o indicación concreta (infrautilización).

.- Utilización excesiva del tratamiento farmacológico en una enfermedad o indicación concreta (sobreutilización).

.- Utilización excesiva o insuficiente de ciertos medicamentos en comparación con otras alternativas farmacológicas.

.- Utilización inadecuada de los medicamentos respecto de la pauta terapéutica correcta (dosis o vías de administración inadecuadas, mal cumplimiento) o de la indicación para la que están autorizados (uso "*off-label*").

En los EUM se investiga la forma de uso de los medicamentos y se compara con un "patrón de referencia" considerado óptimo. Éste puede ser el que se deduce de los resultados de ensayos clínicos u otros estudios publicados, pero también puede basarse en las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC), de las conferencias de

consenso o de las condiciones de uso aprobadas por las autoridades sanitarias.

4.1. EUM en diabetes tipo 2

Se han publicado algunos estudios de utilización de medicamentos en pacientes diabéticos tipo 2 cuyo objetivo final era valorar el grado de control glucémico y de FRCV. Los resultados han demostrado que en la población diabética la consecución de objetivos en lo que respecta a control de la glucemia y de los FRCV no es fácil. Un estudio realizado en Estados Unidos entre 1999-2000¹³⁴ indicó que sólo el 37% de los adultos con diabetes tenían unas cifras de hemoglobina glicosilada por debajo de 7%, que sólo un 36% tenían las cifras de presión arterial por debajo de 130/80mmHg y sólo un 48% un colesterol por debajo de 200mg/dl. Únicamente un 7.3% de sujetos diabéticos conseguían los tres objetivos a la vez.

En otros estudios, como el realizado en Albania en 2004¹³⁵ sólo el 15,7% de los diabéticos tenían cifras de HbA_{1c} por debajo del 7%, solo el 29,3% mantenían el objetivo de TA por debajo de 130/80mmHg y sólo un 32,5% un colesterol total por debajo de 200mg/dl. En otro estudio, éste realizado en España en 2002, un 50,6% de los pacientes incluidos tenían una HbA_{1c} menor del 7%, solo un 7,8% tenían cifras de TA menores de 130/80mmHg y solo un 5,9% conseguían un LDL menor de 100mg/dl¹³⁶. En la tabla V se recogen resumidos los datos de algunos de estos estudios.

Tabla V: Resumen de resultados de estudios similares I

Ref. Estudio	GCharpentier et al. ¹³⁷	S.H.Saydah et al. ¹³⁴	Prevost G et al. ¹³⁸	F Toti et al. ¹³⁵	Orozco-Beltrán et al. ¹³⁶
Año de publicación	2003	2004	2005	2007	2007
Recogida de datos	2001	1999-2000	2001	2004-2005	2002
N	4930	441	2364	6480	1907
Edad	62±11	59,3±13,8	64,6±10,4		62,8±9,3
Sexo (% hombres)	53%	50%	57,80%	48,60%	47%
IMC	IMC>30 39%	32,3 media	29,51 media	28,71%	IMC>30 35,1%
Perímetro abdominal			66,8% obesidad abdominal	55,5% obesidad abdominal	99,9cm media
Tabaquismo	11%	15,90%	16,51%	17,10%	22,60%
HTA (%)	63%	51,40%	100% (crit. inclusion)	40,20%	
Dislipemia (%)	50%	54,50%	75%	49,30%	
ECVP (%)		24,50%		9,10%	0% (crit. exclusión)
HBA1C<7 (%)	27%<6.5%	37%<7%	26,6%<6,5%	15,7%<7%	50,6%<7%
HTA <130/80 (%)	23%<140/80	35,80%	6,5%<140/80	29,30%	7,80%
LDL<100 (%)					5,90%
Antiagregación (%)	28%	22,60%	29%	8,70%	
CT <200 (%)		48,20%		32,51%	

Después de iniciado nuestro estudio y hasta la finalización del mismo se han ido publicando otros trabajos cuyos resultados principales resumimos en la tabla VI.

Tabla VI: Resumen de resultados de estudios similares II

Ref. Estudio	Del Cañizo Gomez et al. ¹³⁹	A Kollias et al. ¹⁴⁰	Lopez-Maldonado et al. ¹⁴¹	L Mengual et al. ¹⁴²
Año de publicación	2008	2009	2009	2010
Recogida de datos	2005	2005	2005	2007-2008
N	530	313	468	393
Edad	66,5±11,4	64,4±9,8	58,5±13	66,8±10,6
Sexo (% hombres)	43%	50,20%	41,20%	45,40%
IMC	30,9media	29,9 media	27,1 media	IMC>30 44,8%
Tabaquismo	14%	26,20%		11,10%
HTA (%)	74%			73,90%
Dislipemia (%)	82%			58,20%
ECVP (%)				24,50%
HBA1C<7 (%)	18%<6.5%	26,20%	23,70%	54,80%
HTA <130/80 (%)		16,90%	57,20%	24,70%
LDL<100 (%)	39%	23%	35,60%	40,60%
Antiagregación (%)	25%	33,50%	72,20%	40,10%

Como ha quedado expuesto el tratamiento del paciente con DM tipo 2 es complejo e incluye varios aspectos, no solo la hiperglucemia. La frecuencia con que estos pacientes presentan FRCV obliga a la polimedicación lo que da lugar a pautas complejas que favorecen el incumplimiento y dificultan la consecución de objetivos terapéuticos.

Puesto que existen en nuestro medio pocos estudios que analicen la situación del tratamiento de la DM tipo 2, nos planteamos la realización de este estudio para describir los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 del Departamento de la Ribera, Comunidad Valenciana; así como describir y analizar el tratamiento global de dichos pacientes para ver si se adapta o no a las directrices de las guías publicadas por la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) sobre el control y tratamiento de la diabetes. Estudiaremos los fármacos utilizados para obtener un buen control glucémico y también todos los fármacos utilizados para controlar el resto de factores de riesgo cardiovascular, como son la HTA y la dislipemia, y el uso o no de antiagregación.

Pretendemos así obtener una instantánea de la utilización de medicamentos en este grupo de población y de las consecuencias de su uso que permitan hacer recomendaciones encaminadas a mejorarlo.

II. OBJETIVOS

1. OBJETIVOS PRINCIPALES

Describir los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en las consultas de Atención Primaria del Departamento de Salud de la Ribera de la Comunidad Valenciana.

Describir y cuantificar el uso de medicamentos para el tratamiento de la diabetes y de los factores de riesgo cardiovascular.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Analizar y evaluar la adecuación del tratamiento farmacológico empleado para el tratamiento de estos pacientes.

Analizar y evaluar la adecuación del uso de medicamentos antiagregantes.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal, basado en los datos recogidos mediante revisión de historias clínicas y entrevista clínica a los pacientes diabéticos tipo 2 que acudan a consulta de Atención Primaria por cualquier motivo.

2. POBLACIÓN

Población diana: Pacientes diabéticos tipo 2, mayores de 18 años y con más de un año de evolución desde el diagnóstico de diabetes.

Población de estudio: Pacientes incluidos dentro de la población diana pertenecientes al Departamento de Salud de la Ribera, Valencia.

3. DATOS DEMOGRÁFICOS

El Departamento de salud de la Ribera da asistencia sanitaria a una población de unos 247.00 habitantes, lo que representa aproximadamente un 5,75% de la población de la Comunidad Valenciana. Geográficamente cubre la mayor parte de las comarcas de la Ribera Alta y Ribera Baja del Júcar. En él hay 29 municipios. Sus principales núcleos de población son Alzira con 43.892 habitantes, Algemesí con 27.770, Cullera con 24.821 y Carcaixent con 21.973 (datos del 2008). La labor

asistencial se desarrolla en 11 centros de salud, 18 consultorios permanentes y 12 consultorios estacionales, además del Hospital de la Ribera. El 76,86 % de la población vive en municipios de más de 10.000 habitantes.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Pacientes diabéticos tipo 2.

-Mayores de 18 años.

-Más de un año de evolución de la diabetes desde el diagnóstico.

5. CRITERIOS DE EXCLUSION

-Diabetes tipo 1.

-Menores de 18 años.

-Menos de un año de evolución de la diabetes.

-Pacientes que no acepten ser incluidos mediante su firma del consentimiento informado.

6. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando una población infinita con una prevalencia esperada del 50%, una precisión de $\pm 5\%$ y un error alfa de 0,05 se calculó una muestra de 384 pacientes.

Fórmula utilizada para calcular el tamaño muestral:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (ya que la seguridad es del 95%).
- p = proporción esperada (en este caso 50% = 0.5).
- $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.5 = 0.5$).
- d = precisión (en este caso deseamos un 5%).

7. SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluyó a todo paciente diabético que acudió en horario de consulta (de 8 a 15h) y de lunes a viernes a los Centros de Salud seleccionados del Departamento de la Ribera de Valencia en los que se desarrolló el estudio, hasta completar el tamaño muestral.

8. RECOGIDA DE DATOS

Los datos se recogieron en un formulario diseñado al efecto (ANEXO) mediante entrevista clínica con el paciente. Para cada paciente se registraron datos antropométricos, parámetros analíticos y clínicos, otros factores de riesgo asociados y la medicación que estaba recibiendo en el momento de la visita. Estos datos a su vez fueron transferidos a una tabla informatizada del programa Excel para facilitar su posterior análisis estadístico con el programa correspondiente.

9. VARIABLES

- Centro de Salud.
- Número de identificación del paciente.
- Fecha.
- Edad: Variable cuantitativa continua.
- Sexo: Cualitativa dicotómica: 1. Varón; 2. Mujer.
- Peso: Cuantitativa continua, recogida en kilogramos.
- Talla: Cuantitativa continua (metros).
- Índice de Masa Corporal (IMC).
- Perímetro abdominal (en centímetros): Cuantitativa continua.
- Tiempo de evolución de la diabetes: Cualitativa tricotómica: 1. Entre 1 y 5 años desde el diagnóstico de diabetes; 2. Entre 5 y 10 años; 3. Más de 10 años.
- Diagnóstico de dislipemia: Cualitativa dicotómica: 0. No dislipémico; 1. Dislipémico.
- Diagnóstico de hipertensión arterial: Cualitativa dicotómica. 0. No hipertenso; 1. Hipertenso.
- Tabaquismo: Cualitativa tricotómica. 0. No fumador; 1. Fumador activo; 2. Ex fumador.
- Obesidad: Cualitativa dicotómica, según datos recogidos en la historia clínica. 0. No obeso (IMC menor de 30). 2. Obeso (IMC mayor de 30).
- Enfermedad vascular previa: Cualitativa nominal. Dividimos a la población en siete grupos según hayan tenido o no algún episodio vascular con anterioridad y el

tipo de episodio, o si han sido varios de diferente naturaleza. 0. Sin antecedentes; 1. ECV de origen cardiovascular (antecedente de isquemia a nivel cardíaco, angina o infarto, cirugía de revascularización cardíaca); 2. Antecedente de enfermedad cerebrovascular (episodios de isquemia cerebral previa, transitoria o establecida); 3. Antecedente de enfermedad vascular periférica (trombosis venosa periférica); 4. ECV de origen cardiovascular más antecedente de enfermedad cerebrovascular; 5. ECV de origen cardiovascular más antecedente de enfermedad cerebrovascular más antecedente de enfermedad vascular periférica; 6. ECV de origen cardiovascular más antecedente de enfermedad vascular periférica; 7. Antecedente de enfermedad cerebrovascular más antecedente de enfermedad vascular periférica.

Datos analíticos y cifras de tensión arterial:

- Hemoglobina glicosilada: Cuantitativa continua (porcentaje).
- Creatinina: Cuantitativa continua (mg/dl).
- Colesterol total: Cuantitativa continua (mg/dl).
- Colesterol HDL: Cuantitativa continua (mg/dl).
- Colesterol LDL: Cuantitativa continua (mg/dl).
- Triglicéridos: Cuantitativa continua (mg/dl).

- Cifras de tensión arterial (mmHg): 1. <130/70; 2. 130-159/80-99; 3. >160/100.

Tratamiento de la diabetes:

- Biguanidas: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Sulfonilureas: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Metiglinidas: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Inhibidores de α -glucosidasa: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Glitazonas: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas; En este apartado y dada la polémica desatada por estos medicamentos consideramos interesante detallar qué glitazona recibía cada paciente, de ahí las dos variables siguientes.
 - Rosiglitazona: 0. No; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
 - Pioglitazona: 0. No; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Insulina: 0. No; 1. Lenta; 2. Intermedia; 3. Mezcla bifásica; 4. Rápida; 5. Lenta y rápida; 6. Intermedia y rápida; 7. Mezcla bifásica y rápida; 8. Otras combinaciones.

Tratamiento para la dislipemia:

- Fibrato: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas
- Resina de intercambio iónico: 0. No lleva; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Ezetimibe: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3 (Omacor®): 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Estatina: 0. No recibe; 1. Dosis de 10mg al día; 2. 20mg al día; 3. 40 mg al día; 4. 80 mg al día. Posteriormente detallamos específicamente qué estatina recibe y a qué dosis.
 - Simvastatina: 0. No recibe; 1. Dosis de 10mg al día; 2. 20mg al día; 3. 40 mg al día; 4. 80 mg al día.
 - Atorvastatina: 0. No recibe; 1. Dosis de 10mg al día; 2. 20mg al día; 3. 40 mg al día; 4. 80 mg al día.
 - Pravastatina: 0. No recibe; 1. Dosis de 10mg al día; 2. 20mg al día; 3. 40 mg al día; 4. 80 mg al día.
 - Fluvastatina: 0. No recibe; 1. Dosis de 10mg al día; 2. 20mg al día; 3. 40 mg al día; 4. 80 mg al día.
 - Lovastatina: 0. No recibe; 1. Dosis de 10mg al día; 2. 20mg al día; 3. 40 mg al día; 4. 80 mg al día.

Tratamiento para la hipertensión arterial:

- IECA: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- ARA II: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Diurético: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- β -Bloqueante: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Calcio antagonista: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- α -Bloqueante: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Vasodilatador arteriolar: 0. No recibe; 1. Dosis bajas; 2. Dosis plenas.
- Antiadrenérgico de acción central.

Otros tratamientos:

- Antiagregación: 0. No recibe; 1. Paciente en tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico; 2. Clopidogrel; 3. Triflusal; 4. AAS y clopidogrel.
- Anticoagulación: 0. No; 1. Sintrom; 2. Aldocumar.
- Alopurinol: 0. No; 1. Sí.
- AINEs: 0. No; 1. Sí.
- Antiarrítmicos: 0. No; 1. Sí.
- Corticoides: 0. No; 1. Sí.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron estadísticamente con el soporte informático SPSS, versión 12.

Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva a las características basales de los pacientes y sus tratamientos. Las variables continuas fueron descritas mediante su media aritmética y desviación estándar; las discretas mediante frecuencias absolutas y porcentajes; se comparó la asociación entre variables cualitativas mediante la prueba de *Chi-cuadrado*.

11. ASPECTOS ÉTICOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO

A pesar de que se trata de un estudio de no intervención el hecho de que se recojan datos de los pacientes hace aconsejable proporcionar información a los mismos sobre el estudio. Se les dio a leer el siguiente texto:

“Estamos realizando un estudio para analizar los factores de riesgo cardiovascular y la utilización de medicamentos en el tratamiento de los pacientes diabéticos. En el programa participarán 384 pacientes atendidos en este departamento. Para el estudio se van a registrar los medicamentos que Vd. está tomando y otros datos antropométricos, analíticos y clínicos suyos. Su participación es

voluntaria y no tendrá ninguna influencia en su tratamiento. Si Vd. decide participar, rellenaré un formulario con información sobre su tratamiento y sus respuestas a algunas preguntas que le voy a formular. Los datos que se obtengan serán analizados conjuntamente con los de los demás pacientes sin dar a conocer su identidad, que será tratada de forma confidencial. ¿Acepta Vd. participar?''.

Sólo fueron incluidos los pacientes que aceptaron la participación en el estudio.

El estudio contó con la aprobación de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario de La Ribera.

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La recogida de datos tuvo lugar entre Octubre de 2007 y Enero de 2009. Se obtuvieron datos de pacientes pertenecientes a 8 centros de salud diferentes pertenecientes todos ellos al Departamento de Salud de la Ribera de la Comunidad Valenciana.

Se estudiaron un total de 388 pacientes, de los cuales 200 (el 51,5%) fueron varones frente a 188 mujeres (un 48,5%).

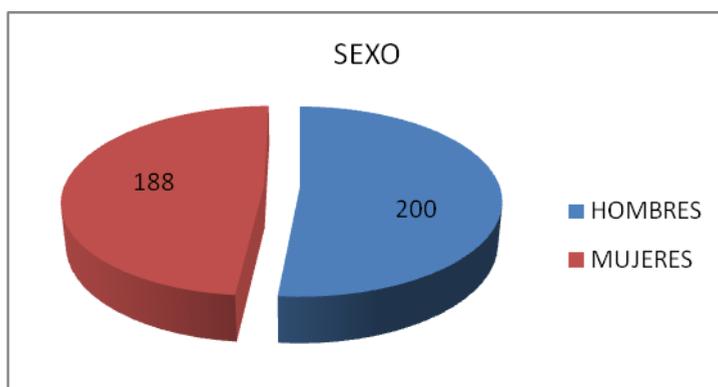


Figura 2: Distribución de la muestra según género

La media de edad fue de 68,8 años con una desviación típica de 10,5. El menor de los pacientes tenía 38 años y el mayor 94.

Del total de la muestra 266 pacientes (68,6%) estaban diagnosticados de dislipemia y 304 (78,4%) de hipertensión; 56 pacientes (un 14,4%) eran fumadores activos frente a 265 (68,3%) de no fumadores y 67 (17,3%) de ex fumadores; 182

pacientes (46,9%) estaban diagnosticados de obesidad. Sólo 13 pacientes no tenían otro FRCV asociado a la diabetes.

En cuanto a antecedentes de enfermedad cardiovascular, 277 pacientes, el 71,4% de la muestra, no habían sufrido con anterioridad ningún evento cardiovascular; 53 pacientes (13,7%) habían tenido algún evento de origen cardíaco (angina, infarto); 21 pacientes (5,4%) habían sufrido algún evento de origen cerebrovascular (AIT, infarto cerebral) y 28 pacientes (7,2%) habían sufrido algún evento vascular periférico; y los 9 pacientes (2,3%) restantes habían sufrido varios eventos de diferente localización.

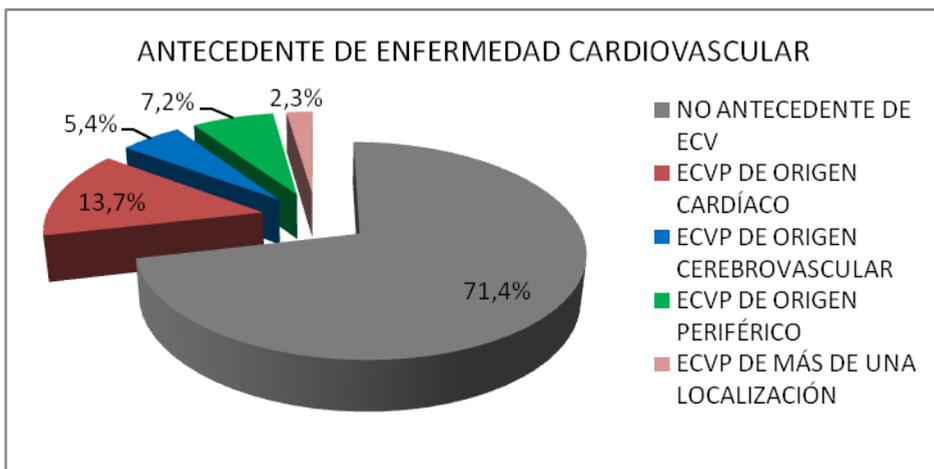


Figura 3: Distribución de la muestra según la presencia o ausencia de ECV

Respecto al tiempo de evolución de la diabetes, se incluyeron 141 pacientes, un 36,3% entre 1 y 5 años; 169 pacientes, un 43,6%, con un tiempo de evolución desde el

diagnóstico de diabetes entre 5 y 10 años. Y por último, 74 pacientes, un 19,1% del total, con más de 10 años de evolución de la enfermedad.

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos según sus cifras de TA. En el primero, pacientes con cifras de TA óptimas, es decir menores de 130/80mmHg hubo 90 pacientes, un 23,2% del total de la muestra. Un 66,8%, es decir 259 pacientes, tenían cifras entre 130-159mmHg de TAS y entre 80-99mmHg de TAD. El 10,1% restante (39 pacientes) tenían cifras mayores de 160/100mmHg, lo que representaría un muy mal control de la tensión arterial.

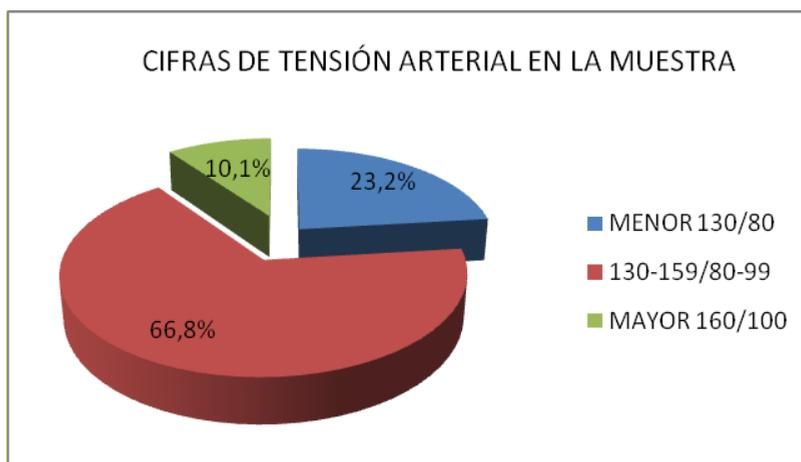


Figura 4: Distribución de la muestra según cifras de TA

304 pacientes (78.3% de la muestra) estaban diagnosticados de hipertensión arterial en el momento del estudio. De estos sólo 42 (13.8% de 304) tenían un control óptimo de la TA con cifras por debajo de 130/80mmHg; 227

(74,7%) tenían cifras entre 130-159 y 80-99mmHg; y 39 (12,8%) tenían un muy mal control con cifras superiores a 160/100mmHg. De entre los pacientes no diagnosticados de hipertensión, 84 en total, 48 tenían un control óptimo de la TA (57,1%), 32 tenían cifras entre 130-149/80-99mmHg (38,1%) y 4 superiores a 160/100mmHg (4,7%).

En relación a los datos antropométricos de la muestra: el peso medio fue de 79,2 kg con una desviación típica de 15,5; con un mínimo de 50 kg y un máximo de 160 kg. En cuanto a la talla, la media fue de 161,3 centímetros con una desviación típica de 9,1 (mínima 141 cm y máxima 190 cm). El IMC medio fue de 30,4 Kg/m² con una desviación típica de 5,0 (mínimo 18,0 Kg/m² y máximo 52,5 Kg/m²).

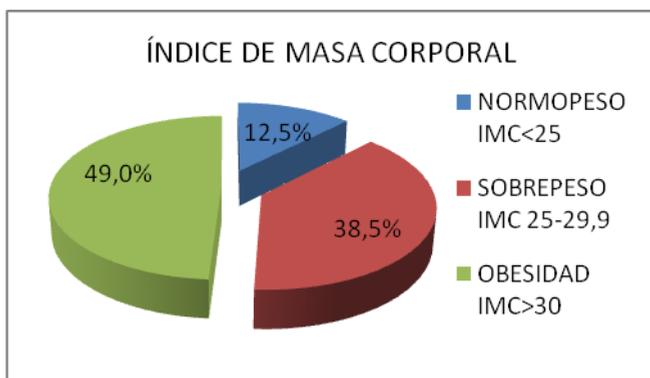


Figura 5: Distribución de la muestra según IMC

El perímetro abdominal medio registrado fue de 102,2 centímetros con una desviación típica de 10,6 (mínimo 75,0 cm y máximo 136,0 cm).

Sobre los parámetros analíticos recogidos, la HbA1c media de la muestra fue de 7,8% con una desviación típica de 1,5; mínima 4,3% y máxima 14%; La creatinina media recogida fue de 0,885 mg/dl con una desviación típica de 0,29 (mínima 0,5 mg/dl y máxima 2,5 mg/dl). Con los datos de creatinina y la edad utilizamos la fórmula MDRD para calcular el índice de filtrado glomerular (IFG):

$$\text{IFG Estimado} = 186 \times \text{Creatinina en plasma}^{-1,154} \times \text{Edad}^{-0,203} \times 1,21 \text{ si raza negra} \times 0,742 \text{ si mujer}$$

Obtuvimos los siguientes resultados: en hombres el IFG medio fue de 91,1 ml/min con una desviación estándar de 28,0, mínimo 26,8 ml/min y máximo 179,1 ml/min. En mujeres el IFG medio fue de 82,0 ml/min con una desviación estándar de 21,6 ml/min, mínimo 24,1 ml/min y máximo 134,7 ml/min. En general, del total de la muestra 336 pacientes (86,6%) tenían un IFG >60 ml/min lo que se traduce en una buena función renal; 52 (13,4%) lo tenían por debajo de 60 ml/min.

El colesterol total medio fue de 185,41mg/dl con una desviación típica de 35,99, el mínimo fue 88 mg/dl y el máximo 321 mg/dl. En cuanto a colesterol HDL la media fue de 47,4 mg/dl con una desviación típica de 13,6, mínimo 5 mg/dl y máximo 110 mg/dl. El colesterol LDL medio es 109 mg/dl con una desviación típica de 30,2 (mínimo 41 mg/dl y máximo 232 mg/dl). Y por último, para los triglicéridos, la media fue de 155,41 mg/dl con una desviación típica de 96,8, el mínimo fueron 32 mg/dl y el máximo 957 mg/dl.

Tabla VII: Resumen de resultados de datos antropométricos e IFG en hombres:

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación St.
PESO (Kg)	51	160	83,99	15,135
TALLA (cm)	150	190	167,42	6,912
IMC (Kg/m ²)	18,0	52,5	29,915	4,6894
P. ABDOM (cm)	81	136	104,41	9,330
ÍFG (MDRD) (ml/min)	26,8	179,1	91,1	28,0

Tabla VIII: Resumen de resultados de datos antropométricos e IFG en mujeres:

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación St.
PESO (kg)	50	127	74,06	14,228
TALLA (cm)	141	176	154,46	5,873
IMC (Kg/m ²)	20,7	51,5	30,973	5,4386
P.ABDOM (cm)	75	135	99,87	11,446
IFG (MDRD) (ml/min)	24,1	134,7	82,0	21,6

Tabla IX: Resumen de resultados de parámetros analíticos:

	Media	Mínimo	Máximo	Desviación St.
EDAD	68,81	38	94	10,479
HBAC1	7,850	4,3	14,0	1,4902
CREATININA	,885	,5	2,5	,2934
CT	185,41	88	321	35,998
CHDL	47,48	5	110	13,627
CLDL	109,21	41	232	30,277
TG	155,41	32	957	96,857

2. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

2.1. Tratamiento antidiabético:

Un 65,5% de los pacientes (254) recibían tratamiento con metformina. Un 47,7% (185 pacientes) recibían sulfonilureas. Un 6,7% recibían metiglinida y 4,7% glitazona, 18 pacientes (de los cuales un 3,4% rosiglitazona frente a un 1,3% pioglitazona). Un 9,3% de los pacientes (36) estaban tratados con un inhibidor de alfa-glicosidasa. En tratamiento con insulina encontramos a 88 pacientes, lo que representa un 22,7% de la muestra.

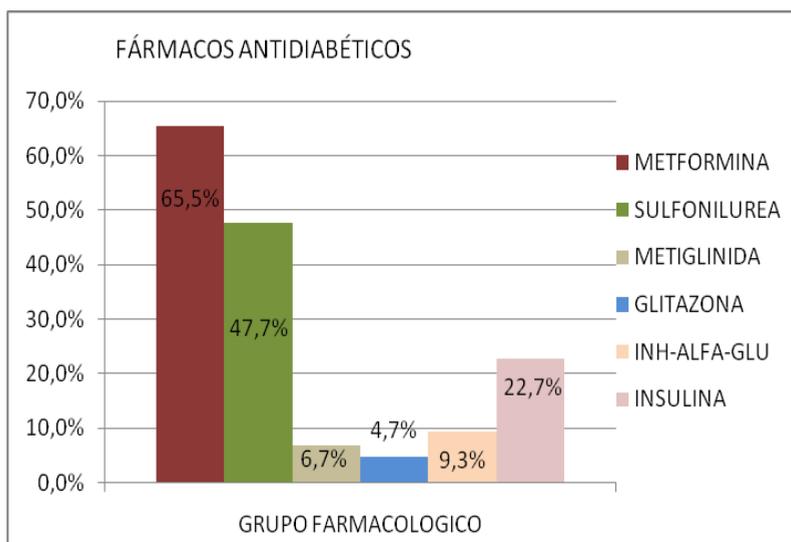


Figura 6: Porcentaje utilización de los diferentes fármacos antidiabéticos (dado que muchos pacientes reciben combinaciones de varios de ellos la suma total de los porcentajes es mayor de 100)

De los 388 pacientes estudiados 11 (2,8%) no recibían ningún fármaco antidiabético en el momento del estudio; 187 pacientes (48,2%) recibían tratamiento en monoterapia; 85 con metformina (81 a dosis bajas y 4 a dosis altas); 60 con sulfonilureas (57 a dosis bajas y 3 a dosis altas); 32 pacientes estaban tratados únicamente con insulina (el tipo más frecuente fue el de insulina de acción lenta con 9 pacientes, seguido insulina intermedia con 7 y mezclas bifásicas también con 7; 8 pacientes recibían combinaciones de diferentes insulinas y 1 paciente estaba tratado únicamente con insulina de acción rápida); 6 pacientes recibían un inhibidor de la alfa-glucosidasa en monoterapia (4 de ellos a dosis altas) y 4 metiglinida (los 4 a dosis bajas); ningún paciente recibía tratamiento en monoterapia con una glitazona.

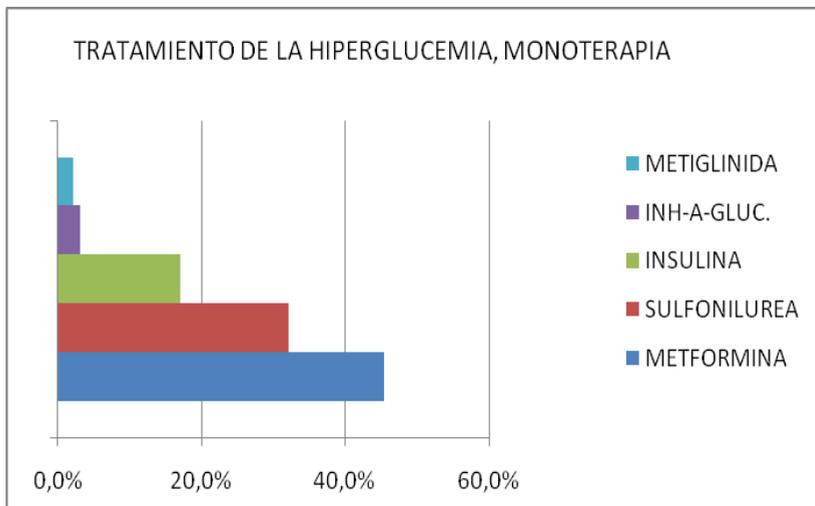


Figura 7: Distribución de los fármacos antidiabéticos utilizados en monoterapia

En cuanto a combinaciones con dos fármacos diferentes para controlar la hiperglucemia tenemos 157 pacientes (40,5%). La asociación más frecuente fue la de metformina y sulfonilurea con 85 pacientes; en segundo lugar metformina e insulina con 36 pacientes; el resto de asociaciones se dieron en mucha menor medida: metformina y metiglinida 9 pacientes; metformina e inhibidor de alfa-glucosidasa, 7; insulina y metiglinida, 4; sulfonilurea e insulina, 4; sulfonilurea y rosiglitazona, 3.

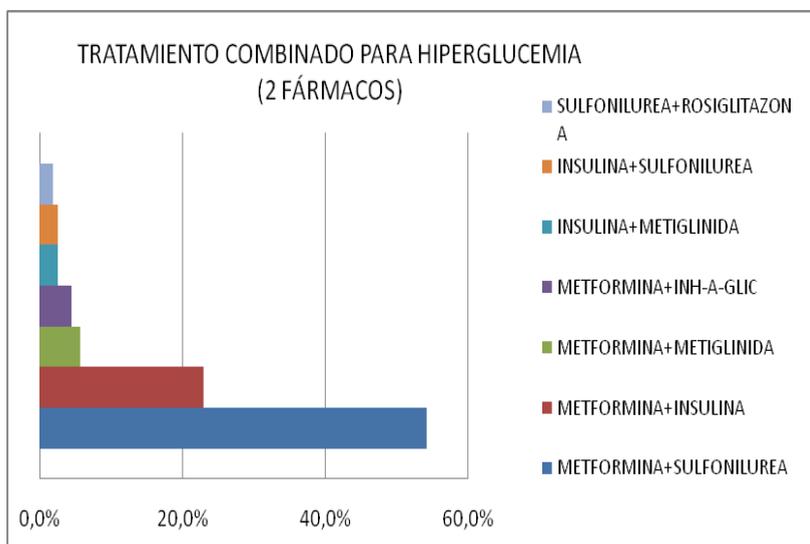


Figura 8: Distribución de los fármacos antidiabéticos utilizados en combinación de dos fármacos

Con tres fármacos diferentes para controlar la hiperglucemia encontramos a 30 pacientes (7,7%), la combinación más frecuente fue la de metformina, sulfonilurea e inhibidor de alfa-glucosidasa con 12 pacientes (3,1%); en

segundo lugar la combinación de metformina, sulfonilurea y rosiglitazona con 4 pacientes y la de metformina, metiglinida e insulina, 3.

Solo 3 pacientes (0,8%) recibían 4 fármacos diferentes para el control de la hiperglucemia, los tres recibían metformina, sulfonilurea y rosiglitazona (y además, uno insulina, otro una metiglinida y el tercero un inhibidor de alfa-glucosidasa).

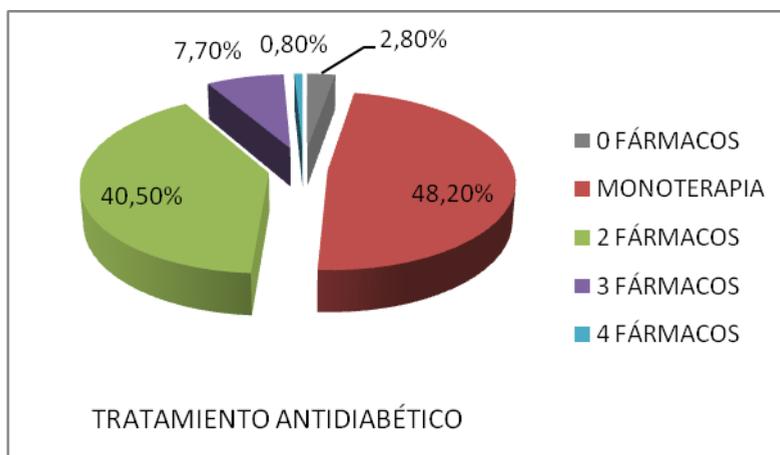


Figura 9: Distribución de la muestra en función del número de fármacos antidiabéticos que reciben como tratamiento

2.2. Tratamiento de la hipertensión arterial:

304 pacientes (78.3% de la muestra) estaban diagnosticados de hipertensión arterial en el momento del estudio, de los cuales 287 reciben tratamiento farmacológico. De los 84 pacientes no diagnosticados de hipertensión 13

reciben algún fármaco con actividad antihipertensiva mientras que 17 pacientes diagnosticados no reciben tratamiento.

De los 287 pacientes diagnosticados y tratados 90 recibían tratamiento en monoterapia; 46 pacientes (51,1% de los 90) con un IECA, 42 a dosis bajas y 4 a dosis plenas; 21 pacientes (23,3%) monoterapia con ARAII, 18 a dosis bajas y 3 a dosis plenas; 6 (6,7%) monoterapia con diurético, de los cuales solo uno a dosis altas; 5 (5,5%) con beta-bloqueantes; 11 (12,2%) con calcio antagonistas (ninguno a dosis altas) y 1 con alfa-bloqueante (1,1%). Los otros 197 pacientes recibían combinaciones de antihipertensivos.

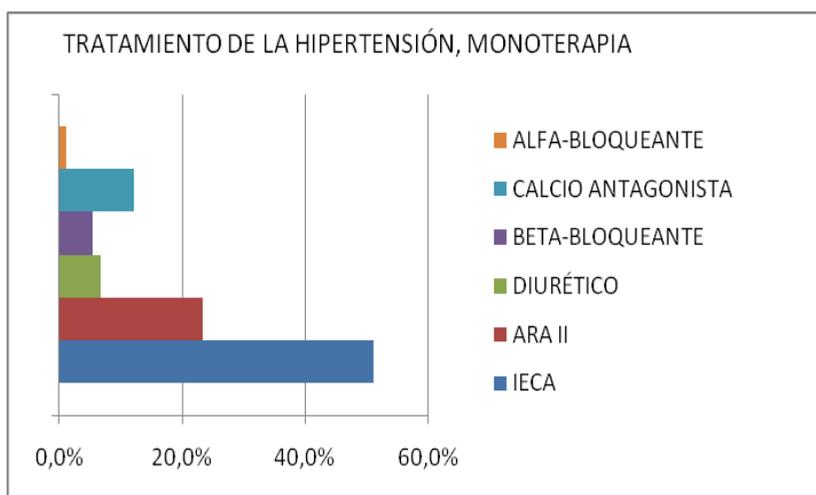


Figura 10: Distribución de los diferentes fármacos antihipertensivos utilizados en monoterapia.

Con dos fármacos encontramos 103 pacientes (35,9%). Las combinaciones más frecuentes fueron las de IECA más diurético con 33 (32,0%) y ARA II más diurético con 34

pacientes (33,0%), seguidas de la combinación IECA más CaA con 11 pacientes (10,7%); diurético más beta-bloqueante, 7 (6,8%) y ARA II más CaA, 5 (4,8%).

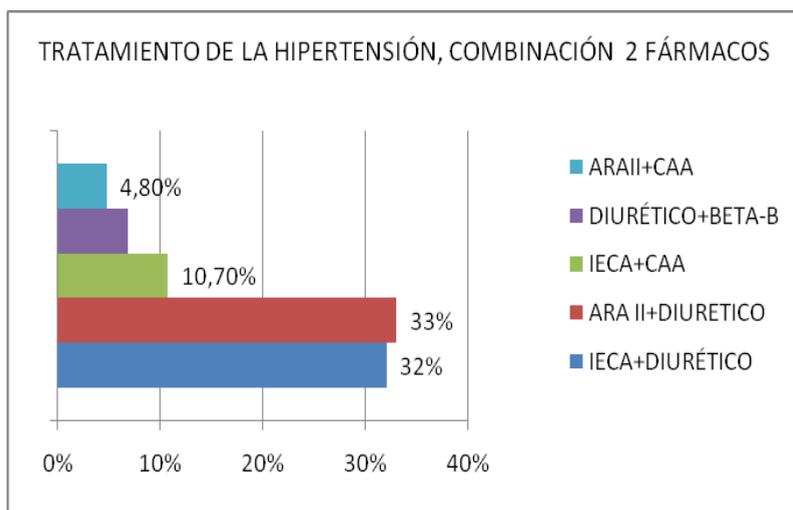


Figura 11: Distribución de los diferentes fármacos antihipertensivos utilizados en combinación de dos fármacos.

Con tres fármacos encontramos 71 pacientes (24,7%). La combinación más frecuente fue la de ARA II con CaA y diurético con 29 pacientes (40,8%), seguida de la de IECA con CaA y diurético con 13 pacientes (18,3%); IECA con diurético y betabloqueante, 7 (9,8%).

Con cuatro fármacos diferentes encontramos 17 pacientes (5,9%) y con 5 fármacos, 6 (2,1%).

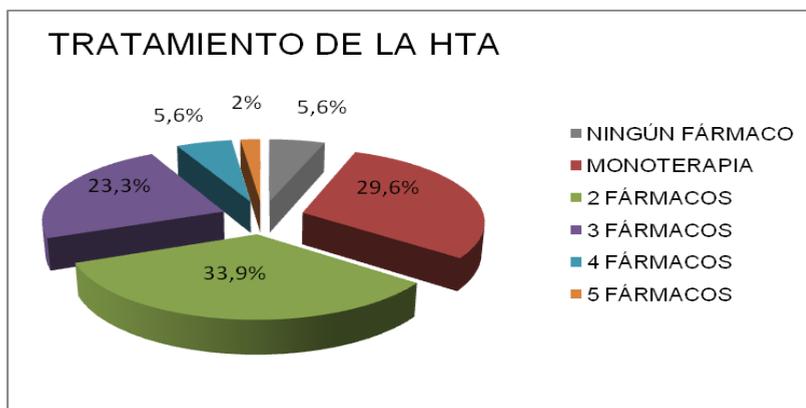


Figura 12: Distribución de la muestra en función del número de fármacos que reciben como tratamiento de la HTA.

En cifras globales, 176 pacientes (45,3%) recibían tratamiento para la hipertensión arterial con un diurético, 143 (36,9%) con un IECA, 124 (un 32%) con un ARA II, 104 (26,8%) calcio antagonistas, 57 (14,7%) Beta-bloqueantes, 5,7% alfa1-bloqueante, 0,2% antiadrenérgico de acción central y 0,2% vasodilatador arterial.

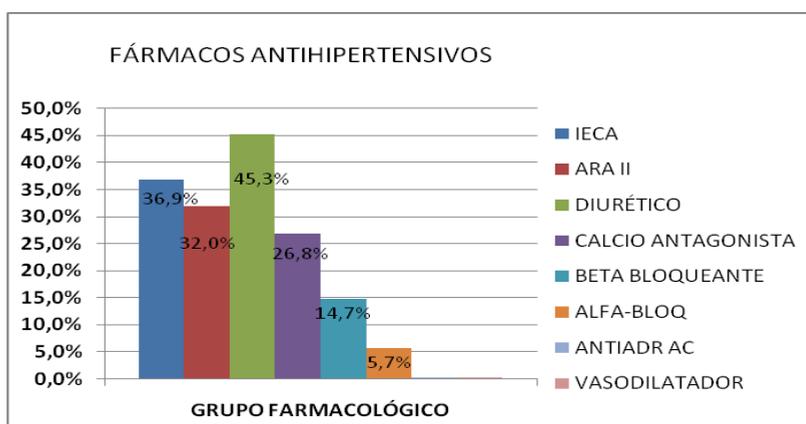


Figura 13: Porcentaje de utilización de los diferentes fármacos antihipertensivos.

2.3. Tratamiento de la dislipemia:

Como hemos comentado antes 266 pacientes (68,6% del total de la muestra) estaban diagnosticados de dislipemia.

170 pacientes (43,8%) recibían una estatina, la más utilizada fue la atorvastatina, en 79 pacientes (20,4%), sobre todo en dosis bajas (10-20mg, 66 pacientes), seguida de la simvastatina en 49 (12,6%), pravastatina en 32 (8,2%), fluvastatina en 11 (2,8%), y lovastatina en 1 (0,3%).

45 pacientes (11,6%) recibían tratamiento con algún fibrato y sólo 8 (2,1%) con ezetimibe, igual que con esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3 (Omacor®). Ninguno recibía tratamiento con resinas de intercambio iónico ni con ácido nicotínico.

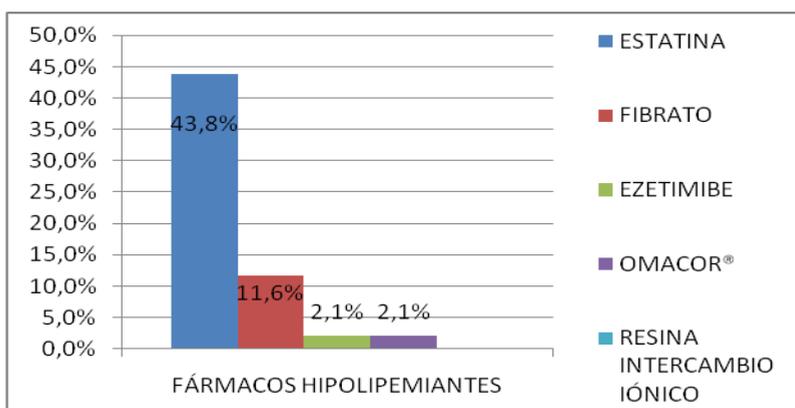


Figura 14: Porcentaje de utilización de los diferentes fármacos hipolipemiantes en la muestra.

De los 122 no diagnosticados de dislipemia hay 6 que recibían una estatina, 4 de ellos atorvastatina a dosis de 10 mg, uno pravastatina 20 mg y otro simvastatina 20 mg.

De los 266 pacientes diagnosticados de dislipemia, 61 (22,9%) no recibían ningún fármaco para controlar la misma; 186 recibían tratamiento con un solo fármaco, el más frecuente una estatina con 148 pacientes (79,6%) (la más utilizada es la dosis de 20mg con 70 pacientes, seguida de la de 10 mg con 41, 28 con 40mg y 9 con 80mg); en tratamiento con un fibrato en monoterapia encontramos 35 pacientes (18,8%), todos a dosis bajas; con esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3, 2 (1,1%), y con ezetimibe 1 (0,5%).

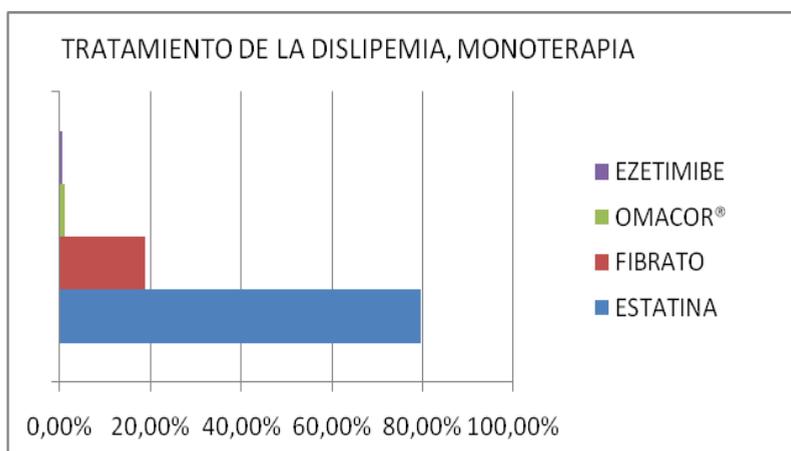


Figura 15: Distribución de los diferentes fármacos hipolipemiantes utilizados en monoterapia.

En tratamiento con dos fármacos hipolipemiantes a la vez encontramos 17 pacientes (6,4% de los diagnosticados); 5 de ellos con estatina (los 5 a dosis de 40 mg) y fibrato; 5 con estatina y ezetimibe; 4 con estatina y esteres etílicos de los

ácidos grasos omega 3; 2 con fibrato y esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3, y 1 con fibrato y ezetimibe.

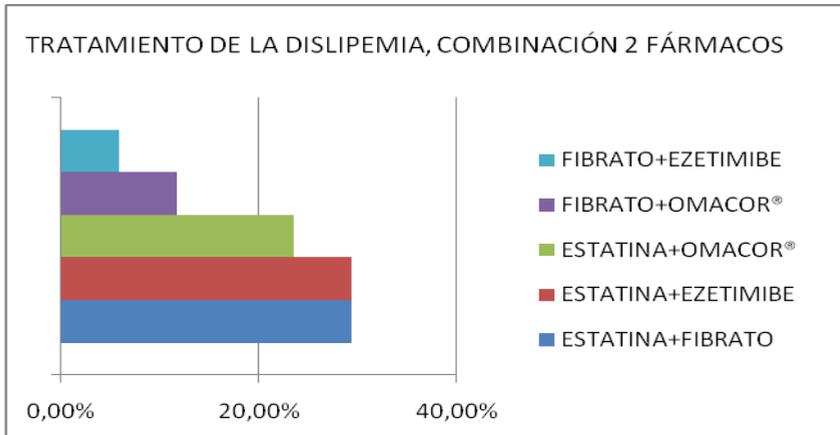


Figura 16: Distribución de los diferentes fármacos hipolipemiantes utilizados en combinación de dos fármacos

Y con 3 fármacos hipolipemiantes a la vez solo encontramos 2 pacientes (0,75%), uno con estatina, fibrato y ezetimibe y otro con estatina, fibrato y esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3.

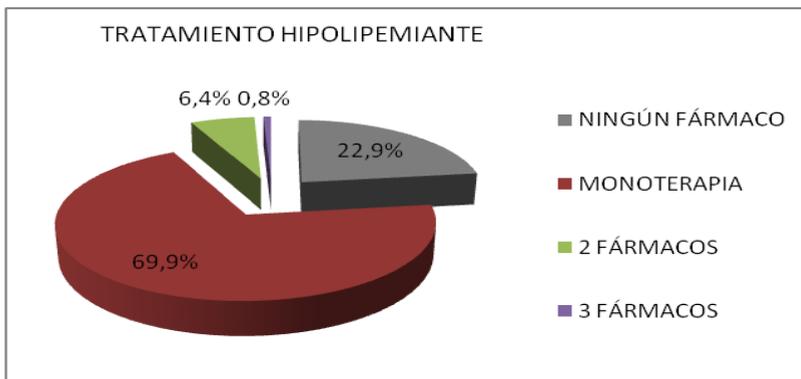


Figura 17: Distribución de la muestra en función del número de fármacos hipolipemiantes que reciben.

2.4. Tratamiento antiagregante:

155 pacientes (39,9%) recibían tratamiento antiagregante: 122 pacientes sólo con aspirina; 10 sólo con clopidogrel; 7 con triflusal y 7 con aspirina más clopidogrel; 96 de estos 155 pacientes tenían antecedente de ECV (61,9%).

24 pacientes (6,2%) recibían tratamiento anticoagulante, todos ellos con acenocumarol, de ellos 12 tenían ECVP.

9 pacientes recibían tratamiento antiagregante y anticoagulante simultáneamente, 8 de ellos con aspirina y 1 con clopidogrel y anticoagulado.

209 pacientes (53,9%) no recibían tratamiento ni antiagregante ni anticoagulante en el momento del estudio, de los cuales solo 3 tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular.

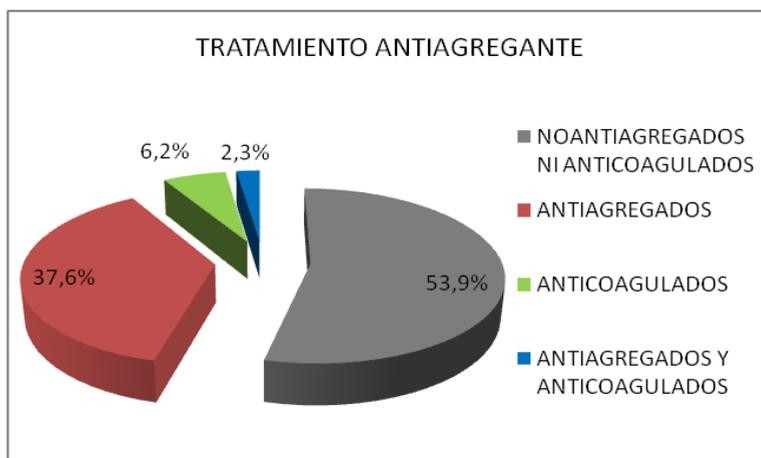


Figura 18: Distribución de la muestra en función de si reciben o no tratamiento antiagregante.

59 pacientes (15,2%) sin antecedente de ECV recibían tratamiento antiagregante, 57 con aspirina y 2 con triflusal (prevención primaria). De ellos 4 recibían algún tipo de fármaco antiarrítmico.

2.5. Tratamiento antiarrítmico

41 pacientes recibían algún fármaco antiarrítmico como tratamiento, de ellos 3 no estaban ni antiagregados ni anticoagulados; 8 estaban antiagregados y anticoagulados; 19 solo anticoagulados y 11 solo antiagregados.

3. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO A LA GUÍA

3.1. Hemoglobina glicosilada

La guía de la ADA recomienda en cuanto a control glucémico mantener:

Hemoglobina glicosilada menor de 7%.

Glucosa plasmática preprandial 90-130mg/dl.

Glucosa plasmática postprandial menor de 180mg/dl.

En la muestra estudiada solo 109 pacientes (28,1%) tenían una HbA1c menor de 7%, el resto, es decir 279 (71,9%) la tenían $\geq 7\%$: 134 pacientes entre 7-7,9%; 75 entre 8-8,9%; 39 pacientes entre 9-9,9%; 13 entre 10-10,9% y 18 mayor de 11%.

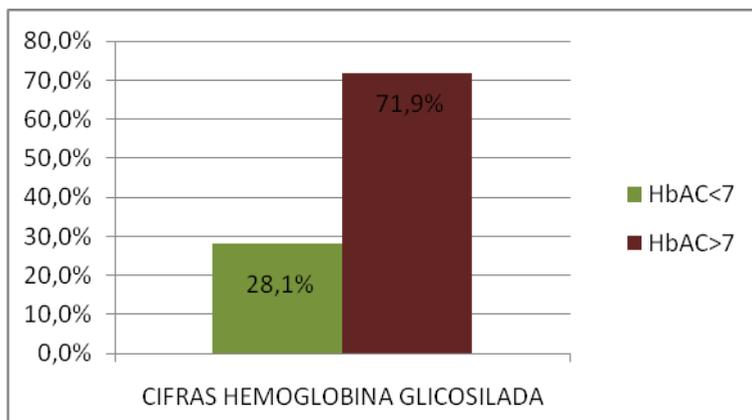


Figura 19: Distribución de la muestra en función de si su HbA1c es mayor o menor de 7%.

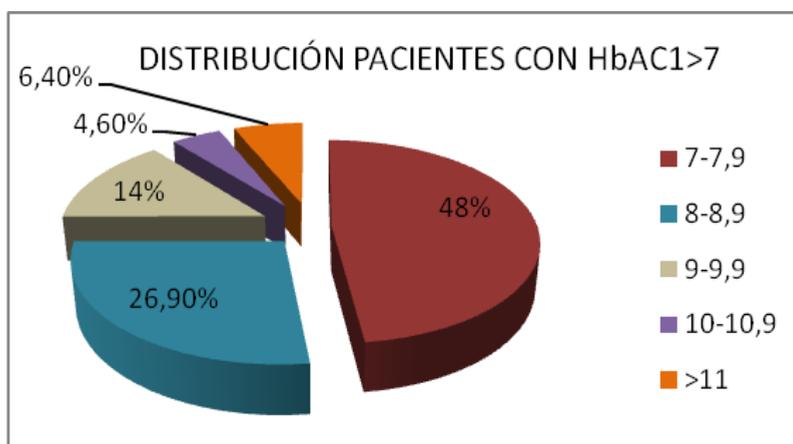


Figura 20: Distribución de los pacientes con HbA1C mayor de 7%.

De los 279 pacientes que no alcanzan el objetivo metabólico en cuanto a hemoglobina glicosilada, 8 (2,9%) no recibían ningún tratamiento farmacológico para la diabetes; 122 (43,7%) recibían tratamiento en monoterapia: 52 de estos pacientes (18,6%) con metformina, 49 a dosis bajas, 3 a dosis altas; 36 (12,9%) monoterapia con sulfonilureas, 34 a dosis

bajas y 2 a dosis altas; 4 pacientes (1,4%) con metiglinida a dosis bajas, 2 (0,7%) con inhibidores de alfa-glucosidasa, (1 a dosis bajas y 1 a altas). En tratamiento con insulina en monoterapia y sin alcanzar el objetivo metabólico encontramos 28 pacientes (10,0%), la insulina más utilizada en este grupo fue la lenta, con 9 pacientes, seguida de la mezclas bifásicas con 6, y de insulinas de acción intermedia con 5, mezcla bifásica más rápida, 4. No había ningún paciente tratado en monoterapia con glitazonas.

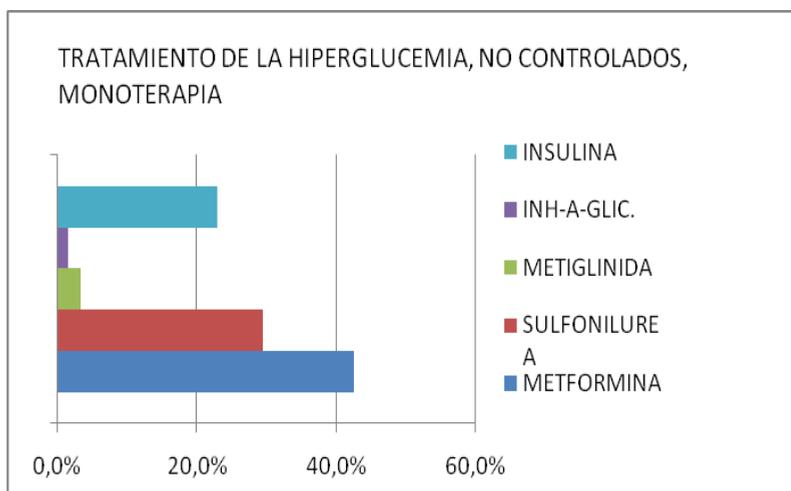


Figura 21: Distribución de los diferentes fármacos hipoglucemiantes utilizados en pacientes no controlados.

123 pacientes, 44,1%, de los 279 que no alcanzaban el objetivo propuesto por la ADA para la HbA1c, recibían tratamiento con dos fármacos diferentes para la hiperglucemia: 61 pacientes (21,9% de los 279) recibían tratamiento

combinado con metformina y una sulfonilurea; 32 (11,5%) metformina e insulina; 4 metformina e inhibidor de alfa glucosidasa; 9 con metformina y metiglinida; 5 sulfonilurea e inhibidores de alfa-glucosidasa; 3 sulfonilurea y rosiglitazona, y uno pioglitazona; 1 metformina y rosiglitazona; 4 sulfonilureas e insulina; 3 insulina y metiglinida;

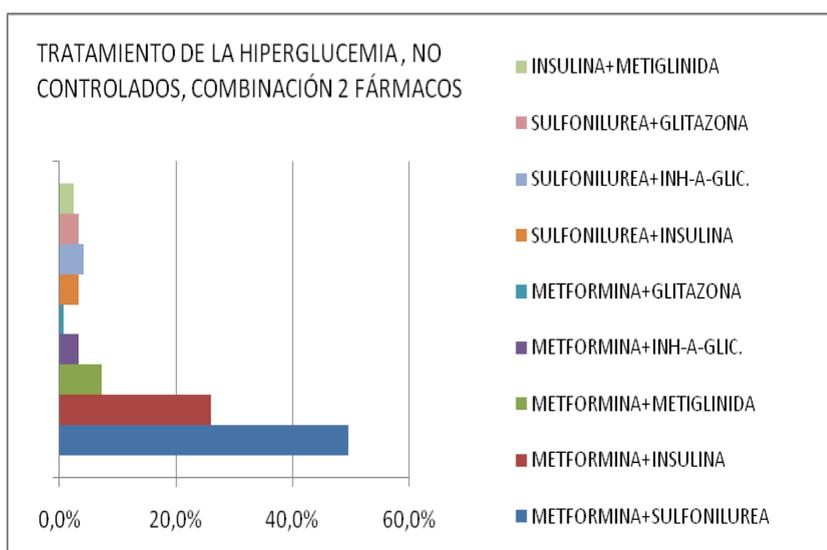


Figura 22: Distribución de los diferentes fármacos hipoglucemiantes utilizados en combinación de dos en pacientes no controlados.

Con tres fármacos encontramos a 23 pacientes (8,2%), la combinación más frecuente fue la de metformina, sulfonilurea e inhibidor de alfa-glucosidasa con 10 pacientes.

Con 4 fármacos diferentes y sin conseguir el control aconsejado por la ADA encontramos a 3 pacientes (1,1%), los únicos de la muestra que recibían 4 fármacos antidiabéticos diferentes.

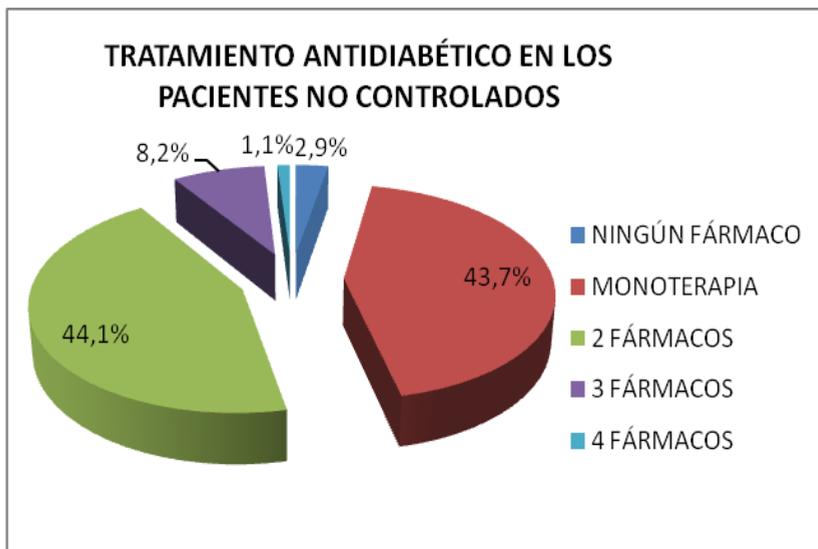


Figura 23: Distribución de los pacientes no controlados en función del número de fármacos antidiabéticos que reciben.

3.2. Hipertensión arterial

Las cifras de tensión arterial recomendadas por la ADA en los adultos con diabetes deben ser menores de 130/80mmHg.

En el momento del estudio hay 84 pacientes (21,6%) no diagnosticados de HTA. De ellos sólo 48 (57,1%) mantienen cifras por debajo de 130/80mmHg; 32 (38,1%) tienen cifras entre 130/80mmHg y 159/99mmHg y 4 (4,8%) por encima de 160/100mmHg.

De los pacientes no diagnosticados de HTA y que no alcanzaban cifras menores de 130/80mmHg, hay 4 de entre los 32 con cifras entre 130/90mmHg y 159/99mmHg, que reciben

fármacos con actividad antihipertensiva, 1 con betabloqueante, 1 con diurético y 2 con tres fármacos, (IECA con diurético y beta-bloqueante). Los cuatro pacientes con cifras mayores de 160/100mmHg no diagnosticados de HTA no recibían ningún fármaco con actividad antihipertensiva.

En cuanto a los pacientes diagnosticados de HTA, 304 (78,3% del total de la muestra) solo 42 (13,8% de los 304) consiguen el objetivo; 227 (74,7%) tienen cifras entre 130/80mmHg y 159/99mmHg, y 35 (11,5%) de ellos mayores de 160/100mmHg.

Analizamos el tratamiento de aquellos pacientes diagnosticados de hipertensión arterial que no alcanzan los objetivos. Hay 227 (74,7% de los diagnosticados) pacientes con cifras entre 130/80mmHg y 159/99mmHg, de ellos 12 (5,3% de los 227) no recibían tratamiento para la HTA; 72 (31,7%) recibían tratamiento con un solo fármaco (IECA, 38 pacientes, ARA II 14 CaA 10 y diurético 6); 70 pacientes (30,8%) recibían dos fármacos (la combinación más frecuente fue la de ARA II y diurético con 25 pacientes, seguida de IECA y diurético con 24, y en tercer lugar IECA y CaA, 9); 60 pacientes (26,4%) de este grupo recibían tratamiento para la HTA con tres fármacos, 11 (4,8%) con cuatro y 2 (0,9%) con cinco fármacos.

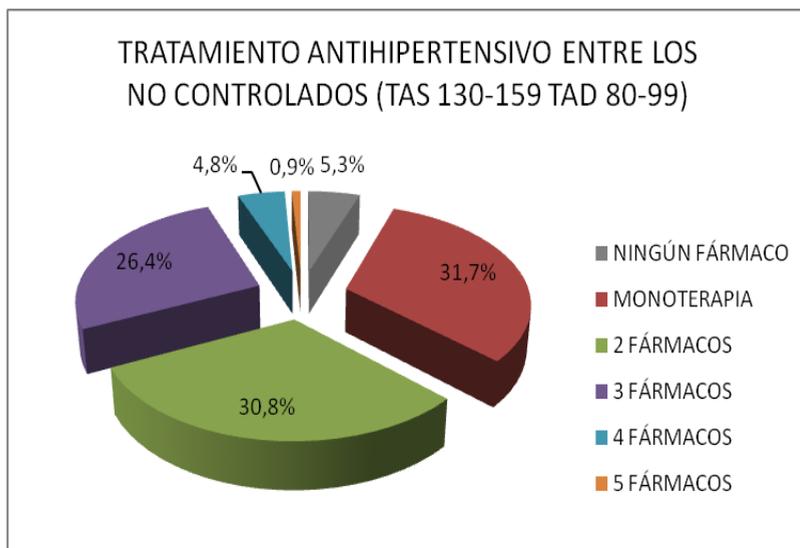


Figura 24: Distribución de los pacientes no controlados en función del número de fármacos antihipertensivos que reciben.

35 pacientes (9%) diagnosticados de HTA tenían cifras mayores de 160/100mmHg, de ellos uno no recibía ningún fármaco antihipertensivo (2,8%); 8 (22,9%) estaban tratados en monoterapia (4 con IECA a dosis bajas, 3 con ARA II a dosis bajas y uno con ARA II a dosis altas); 16 (45,7%) recibían 2 fármacos (las asociaciones más frecuentes fueron las de IECA con diurético y ARA II con diurético con 6 pacientes cada una, IECA y CaA dos pacientes, diurético y BB uno y ARA II y BB otro); con triple terapia encontramos 5 pacientes, 14,3% (dos con ARAII, diurético y CaA, uno con IECA, betabloqueante y CaA, otro con ARA II, betabloqueante y CaA, y otro con IECA, diurético y betabloqueante). Tres pacientes (8,6%) de este grupo recibían tratamiento con cuatro fármacos y dos (5,7%) con cinco.

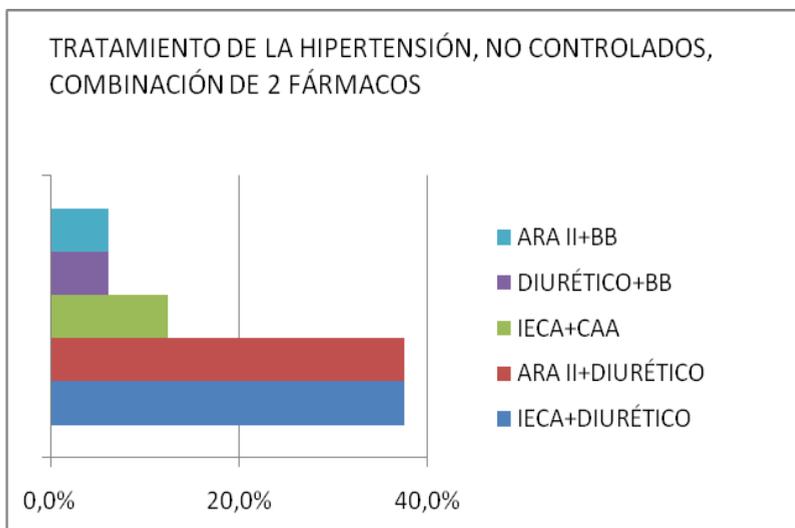


Figura 25: Distribución de los diferentes fármacos antihipertensivos utilizados en combinación de dos en pacientes no controlados.

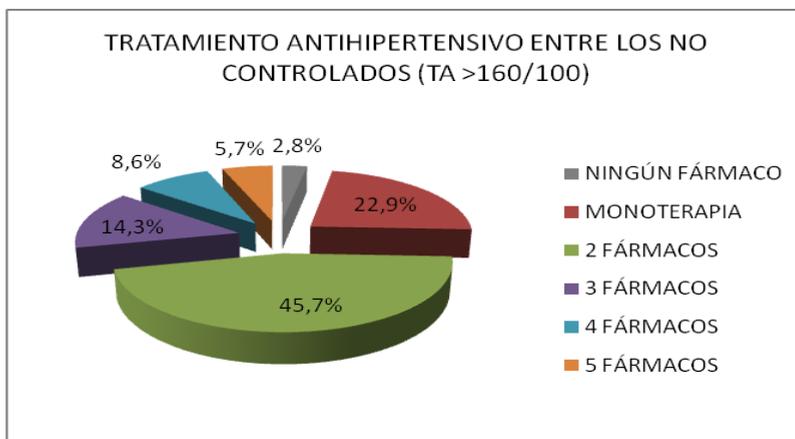


Figura 26: Distribución de los pacientes no controlados (cifras > 160/100mmHg) en función del número de fármacos antihipertensivos que reciben.

3.3. Dislipemia

Los objetivos que marca la ADA en cuanto a control lipídico son:

Colesterol LDL por debajo de 100mg/dl.

Triglicéridos por debajo de 150mg/dl.

Colesterol HDL por encima de 40mg/dl.

Encontramos 148 pacientes con colesterol LDL menor de 100mg/dl (38,1%); con HDL mayor de 40 encontramos 265 (68,3%); en cuanto a los triglicéridos 223 pacientes (57,5%) tienen valores inferiores a 150mg/dl. Hay 78 pacientes que consigan los 3 objetivos de control lipídico a la vez (20,1%), de los cuales 53 estaban diagnosticados de dislipemia en el momento del estudio.

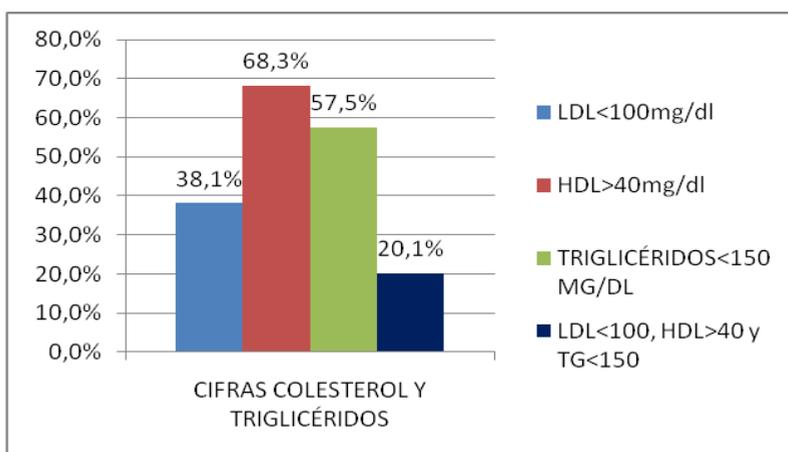


Figura 27: Porcentaje de pacientes con buen control de cifras de colesterol y triglicéridos en la muestra.

De los 240 pacientes con LDL mayor de 100mg/dl, 82 no estaban previamente diagnosticados de dislipemia, aunque 3

de ellos recibían tratamiento con una estatina, 2 a dosis de 10 mg y uno 20mg.

En cuanto a los 158 diagnosticados y con LDL mayor de 100mg/dl, (65,8%), 54 no recibían ningún tratamiento para la dislipemia (34,2% de los 158); 77 (48,7%) recibían tratamiento en monoterapia con estatina (la dosis más frecuente fue la de 20mg con 36 pacientes, seguida de la de 10 mg con 19); con fibrato en monoterapia encontramos 19 pacientes (12,0%); 1 con esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3 y 1 con ezetimibe. Con tratamiento combinado y LDL mayor de 100 encontramos 6 pacientes, 2 con estatina y fibrato, uno con estatina y ezetimibe, uno con fibrato y esteres etílicos de los ácidos omega 3, y uno con estatina y esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3.

280 pacientes (72,2%) tenían un colesterol HDL mayor de 40 mg/dl como aconseja la ADA, 108 tenían valores inferiores (27,8%). De éstos, 28 (25,9%) no estaban diagnosticados de dislipemia, pero dos de ellos recibían tratamiento con una estatina a dosis bajas; 17 de los 80 diagnosticados (21,2%) no recibían tratamiento; 51 (63,7%) recibían tratamiento con un solo fármaco, de los cuales 35 (43,7%) con estatinas, 13 (16,3%) con un fibrato, 2 con esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3 y uno con ezetimibe. Con dos fármacos hipolipemiantes y HDL por debajo de 40 mg/dl encontramos 10 pacientes de los diagnosticados de dislipemia, 3 estaban tratados con estatina y fibrato, 3 con estatina y

esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3, 2 con fibrato y ester estílicos de los ácidos grasos omega 3, 1 con estatina y ezetimibe y 1 con fibrato y ezetimibe. Dos pacientes con HDL menor de 40 mg/dl recibían 3 fármacos hipolipemiantes a la vez, uno estatina, fibrato y ester estílicos de los ácidos grasos omega 3, y otro con estatina, fibrato y ezetimibe.

61 pacientes (15,7%) tienen LDL superior de 100mg/dl y HDL menor de 40 mg/dl. De ellos 29 no reciben tratamiento, 28 reciben monoterapia, de los cuales 19 con estatina (5 con dosis de 10 mg, 7 con dosis de 20 mg, 7 con 40 mg) 7 con fibrato, 1 con ester estílicos de los ácidos grasos omega 3, y 1 con ezetimibe; 4 reciben terapia combinada con 2 fármacos, 1 con fibrato y ester estílicos de los ácidos grasos omega 3, 1 con fibrato y ezetimibe, 1 con estatina 40 mg más fibrato y uno con estatina 80 mg más ester estílicos de los ácidos grasos omega 3; 15 de estos pacientes no estaban diagnosticados de dislipemia en el momento del estudio, pero uno de ellos recibía tratamiento con estatina a dosis de 10mg.

Y por último, en cuanto a triglicéridos, por debajo de 150mg/dl, como aconseja la ADA, tenemos 223 pacientes (57,5%), con lo que quedan 165 pacientes con cifras superiores (42,5%). De estos últimos, 34 (20,6%) no estaban diagnosticados de dislipemia, aunque dos recibían una estatina a dosis baja. De los 131 restantes, 33 (25,2%) no recibían tratamiento para la dislipemia; 86 pacientes (65,6%) estaban tratados en monoterapia, de ellos 60 pacientes, 45,8% con

estatinas (27 a dosis de 20 mg, 16 con 10 mg, 11 con 40 mg y 6 con 80 mg); sólo 23 pacientes de este grupo (17,6%) estaban tratados con fibratos; 2 con esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3, y 1 con ezetimibe. 10 pacientes (7,6%) recibían dos fármacos, las combinaciones más frecuentes fueron las de estatina y fibrato con 3 pacientes, y estatina y esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3 con 3 más. Con tres fármacos tenemos 2 pacientes (1,5%) tratados con estatina y fibrato más esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3 en un caso y ezetimibe en el otro.

38 pacientes (9,8%) tenían valores de triglicéridos mayores de 150 mg/dl, LDL mayor de 100 mg/dl y HDL menor de 40 mg/dl; 7 de ellos no estaban diagnosticados de dislipemia y no recibían tratamiento farmacológico; de los 31 sí diagnosticados 20 recibían tratamiento farmacológico y 11 no. De los 20 tratados 18 recibían monoterapia (6 fibrato, 5 estatina 20 mg, 3 estatina 40 mg, 2 estatina 10 mg; 1 esteres etílicos de los ácidos grasos omega 3 y 1 ezetimibe). Los otros dos pacientes recibían fibrato más estatina en un caso y más ezetimibe en el otro.

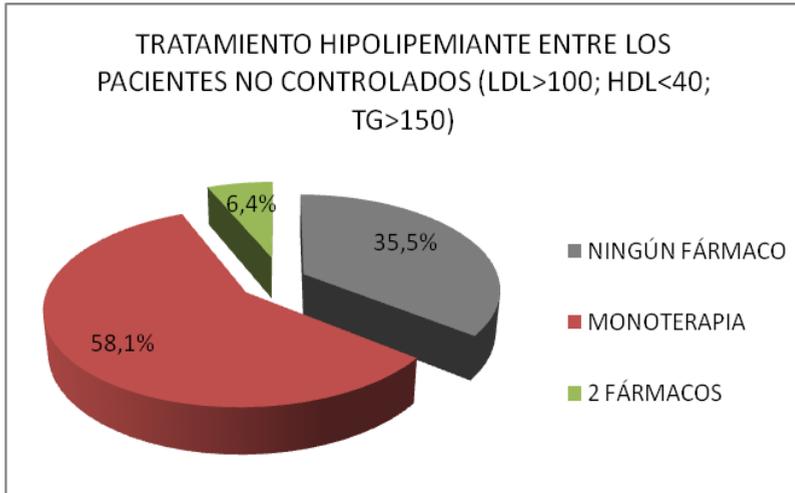


Figura 28: Distribución del número de fármacos hipolipemiantes utilizado en los pacientes no controlados.

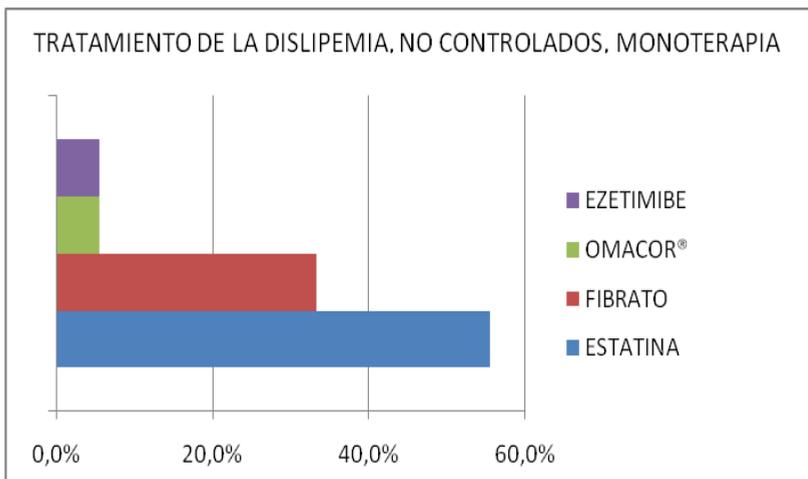


Figura 29: Distribución de los diferentes fármacos hipolipemiantes utilizados en monoterapia en pacientes que no alcanzan un control óptimo.

En cuanto a recomendaciones de tratamiento la guía distingue entre pacientes con o sin ECV establecida.

- En individuos sin ECV establecida:

- el objetivo principal es LDL<100mg/dl (A)

- en pacientes mayores de 40 años tratar con estatina para conseguir una reducción de LDL de 30-40% (A)

- en menores de 40 años pero con riesgo incrementado por otros FRCV y que no consiguen los objetivos lipídicos solo con modificaciones en estilo de vida añadir tratamiento farmacológico. (E)

- En individuos con ECV establecida:

- todos debieran ser tratados con estatina para conseguir una reducción de LDL del 30-40%. (A)

- un objetivo más bajo, LDL<70mg/dl usando altas dosis de estatina es una opción. (B)

Además debe considerarse reducir los triglicéridos por debajo de 150mg/dl y aumentar HDL por encima de 40mg/dl (E). La terapia combinada con estatinas y otros agentes hipolipemiantes puede ser necesaria para conseguir los objetivos pero no ha sido evaluada en cuanto a seguridad o reducción de ECV. (E)

De este modo, si analizamos el tratamiento de la dislipemia separando a los pacientes con ECV previa de los que no la tienen encontramos lo siguiente:

111 pacientes tienen antecedentes de ECV por lo que según la guía todos ellos debiera tratamiento con estatinas, independientemente de las cifras de colesterol. De ellos sólo 70 lo hacen (63,1%). De estos 41 (58,6%) tienen un LDL menor de 100 mg/dl, 44 (62,8%) tienen HDL mayor de 40 y 41 (58,6%) tienen TG por debajo de 150mg/dl; 20 (28,6%) consiguen los 3 objetivos a la vez.

De los 41 pacientes con antecedentes de ECV que no reciben estatina (36,9%) sólo 14 (34,1%) tienen LDL menor de 100 mg/dl, 29 (70,8%) triglicéridos menores de 150mg/dl y 28(68,1%) HDL mayor de 40 mg/dl; sólo 10 (24,4%) pacientes con antecedente de ECV y que no reciben estatina como tratamiento consiguen los 3 objetivos a la vez.

En cuanto a los pacientes que no tienen antecedente de ECV, 277, sólo 1 de ellos es menor de 40 años de edad pero tiene un LDL mayor de 100mg/dl por lo que todos deberían recibir estatina. Ello ocurre en 100 pacientes (36,1%). De ellos 44 (44%) tienen LDL menor de 100mg/dl, 57 tienen TG menores de 150mg/dl y 75 tienen HDL mayor de 40mg/dl; 24 consiguen los 3 objetivos a la vez (24%).

Hay 177 pacientes que no están tratados (63,9%). De ellos sólo 49 (27,7%) tienen LDL menor de 100mg/dl y, como hemos dicho antes, solo 1 es menor de 40 años (pero tiene LDL mayor de 100mg/dl, 138mg/dl); 118 (66,7%) tienen HDL mayor de 40mg/dl y 96 (54,2%) tienen TG menores de

150mg/dl; 24 (13,6%) consiguen los 3 objetivos a la vez, sin recibir estatina como tratamiento.

Analizando estos datos vemos que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el número de pacientes con buen control de la dislipemia en función de que tengan o no antecedente de ECV. Tampoco existe una diferencia estadísticamente significativa entre el número de pacientes controlados en el grupo de los que reciben estatina frente a los que no la reciben (tabla X).

Sin embargo sí que hay diferencia significativa en cuanto al porcentaje de pacientes que reciben estatina en función de si tienen o no ECV previa (tabla XI).

Tabla X: Grado de control de la dislipemia en función de si existe antecedente de ECV o de si se recibe o no estatina:

	N	Controlados
Antecedente de ECV	111	30
No antecedente de ECV	277	48*
Estatina	170	44
No estatina	218	34**

*No diferencia significativa con antecedentes ECV (Chi cuadrado = 2,15)

**No diferencia significativa con estatina (Chi cuadrado = 2,51)

Tabla XI: Pacientes que reciben estatina en función de si tienen ECV o no.

	ECV PREVIA	NO ECV PREVIA
ESTATINA	70 (63,1%)	100 (36,1%)
NO ESTATINA	41 (36,9%)	177 (63,9%)
	111*	277*

*Diferencia significativa, Chi-cuadrado =4,84

3.4. Antiagregación

La ADA recomienda con un nivel de evidencia A:

- Usar tratamiento con aspirina (75-162mg/día) como prevención secundaria en diabéticos con evidencia de enfermedad vascular previa.
- Usar aspirina (75-162mg/día) como prevención primaria en diabéticos tipo 2 con alto riesgo.

Hubo 111 pacientes (28,6%) con algún evento cardiovascular previo al estudio por lo que deberían recibir aspirina como prevención secundaria. De ellos 108 (el 97,3%) estaban antiagregados o anticoagulados (87 solo antiagregados, 12 anticoagulados y 9 antiagregados y anticoagulados); 3 pacientes (2,7%) no estaban antiagregados ni anticoagulados, 2 de ellos habían tenido un evento vascular periférico y uno un evento cerebrovascular más otro vascular periférico.

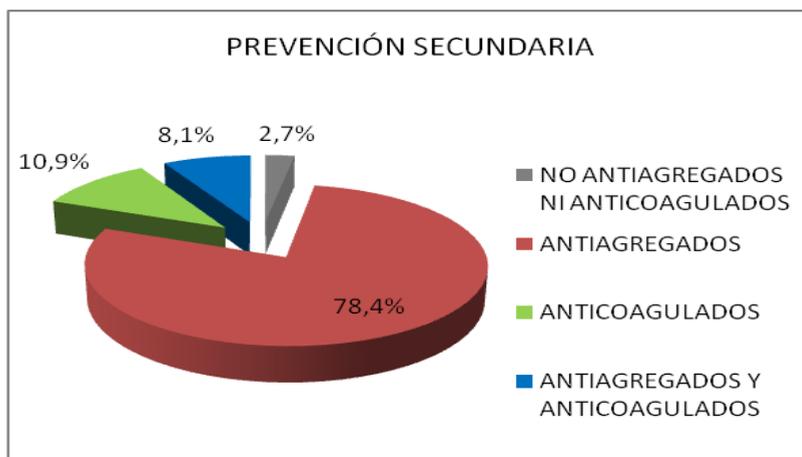


Figura 30: Distribución de pacientes antiagregados o no como prevención secundaria.

Los 277 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, sólo por ser mayores de 40 años deberían recibir tratamiento antiagregante como prevención primaria. De ellos únicamente 59 (21,3%) están antiagregados y 12 anticoagulados (4,3%). Quedan 206 pacientes (74,4%) sin tratamiento antiagregante como prevención primaria, de los cuales sólo uno es menor de 40 años, pero tiene 4 FRCV además de la diabetes (hipertensión, dislipemia, obesidad y tabaquismo activo). Solo 10 pacientes de los mayores de 40 años no antiagregados ni anticoagulados no tienen otros FRCV añadidos a la diabetes. Hay pues 195 pacientes diabéticos, mayores de 40 años y con otros factores de RCV (HTA, dislipemia, obesidad y/o tabaquismo) que no reciben tratamiento antiagregante como prevención primaria.

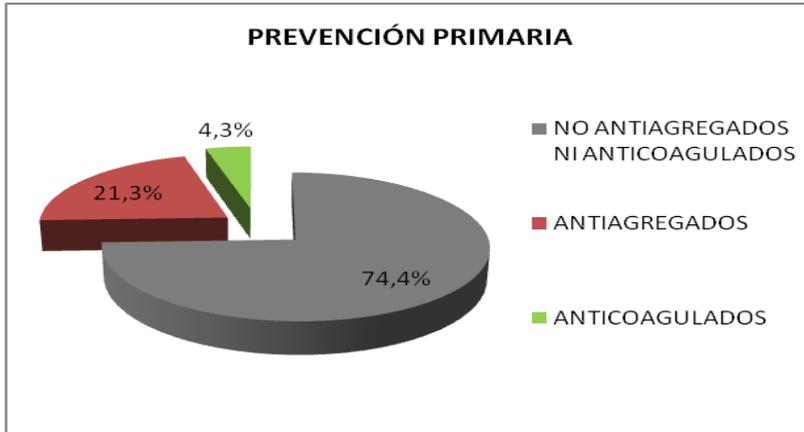


Figura 31: Distribución de pacientes antiagregados o no como prevención primaria

Valorando en conjunto la situación de los 388 pacientes incluidos en el estudio sólo 90 pacientes (23,2%) tienen cifras de tensión arterial menores de 130/80mmHg, 109 pacientes (28,1%) tienen una hemoglobina glicosilada menor de 7% y 255 pacientes (65,7%) unas cifras de colesterol total menores de 200 mg/dl. Y sólo 23 pacientes (5,9%) consiguen los tres objetivos a la vez.

V. DISCUSIÓN

El estudio incluyó 388 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales más de 3/4 partes estaban diagnosticados de HTA, 2/3 de dislipemia, casi la mitad de obesidad y un 14% eran fumadores activos. Cerca de un tercio de los pacientes habían sufrido con anterioridad algún evento cardiovascular siendo más frecuentes los de origen cardiaco.

Los pacientes incluidos en este estudio presentan una elevada frecuencia de FRCV asociados a la diabetes superior a la descrita en un estudio de base poblacional realizado en Estados Unidos entre 1999-2000¹³⁴, si bien nuestros pacientes tienen una media de edad 10 años superior. Algo semejante puede decirse respecto a otro estudio realizado en Albania entre 2004-2005¹³⁵.

En cuanto al tratamiento farmacológico, todos los pacientes, excepto 11, recibían tratamiento antidiabético, en la mitad de los casos con más de un fármaco. Casi todos los pacientes diagnosticados de HTA estaban tratados, en 2/3 de los casos con combinaciones. Más de 3/4 partes de los pacientes diagnosticados de dislipemia recibían algún fármaco hipolipemiante, la mayor parte en monoterapia. Sin embargo sólo 4 de cada 10 pacientes recibían tratamiento antiagregante en el momento del estudio, la mayor parte con AAS a dosis bajas, entre ellos están incluidos la práctica totalidad de los que deben recibirlo como prevención secundaria.

El porcentaje de pacientes que reciben tratamiento para los diferentes factores de riesgo y antiagregación es superior al

descrito en el estudio de base poblacional anteriormente citado¹³⁴ y al del estudio Albanés¹³⁵. En cuanto al porcentaje de pacientes tratados con antidiabéticos nuestro resultado es comparable al de Albania y superior al de Estados Unidos. Debe tenerse en cuenta que los datos de Estados Unidos están recogidos hace más de una década y las recomendaciones en esa época eran diferentes.

El grado de control de la diabetes en lo que respecta a cifras de glucemia se valora mediante la medición de la hemoglobina glicosilada. La reducción de la HbA1c por debajo de 7% ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares y neuropáticas en diabéticos tipo 2 (A). El seguimiento a largo plazo de los estudios DCCT y UKPDS sugiere que consiguiendo este objetivo en los años siguientes al diagnóstico de diabetes se reducen a largo plazo las complicaciones macrovasculares^{26, 143, 144}. Hasta que se ha dispuesto de más evidencia el objetivo general de HbA1c menor de 7% parecía razonable para la reducción de riesgo macrovascular en adultos con diabetes (B)

Debido a la incertidumbre acerca de hasta qué nivel de reducción de HbA1c se asociaba con una reducción de ECV en diabetes tipo 2, sin aumentar la mortalidad y los riesgos de hipoglucemia, en la pasada década se pusieron en marcha varios estudios a largo plazo para comparar los efectos del control intensivo versus el estándar en pacientes con diabetes establecida y relativo alto riesgo¹⁴⁵. En 2008 los resultados de

tres estudios (ACCORD, ADVANCE y VADT) sugieren que no existe reducción significativa en enfermedad cardiovascular con un control glucémico intensivo en esas poblaciones¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

En el estudio ACCORD¹⁴⁸ se compararon dos grupos de pacientes diabéticos, uno en el que el objetivo era disminuir la HbA1c por debajo de 6% (con terapia intensiva) y otro en el que el objetivo era mantenerla entre 7 y 7.9% (terapia estándar). En ambos grupos se utilizaron combinaciones de fármacos para conseguir los objetivos. En el grupo intensivo, con una HbA1c media de 6,4%, se produjo un aumento de la tasa de mortalidad, comparado con la de terapia estándar (HbA1c 7,5%), con una tasa de muerte de origen cardiovascular similar en ambos grupos. El resultado respecto al objetivo principal del estudio (infarto, ACV o muerte cardiovascular) era inferior en el grupo de terapia intensiva debido a la reducción de infarto no fatal, pero este dato no fue estadísticamente significativo al finalizar el estudio¹⁴⁸.

El estudio ADVANCE¹⁴⁷ también comparó un grupo de pacientes con control glucémico intensivo (objetivo HbA1c<6.5%) frente a otro con control estándar, según guía local, en diabetes tipo 2. Su objetivo principal era la reducción de una combinación entre eventos microvasculares (nefropatía y retinopatía) y eventos cardiovasculares mayores (IMA, ictus y muerte cardiovascular). En el grupo de terapia intensiva se encontró una reducción significativa para el objetivo principal pero fue debida a la reducción en eventos microvasculares, en

especial desarrollo de microalbuminuria, con una reducción no significativa de eventos macrovasculares. No se produjo diferencia en mortalidad cardiovascular entre ambos grupos¹⁴⁷.

El estudio VADT¹⁴⁶, cuyo objetivo principal era la reducción de los eventos cardiovasculares, también comparó un grupo cuyo objetivo glucémico era HbA1c menor de 6% frente a otro con objetivo estándar. En ambos grupos además se trataron de manera agresiva otros FRCV. El resultado respecto del objetivo principal del VADT no fue significativamente más bajo en el grupo intensivo. Se produjeron más muertes de origen cardiovascular en el grupo intensivo pero esta diferencia no fue significativa¹⁴⁶.

El estudio DCCT-EDIC^{143, 144} y el seguimiento a largo plazo del UKPDS sugieren que el control glucémico intensivo iniciado tempranamente tras el diagnóstico de diabetes mellitus en pacientes con bajo riesgo de ECV produce protección a largo plazo de ECV.

Un metanálisis¹⁴⁹ reevaluó los efectos de la terapia intensiva sobre ECV y mortalidad llegando a la conclusión de que hay una reducción de eventos coronarios sin incremento de mortalidad. Un estudio de cohortes reciente¹⁵⁰ indica que la reducción de la HbA1c por debajo de 7% no mejora el pronóstico.

De la evaluación conjunta de los estudios citados se puede concluir que el beneficio del control glucémico intensivo en enfermedad microvascular y complicaciones neuropáticas

está bien establecido en diabetes tipo 2 pero no modifica de forma significativa la presentación de eventos macrovasculares. No obstante, la falta de reducción significativa en eventos cardiovasculares con terapia intensiva no debería llevar a los clínicos a abandonar el objetivo general de HbA1c<7%.

En nuestro estudio menos de 1/3 de los pacientes tenían HbA1C menor de 7, luego el control de la glucemia dista de ser el óptimo.

El porcentaje de pacientes controlados en este estudio es inferior al hallado en el estudio de base poblacional realizado en Estados Unidos y publicado en 2004 que hemos comentado antes¹³⁴, también es inferior a un estudio realizado en España publicado en 2007¹³⁶. Pero es superior al 15,7% descrito en un estudio sobre más de 6.000 pacientes realizado en Albania en 2004-2005¹³⁵ y al de otros estudios¹⁴⁰, entre ellos el realizado en México y publicado en 2009 por Lopez-Maldonado¹⁴¹.

La recomendación de la guía ADA 2007⁶ en cuanto al manejo de la hiperglucemia aconseja tratar en el momento del diagnóstico con metformina y modificaciones en estilo de vida e ir aumentando progresivamente la terapia con agentes adicionales. En un segundo escalón se añaden insulina, sulfonilureas y glitazonas. Ediciones posteriores de la guía no incluyen algoritmo de tratamiento pero insisten en que lo importante es conseguir el objetivo HbA1c<7%. Otras guías

como la NICE¹⁵¹, actualizada en 2009 precisamente para revisar el papel de los nuevos agentes centra el tratamiento farmacológico en el uso de metformina, sulfonilureas e insulina, dejando el resto de grupos farmacológicos para situaciones especiales.

Tenemos 279 pacientes que no alcanzan el objetivo en cuanto a HbA1c, de ellos 2/3 (184 pacientes) reciben tratamiento con metformina, sola o en combinación. El 35% de los pacientes (controlados o no) no reciben tratamiento con metformina como aconseja la guía. Luego la falta de control no parece relacionarse con el uso o no de metformina.

De los pacientes no controlados y no tratados con metformina, 70 reciben monoterapia con diferentes fármacos, a pesar de no existir contraindicación para metformina. Otros 17 reciben diferentes combinaciones que no incluyen metformina y 8 no reciben tratamiento farmacológico. Todos estos pacientes no están tratados correctamente según las recomendaciones de la guía.

Existen 109 pacientes que alcanzan el objetivo en cuanto a HbA1c, 70 de ellos reciben metformina. De los 39 pacientes controlados no tratados con metformina, 29 reciben tratamiento en monoterapia y 7 con combinaciones

Podemos concluir que solo 2/3 de los pacientes reciben tratamiento antidiabético de acuerdo con la guía, aunque este hecho parece no afectar al grado de control glucémico.

La guía de la ADA 2007 en cuanto a cifras de tensión arterial aconseja que todo paciente diabético sea tratado para conseguir cifras de tensión arterial sistólica por debajo de 130mmHg (C) y diastólica por debajo de 80mmHg (B). Sin embargo la reciente actualización de la guía europea de hipertensión¹⁵¹ recuerda que no existe evidencia procedente de estudios prospectivos que demuestre las ventajas de alcanzar esas cifras de TA. Además recientemente se ha publicado un ensayo⁵² en el que se pone de manifiesto que valores medios de TAS menores de 120mmHg no reducen los ECV en mayor medida que valores entre 130-140mmHg; sin embargo, los pacientes en los que se obtiene mayor reducción presentan una mayor incidencia en RAM a los antihipertensivos.

En cuanto al tratamiento la guía de la ADA aconseja que los pacientes con cifras $\geq 140/90$ mmHg deben recibir tratamiento farmacológico además de modificaciones en el estilo de vida⁴⁷ (A). En la mayoría de casos se precisará asociar varios fármacos para conseguir este objetivo. (B) Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado el beneficio de disminuir la TA por debajo de 140/80mmHg en individuos con diabetes^{4, 47-49}. Análisis epidemiológicos sugieren que una reducción por debajo de 115/75mmHg se asocian con un aumento de eventos cardiovasculares y mortalidad en individuos con diabetes^{47, 50, 51}.

Los pacientes con TAS 130-139 o TAD 80-89mmHg deben recibir consejo de cambio de estilo de vida. Si a los 3

meses no alcanzan los objetivos se añadirá un fármaco inhibidor del sistema renina angiotensina. (E) El tratamiento inicial para aquellos con cifras >140/90mmHg debe ser con fármacos que hayan demostrado reducir eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes (IECA, ARA II, BB, diuréticos y CaA). (A)

Según las evidencias disponibles todos los pacientes con diabetes e hipertensión deben ser tratados con un régimen que incluya un IECA o un ARA II. Si una clase no es tolerada debe ser sustituida por la otra. Para conseguir el objetivo terapéutico puede ser necesario añadir un diurético tiazídico. (E)

Algunos estudios demuestran que los inhibidores del sistema renina angiotensina pueden ser superiores a los CaA dihidropiridínicos en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares⁵⁴⁻⁵⁶. Otros estudios no muestran estas ventajas pero sí las del uso de combinaciones^{4, 153, 154}. No obstante la mayoría de los estudios muestran que en pacientes con diabetes el uso de un inhibidor del SRA es ventajoso⁵⁷. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) los ARA II demostraron reducir la aparición de eventos cardiovasculares mayores⁵⁸⁻⁶¹ y en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía los ARA II fueron superiores a los CAA reduciendo la insuficiencia cardíaca⁶²⁻⁶⁴.

Pese a que la evidencia sobre las ventajas de los diferentes inhibidores del sistema renina-angiotensina en

pacientes diabéticos permanece en conflicto^{4, 65} (39, 57) el alto riesgo cardiovascular asociado a estos pacientes ha hecho que las guías aconsejen su utilización como primera línea⁴⁷. Recientemente la rama de hipertensión del estudio ADVANCE demostró que la administración rutinaria de una combinación fija del IECA perindopril y de indapamida redujo significativamente la aparición de eventos microvasculares y macrovasculares así como la enfermedad cardiovascular y la mortalidad total¹⁵⁵. Además, el estudio ACCOMPLISH¹⁵⁶ demostró una disminución en morbilidad y mortalidad en aquellos que recibían benazepril y amlodipino versus benazepril e hidroclorotiazida.

La mayoría de pacientes precisarán 3 o más fármacos para conseguir el objetivo⁴⁷. Si la TA es refractaria a dosis óptimas de al menos 3 fármacos antihipertensivos uno de los cuales sea un diurético habrá que evaluar una posible hipertensión secundaria.

En nuestro estudio menos de 1/4 de los pacientes tienen cifras de TA menores de 130/80mmHg; 2/3 tenían cifras entre 130-159/80-89mmHg y menos de un 10% las tenían por encima de 160/100mmHg. Luego de acuerdo con la guía que hemos utilizado el grado de control de la HTA es pobre.

Si comparamos estos resultados con los de otros estudios similares publicados vemos que nuestro grado de control con cifras por debajo de 130/80mmHg es inferior al obtenido en el estudio publicado en Estados Unidos en 2004¹³⁴

y también en el estudio albanés¹³⁵ y el de Lopez-Maldonado¹⁴¹. Pero bastante mejor que el 7,8% que se obtiene en el estudio de Orozco-Beltrán también realizado en España¹³⁶, y que el 16,9% de Kollias¹⁴⁰.

En cuanto al tratamiento, entre los pacientes que no alcanzan objetivo hacemos dos grupos, el de aquellos con cifras entre 130-159/80-99mmHg y los que tienen más de 160/100mmHg. En el primer grupo casi 1/3 de los pacientes recibían tratamiento en monoterapia (31,7%), poco menos de 1/3 con combinación 2 fármacos (30,8%) y poco más de 1/4 (26,4%) de tres; un 5% no recibían tratamiento antihipertensivo y menos de 1% de los pacientes recibían 4 fármacos. En el segundo grupo, peor control, un 23% recibían tratamiento con 1 fármaco, 45,7% con 2 y 14,3% con 3, 8,6% con 4 y casi un 6% con 5 fármacos.

Aunque no existen diferencia significativas en la proporción de pacientes tratados con un número determinado de fármacos, en los pacientes con cifras tensionales más elevadas se da un mayor uso de combinaciones de más de 2 fármacos y hay mayor frecuencia de pacientes tratados con 4 o 5 fármacos. El hecho de que en cualquiera de los dos grupos más del 60% de pacientes sean tratados en monoterapia o con combinación de 2 fármacos podría explicar el bajo grado de control.

En ambos grupos los fármacos más presentes en monoterapia fueron los IECA seguidos de los ARA II, e

igualmente en combinación la mayoría de casos incluyen IECA o ARA II más diurético o CaA, como aconseja la guía.

Entre los pacientes diagnosticados de HTA y controlados (42 pacientes en total), un 7,1% no recibían tratamiento farmacológico para ello; un 23,8% lo hacían en monoterapia y un 40,5% con combinación de 2 fármacos; un 21,4% recibían 3 fármacos, 4,8% cuatro y un 2,4% cinco fármacos.

La guía de la ADA 2007 aconseja unos valores de LDL<100mg/dl, de HDL>40mg/dl y de TG<150mg/dl. En ediciones posteriores la recomendación se centra fundamentalmente en los valores de LDL. En cuanto al tratamiento aconseja incidir en todo caso en las modificaciones del estilo de vida, y además utilizar estatinas en pacientes con más de 40 años independientemente de sus valores de LDL, y en la totalidad de los pacientes con ECV establecida.

En nuestro estudio un 38,1% de los pacientes tienen LDL por debajo de 100mg/dl; el 68,3% tienen HDL mayor de 40mg/dl y un 57,5% tienen los triglicéridos por debajo de 150mg/dl. Un 20% consigue los 3 objetivos a la vez.

Comparando con otros trabajos publicados obtenemos mejores resultados que Orozco-Beltran¹³⁶ (5,9%), Kollias¹⁴⁰ (23%) y que López-Maldonado¹⁴¹ (35,6%) en cuanto al porcentaje de pacientes con LDL menor de 100mg/dl.

De los 111 pacientes con antecedentes de ECV, que según la guía deberían recibir estatina, sólo están tratados el

63,1%, aunque 14 de los no tratados tienen LDL menor de 100 mg/dl. A pesar de que todos los pacientes que no tienen antecedente de ECV deberían recibir estatina por sus características sólo poco más de un tercio (36%) están tratados, a pesar de que 3 de cada 4 de los no tratados no alcanza cifras objetivo.

El porcentaje de pacientes con antecedente de ECV que consigue controlar ambas fracciones de colesterol y TG no difiere de forma estadísticamente significativa del porcentaje de pacientes controlados sin antecedentes de ECV. Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre los tratados o no con estatinas. Sin embargo sí que existen diferencias estadísticamente significativas entre el número de pacientes tratados con estatinas en función de si tienen o no antecedentes de ECV, estando tratados en mayor número aquellos con algún antecedente de ECV.

En la guía publicada por la ADA en 2007 se aconsejaba tratar con aspirina a dosis bajas a todo paciente mayor de 40 años, con alto riesgo CV o con antecedentes de ECV.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes con antecedentes de ECV reciben antiagregantes, lo que se adecua a las recomendaciones de la guía. En cuanto a prevención primaria 3/4 partes de los pacientes no reciben antiagregación, pero dado que todos menos uno son mayores de 40 años deberían haber recibido aspirina según las recomendaciones del 2007. El paciente menor de 40 años tiene

cuatro FRCV además de la diabetes, por lo que también debería estar antiagregado.

Considerado en su conjunto nuestro valor es superior al de todos los estudios publicados excepto el de Lopez-Maldonado.

En la última revisión de la guía de la ADA de 2010¹⁵⁷ estas recomendaciones han sido modificadas en lo que a prevención primaria se refiere. Se aconseja igualmente antiagregar como prevención secundaria a los pacientes con antecedente de ECV, pero en prevención primaria solo en caso de riesgo cardiovascular elevado (>10% en 10 años), lo que incluye a la mayoría de hombres mayores de 50 años o mujeres mayores de 60 que tengan al menos otro FRCV añadido a la diabetes (HTA, tabaquismo, dislipemia, albuminuria o historia familiar de ECV). (C) En esta nueva revisión de su guía la ADA reconoce que no hay suficiente evidencia para recomendar aspirina en prevención primaria en individuos de bajo riesgo y deja a elección del médico tratar o no a menores de 50 años (hombres) o 60 años (mujeres) con más de un FRCV añadido a la diabetes. Si tenemos en cuenta estas nuevas recomendaciones mejora el grado de adecuación de nuestro estudio.

En el estudio publicado en JAMA en 2004 acerca del control de factores de riesgo en población diabética en Estados Unidos llevado a cabo entre los años 1999-2000¹³⁴, solo el 37% de los participantes mantenían una HbAc1<7%, solo el 35,8%

de los participantes tenían una TAS <130mmHg, TAD<80mmHg. El 51,8% de los participantes tenían colesterol total por encima de 200mg/dl. Solo un 7,3% conseguían los 3 objetivos a la vez.

En el estudio de similares características realizado en Albania entre 2004 y 2005 y publicado en *Primary Care Diabetes* en el 2007¹³⁵, solo el 14,6% de los pacientes tenían una HbAc1 menor de 7%, el 31,9% de los pacientes conseguían el objetivo en cuanto a TA <130/80mmHg, 2/3 de los pacientes tenían el colesterol >200mg/dl. En total solo el 5,5% conseguían los tres objetivos a la vez.

En nuestro estudio, del total de la muestra solo 90 pacientes (23,2%) tienen cifras de tensión arterial menores de 130/80mmHg, 109 pacientes (28,1%) tienen una hemoglobina glicosilada menor de 7% y 255 pacientes (65,7%) unas cifras de colesterol total menores de 200mg/dl. Solo 23 pacientes (5,9%) consiguen los tres objetivos a la vez.

La comparación con otros estudios semejantes descritos en el apartado de introducción pone de manifiesto que el grado de control de los FRCV en pacientes con diabetes tipo 2 es bajo en todos los medios, sobre todo si tenemos en cuenta el porcentaje de pacientes con control simultáneo de todos los factores.

A pesar de la existencia de numerosas guías y recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos tipo 2, los resultados clínicos a día de hoy son mejorables.

VI. CONCLUSIONES

1. La mayor parte de los pacientes con DM tipo 2 tienen otros FRCV asociados, siendo los más frecuentes la HTA y la dislipemia.
2. Prácticamente la totalidad de los diabéticos tipo 2 reciben tratamiento antidiabético. También la mayoría de estos pacientes cuando están diagnosticados de hipertensión o dislipemia reciben tratamiento farmacológico. Sin embargo solo 4 de cada 10 pacientes reciben tratamiento antiagregante.
3. En cuanto al uso de fármacos antidiabéticos 1/3 de los pacientes son tratados de forma diferente a las recomendaciones de la guía, aunque ello no parece influir en el grado de control glucémico.
4. El grado de control tensional es bajo y la mayor parte de los pacientes no controlados están tratados con menos de 3 fármacos.
5. En cuanto al tratamiento de la dislipemia, 1/3 de los pacientes con antecedentes de ECV y la mayor parte de los pacientes sin antecedentes no están tratados de acuerdo a la guía.
6. El uso de antiagregantes se adecua a la guía en pacientes con antecedentes de ECVP.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
2. UKPDS: 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.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–65.
4. UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–13.
5. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999 Feb 20;353(9153):617-22.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S4-41.
7. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–97.
8. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–67.

9. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones; 2007.
10. Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodríguez JL, Fernández I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetología*. 2003;46(7):899-909.
11. Documento 2005 de Consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Avances en diabetología*. 2005;21(Supl 1):1-49.
12. Grupo de estudio para la diabetes en atención primaria de salud (GEDAPS). Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención. 4ª ed. 2004.
13. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care* 2004;27:2616-21.
14. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862–68.
15. Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;138:215– 29.
16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346: 393–403.
17. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.

18. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537–44.
19. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796–803.
20. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072–77.
21. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49: 289–97.
22. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–105.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S12-54.
24. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28:1510–17.
25. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and

- recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436–72.
26. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews 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.
 27. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zhen H, Schoenfeld D, Heine RJ, A1c Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8.
 28. DCCT: 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.
 29. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–17.
 30. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141: 421–31
 31. DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381– 89.

32. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340–44.
33. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
34. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43:960–7.
35. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
36. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K: The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608–13.
37. Pastors JG, Franz MJ, Warshaw H, Daly A, Arnold MS: How effective is medical nutrition therapy in diabetes care? *J Am Diet Assoc* 2003;103:827–31.
38. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Schmid CH, Lau J: Longterm effectiveness of weight-loss interventions in adults with pre-diabetes: a review. *Am J Prev Med* 2005;28:126 –39.
39. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG: Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004;27:2067–73.

40. US Department of Health and Human Services, Centers for disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Physical activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
41. 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.
42. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25: 134–47.
43. Haffner SM: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:160 –78.
44. Colwell JA: Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1767–71.
45. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22: 1887–98.
46. Buse JB, Ginsberg HN, Barkis GL, Clark NG, Costa F, Eckel R et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162–72.
47. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.

48. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–62.
49. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–19.
50. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
51. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434–44.
52. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
53. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
54. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597–603.

55. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645–52.
56. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:428–38.
57. HOPE: 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.
58. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66.
59. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–6.
60. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–71.
61. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension

- study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359: 1004–10.
62. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542–49.
 63. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497–504.
 64. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646–61.
 65. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 1997; 277:739–45.
 66. NCEP: 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.
 67. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
 68. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD et al. Early intensive versus a delayed

- conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–16.
69. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–80.
 70. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–39.
 71. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. 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.
 72. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614–20.
 73. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
 74. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513–9.

75. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220–6.
76. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–lipidlowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151–7.
77. Knopp RH, d’Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478–85.
78. 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.
79. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;298:786–98.
80. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–55.
81. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-

- density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–8.
82. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–45.
 83. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
 84. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate statin versus gemfibrozil any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120 –2.
 85. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
 86. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl. 1):S72–3.
 87. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136: 161–72.
 88. USPSTF. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157–60.
 89. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71– 86.

90. Smith SC, Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113: 2363–72.
91. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018–24.
92. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary Prevention of Cardiovascular Events With Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients: Results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264–72.
93. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2010;33:1395-402.
94. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625– 8.
95. American Diabetes Association: Smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S74 –5.
96. US Preventive Services Task Force. *Counseling to Prevent Tobacco Use and Tobacco- Related Diseases: Recommendation Statement*. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2003.

97. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN: Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med* 2006;145:845–56.
98. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10–11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21:1551–59.
99. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729–36.
100. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954–61.
101. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65–71.
102. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35–43.
103. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32–5.
104. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314:783–8.

105. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286–9.
106. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304–9.
107. DCCT: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995;47:1703–20.
108. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–62.
109. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S90–7.
110. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–60.
111. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
112. Parving HH, Lehnert H, Brochner- Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–8.

113. Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1445–53.
114. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627–32.
115. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220–8.
116. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998;31: 954–61.
117. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003;42:617-22.
118. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–47.
119. Klein R: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258 –68.
120. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998;31:947–53.

121. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005;112:799–805.
122. The Diabetic Retinopathy Study (DRS) Research Group. Preliminary report on the effects of photocoagulation therapy: DRS Report #1. *Am J Ophthalmol* 1976; 81:383–96.
123. ETDRS: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–806.
124. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956–62.
125. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553–79.
126. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM: Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2161–77.
127. American Diabetes Association: Preventive foot care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1):S63–4.
128. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08
129. Comité de expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de informes técnicos, nº 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 1977

130. Sanz E, Hernandez MA, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M et al. Drug utilisation in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia). *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:127-34
131. Bradley CP, Taylor RJ, Blenkinsopp A. Developing prescribing in primary care. *BMJ* 1997;314:744-7
132. Organización Mundial de la Salud. Uso racional de los medicamentos. Ginebra 1986
133. Figueras A, Vallano A, Narváez E, ed. Fundamentos metodológicos de los estudios de utilización de medicamentos. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Managua 2003 (http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/proyecto_adscricion-web/biblio/manual-um.pdf)
134. Saydah SH, Franklin J, Cowie CC: Poor Control of Risk Factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes; *JAMA* 2004;291: 335-42.
135. Toti F, Bejtja G, Hoti K, Shota E, Agaçi F. Poor control and management of cardiovascular risk factors among Albanian diabetic adult patients. *Prim Care Diabetes* 2007;1(2):81-6.
136. Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Quirce F, Navarro-Perez J, Pineda M, Gomez-de-la-Cámara A, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *Int J Clin Pract* 2007;61(6):909-15.
137. Charpentier G, Genès N, Vaur L, Amar J, Clerson P, Cambou JP, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: a nationwide French survey. *Diabetes Metab* 2003;29:152-8.

138. Prévost G, Phan TM, Mounier-Vehier C, Fontaine P. Control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and hypertension in a French national study (Phenomen). *Diabetes Metab* 2005;31(5):479-85.
139. del Cañizo Gómez FJ, Moreira Andrés MN. Strict control of modifiable cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2008 10;130(17):641-4.
140. Kollias A, Bliziotis IA, Xilomenos A, Tolis A. Failure to control risk factors among patients with type 2 diabetes; experience from a Greek cohort. *Prim Care Diabetes* 2009 Nov;3(4):249-52
141. López-Maldonado FJ, Reza-Albarrán AA, Suárez OJ, Villa AR, Ríos-Vaca A, Gómez-Pérez FJ, et al. Degree of control of cardiovascular risk factors among a patient population with diabetes mellitus type 1 and 2. *Gac Med Mex* 2009;145(1):1-6.
142. Mengual L, Roura P, Serra M, Montasell M, Prieto G, Bonet S. Multifactorial control and treatment intensity of type-2 diabetes in primary care settings in Catalonia. *Cardiovasc Diabetol* 2010;29:9-14.
143. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381–9.
144. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340–4.
145. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American

- Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-92
146. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–39.
147. 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
148. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59
149. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
150. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
151. NICE Type 2 diabetes.
<http://guidance.nice.org.uk/cg66/GUIDANCE/pdf/English>
152. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European

- guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27:2121-58.
153. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
 154. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman M et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network metaanalysis. *JAMA* 2003;289:2534–44.
 155. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–40.
 156. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
 157. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl. 1:s11-61.

**VIII. ANEXO:
HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

**ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y
UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 2**

- CENTRO DE SALUD _____
1. N° de orden _____ 2. FECHA _____
 3. EDAD _____ 4. SEXO: 1.V _____ 2. M _____
 5. PESO _____ TALLA _____ IMC _____ P.ABD _____
 6. TIEMPO EVOLUCION DIABETES: 1. 1-5^a _____ 2. 5-10^a _____ 3. +10 _____
 7. D° DISLIPEMIA: 0. NO _____ 1. SI _____
 8. D° HTA: 0.NO _____ 1.SI _____
 9. TABAQUISMO: 0.NO _____ 1.SI _____ 2.EX-FUM _____
 10. D° OBESIDAD: 0.NO _____ 1.SI _____
 11. ECV PREVIA: 0.NO _____ 1.CARDIO _____ 2.CEREBR _____ 3.VPERIF _____
 12. HEMOGLOBINA GLICOSILADA _____
 13. CREATININA _____
 14. COLESTEROL TOTAL _____ HDL _____ LDL _____ TG _____
 15. CIFRAS TA: 1.<130/8 _____ 2.130-159/80-99 _____ 3.>160/100 _____
 16. TRATAMIENTO DIABETES: 0.NO; 1. DOSIS BAJA; 2. DOSIS PLENA
BIGUANIDA (MTF): 0__1__2 SULFNLR: 0__1__2 METIGLINIDAS:
0__1__2 INHIB A-GLUCOSIDASA: 0__1__2 GLITAZONAS: 0__1__2
(rosigl__pioglit__)
INSULINA: 0.NO__1.LENTA__2.INTERMEDIA__3.MEZCLA
BIFÁSICA__4.RAPIDA__
 17. TTO DISLIPEMIA:
FIBRATO: 0__1__2__ RESINA INTERC. IONICO: 0__1__2__
EZETIMIBE: 0__1__2__ OMACOR: 0__1__2__
ESTATINA: 0:NO__1:10mg__2:20__3:40__4:80mg__
SIMVASTAT__ATORVAST__PRAVAST__FLUVAST__LOVAST__
 18. TTO HTA: 0.NO/1.DOSIS BAJAS/2.DOSIS PLENAS
IECA__ARAII__DIUR__BBLOQ__CAA__ABLOQ__
VASODILAT ARTERIOLARES__ANTIADRENERG ACCIÓN CENTRAL__
 19. ANTIAGREGACION: 0.NO__1. AAS__2. CLOPIDOGREL__3.
TRIFLUSAL__4. AAS+CLOPIDOGREL__
 20. ANTICOAGULACIÓN: 0. NO _____ 1. SINTROM _____ 2. ALDOCUMAR _____
 21. ALOPURINOL: 0.NO _____ 1.SI _____
 22. AINES: 0.NO _____ 1.SI _____
 23. ANTIARRITMICOS: 0.NO _____ 1.SI _____
 24. CORTICOIDES: 0.NO _____ 1.SI _____

