

Artículo original

# Control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos revascularizados: un subanálisis del estudio ICP-Bypass



Pilar Mazón-Ramos<sup>a,\*</sup>, Alberto Cordero<sup>b</sup>, José Ramón González-Juanatey<sup>a</sup>, Vicente Bertomeu Martínez<sup>b</sup>, Elías Delgado<sup>c</sup>, Gustavo Vitale<sup>d</sup> y Silvia Fernández-Anaya<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>d</sup> Departamento Médico, Merck Sharp & Dohme (MSD), España

## Historia del artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2013

Aceptado el 12 de marzo de 2014

On-line el 12 de septiembre de 2014

## Palabras clave:

Diabetes mellitus

Aterosclerosis

Revascularización

Enfermedad coronaria

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los diabéticos tipo 2 con enfermedad coronaria revascularizada son un grupo de muy alto riesgo cardiovascular poco estudiado. Este subanálisis del estudio ICP-Bypass analiza sus características clínicas y el control de factores de riesgo.

**Métodos:** Se seleccionó a los diabéticos tipo 2 procedentes de un estudio previo multicéntrico, observacional y transversal (ICP-Bypass) realizado en 2.293 pacientes > 18 años sometidos a cirugía coronaria o intervencionismo coronario percutáneo. Se recogieron y analizaron de manera comparativa variables demográficas y terapéuticas, así como los parámetros clínicos y analíticos.

**Resultados:** La edad media  $\pm$  desviación estándar de los 771 diabéticos fue  $67,7 \pm 9,6$  años (el 71,4% varones; tiempo medio desde la revascularización, 3,5 años). La mayoría (57,8%) recibía tratamiento con antidiabéticos orales solos y el 30,4% recibían insulina sola o combinada. La media de glucohemoglobina fue del 7,1% (en el 70%, < 7,5%). El 74,8% tenía diagnóstico de dislipemia. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad medio fue 93,5 mg/dl (el 73%, > 70 mg/dl). Se administraban estatinas al 93,6 y el 18,7% recibía una estatina combinada con ezetimiba. Del 78,1% con diagnóstico de hipertensión, el 52% tenía presión arterial sistólica/diastólica < 130/80 mmHg y el 93%, < 140/90 mmHg.

**Conclusiones:** En el manejo del riesgo y la prevención cardiovascular de los pacientes diabéticos revascularizados en España se observa margen de mejora en el control de factores de riesgo, fundamentalmente la dislipemia. La existencia de pacientes con glucohemoglobina > 7,5% requeriría la evaluación individual de los objetivos de control glucémico.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Control of Cardiovascular Risk Factors in Revascularized Patients With Diabetes: A Subanalysis of the ICP-Bypass Study

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Patients with type 2 diabetes and revascularized coronary disease are a group with very high cardiovascular risk that has been rarely studied. This ICP-Bypass substudy analyzes the clinical characteristics and risk factor control of these patients.

**Methods:** The analysis selected patients with type 2 diabetes who had participated in an earlier multicenter, observational, cross-sectional study (ICP-Bypass) conducted in 2293 patients > 18 years of age who had undergone coronary surgery or percutaneous coronary intervention. Demographic and therapeutic variables, as well as clinical and analytical parameters, were collected and comparatively analyzed.

**Results:** The mean age standard deviation of the 771 diabetic patients included in the analysis was 67.7 (9.6) years (71.4% men; mean time since revascularization, 3.5 years). Most (57.8%) were receiving treatment with oral hypoglycemics alone, whereas 30.4% were receiving insulin alone or in combination. The mean glycohemoglobin figure was 7.1% (in 70%, < 7.5%); 74.8% had been diagnosed with dyslipidemia. Mean low-density lipoprotein cholesterol was 93.5 mg/dL (in 73%, > 70 mg/dL). Among these patients, 93.6% were receiving statins and 18.7% a statin combined with ezetimib. A total of 78.1% had been diagnosed with hypertension; systolic/diastolic blood pressure was < 130/80 mmHg in 52% and < 140/90 mmHg in 93%.

## Keywords:

Diabetes mellitus

Atherosclerosis

Revascularization

Coronary disease

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Travesía A Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: [pilarmazon@yahoo.es](mailto:pilarmazon@yahoo.es) (P. Mazón-Ramos).

**Conclusions:** Cardiovascular risk and prevention may be improved in revascularized diabetic patients in Spain through further control of risk factors, particularly dyslipidemia. Patients with glycohemoglobin > 7.5% should be individually assessed in terms of glycemic targets.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

ADO: antidiabético oral  
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad  
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  
 HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina  
 HDL: lipoproteínas de alta densidad  
 PA: presión arterial

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cardiopatía isquémica que tienen diabetes mellitus (DM) componen un colectivo de mayor riesgo cardiovascular<sup>1,2</sup>. Según las últimas guías de prevención cardiovascular y sobre DM, prediabetes y enfermedad cardiovascular publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología, a los pacientes con DM tipo 2 (DM2) se los considera como mínimo de alto riesgo cardiovascular, y de muy alto riesgo —al mismo nivel que los pacientes con síndrome coronario agudo o enfermedad coronaria— si además tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular u otros factores de riesgo asociados<sup>3-5</sup>. Por lo tanto, los pacientes con DM y cardiopatía isquémica son un colectivo de muy alto riesgo, en el que destaca además la elevada prevalencia de dislipemia e hipertensión arterial<sup>6</sup>. Además, la DM se asocia con un perfil lipídico más aterogénico, por las lipoproteínas de baja densidad, más pequeñas y densas que en los pacientes no diabéticos, y concentraciones más bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que posiblemente contribuya al incremento del riesgo cardiovascular en estos pacientes<sup>7</sup>.

Las diferentes guías y consensos clínicos recomiendan un abordaje multifactorial del paciente diabético, actuando tanto sobre la glucemia como sobre el resto de los factores de riesgo asociados para obtener el mayor beneficio posible en la reducción de la mortalidad y la morbilidad macrovascular y microvascular, tal y como se observó en el estudio Steno-2<sup>8,9</sup>. Sin embargo, el objetivo diana para cada factor de riesgo se debe individualizar en algunos casos. Se ha demostrado que las intervenciones farmacológicas intensivas dirigidas al manejo y el control de los lípidos tienen impacto en la reducción del riesgo cardiovascular de los pacientes de alto riesgo, con independencia del grado de control alcanzado<sup>10</sup>. Específicamente en el paciente diabético, se ha demostrado que la disminución intensiva del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) reduce la tasa de eventos cardiovasculares en un 21%<sup>11</sup>. Sin embargo, a diferencia de los estudios de intervención sobre el control lipídico, el concepto de «cuanto más bajo mejor» está descartado en cuanto al control de la hipertensión arterial por la presencia de curva en J; en el caso del control glucémico, el objetivo más o menos estricto depende de la edad, el estado funcional del paciente y las comorbilidades<sup>12,13</sup>.

El estudio ICP-Bypass investigó las características y el riesgo residual en una población de pacientes con cardiopatía isquémica (a efectos del estudio, pacientes con antecedentes de revascularización coronaria)<sup>14</sup>. Puesto que estos pacientes con DM conforman un grupo de muy alto riesgo según las guías de la

Sociedad Europea de Cardiología<sup>3,4,15</sup>, y en vista de la falta de datos sobre factores de riesgo en la población diabética con antecedentes de enfermedad coronaria ya revascularizados por cirugía o intervencionismo coronario percutáneo, el objetivo del presente estudio es investigar y describir las características de los pacientes con DM2 del estudio ICP-Bypass, incluyendo el impacto de la insuficiencia renal crónica y la presencia y el grado de control de otros factores de riesgo asociados.

## MÉTODOS

Los detalles del estudio ICP-Bypass ya se han descrito anteriormente<sup>14</sup>. Brevemente, en dicho estudio, realizado en el segundo trimestre de 2009, cada uno de los 199 investigadores participantes incluyeron a los primeros 14 pacientes sometidos a revascularización (*bypass* o intervencionismo coronario percutáneo con una antigüedad > 3 meses) que acudían a seguimiento en consultas externas hospitalarias o ambulatorias de cardiología en España. En la visita de inclusión, después de firmar el consentimiento informado, se rellenó un cuestionario específico del estudio recogiendo edad, peso, estatura, perímetro abdominal y presión arterial (PA) en el momento de la visita, así como la presencia de factores de riesgo cardiovascular y parámetros analíticos: colesterol unido a HDL, cLDL, triglicéridos, glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) y creatinina de los últimos 3 meses. También se recogieron tratamientos médicos actuales relacionados con el manejo y control de los factores de riesgo.

Para el presente análisis, se extrajeron las variables de la base de datos global del estudio y se seleccionó a los pacientes que tenían diagnóstico de DM2 según lo recogido en la historia clínica, estaban en tratamiento con  $\geq 1$  fármaco antidiabético oral (ADO) o tenían HbA<sub>1c</sub> > 6,5%. Se consideró al paciente hipertenso o dislipémico si tenía un diagnóstico previo en la historia clínica. Para cLDL, se consideró en este análisis *post-hoc* el objetivo terapéutico < 70 mg/dl, de acuerdo con lo establecido en las guías más recientes, que se publicaron después del análisis primario<sup>3,15</sup>. El control de la PA se estableció en < 140/90 mmHg. Se empleó la fórmula MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease-4)<sup>16</sup> para calcular el filtrado glomerular estimado (FGe) a partir de las variables registradas y definir la presencia o ausencia de insuficiencia renal crónica como posible factor modificador del riesgo. Se consideró insuficiencia renal crónica si el FGe era < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, correspondiente con los estadios 3-5 de la enfermedad renal crónica.

## Análisis estadístico

Las variables cualitativas se evaluaron mediante prueba de la  $\chi^2$  y las cuantitativas, mediante la t de Student y análisis de la varianza; solo se incluyeron datos válidos sin imputación de ausentes. Valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. No se realizaron ajustes por multiplicidad. No se realizaron análisis intermedios. No se analizaron análisis inferenciales con variables de respuestas cualitativas ni binarias. El análisis se realizó con el programa SPSS versión 18.

**Tabla 1**

Características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incluidos en el análisis y de la población no diabética

	Pacientes con DM2	N <sup>*</sup>	Pacientes ICP-Bypass sin DM2	N <sup>*</sup>
Pacientes, n		771		1.522
Edad (años)	67,7 ± 9,6	742	64,4 ± 11,6	1.474
Varones, n (%)	549 (71,4)	769	1.236 (81,6)	1.514
Tiempo desde revascularización (años)	3,5 ± 4,0	762	3,4 ± 4,1	1.505
Presión arterial sistólica (mmHg)	134,8 ± 19,2	742	131,0 ± 18,1	1.460
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,4 ± 11,2	741	75,6 ± 10,8	1.434
Índice de masa corporal	29,1 ± 4,5	744	28,1 ± 3,8	1.454
Perímetro abdominal (cm)	101,3 ± 12,2	670	97,6 ± 13,2	1.255
Hipertensión arterial, n (%)	577 (78,1)	739	816 (55,9)	1.460
Dislipemia, n (%)	461 (78,4)	588	720 (67,9)	1.061
Fumadores, n (%)	62 (8,0)	771	177 (11,8)	1.504
Ex fumadores, n (%)	340 (44,1)	771	771 (51,3)	1.504
FG < 60 ml/min/1,72 m <sup>2</sup> , n (%)	223 (32,3)	691	307 (23,1)	1.327

DM: diabetes mellitus; FG: filtrado glomerular.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

\* Datos calculados a partir de la población con dato válido en cada variable.

**RESULTADOS**

De la población total del estudio ICP-Bypass que cumplía los criterios de inclusión (2.292 pacientes), 771 (34%) tenían DM2. De estos 771 pacientes diabéticos ya revascularizados (el tiempo medio desde la revascularización fue de 3,5 años; mediana, 1,90 ± 3,96; Q = 0,55; Q3 = 5,08 años), el 32,3% presentaba insuficiencia renal (FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y la media de FGe fue 71,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sus características se resumen en la **tabla 1**. Las diferencias destacables respecto a la población total del estudio primario son el menor porcentaje de fumadores activos (el 8,0 frente al 51,3% de la población total) y las mayores prevalencias de hipertensión arterial (el 78,1 frente al 55,9%) e insuficiencia renal (el 32,3 frente al 23,1%). El 96,7% los pacientes recibían antiagregantes, el 93,6% recibía algún tratamiento hipolipemiente y el 88,2% recibía tratamiento farmacológico para la DM (**tabla 2**).

Aproximadamente dos tercios de los pacientes (n = 523) disponían de datos sobre HbA<sub>1c</sub>. La HbA<sub>1c</sub> media fue del 7,13%. Aproximadamente la mitad de los pacientes (48,2%) tenían

**Tabla 2**

Resumen de los tratamientos farmacológicos de la población con diabetes mellitus tipo 2

	Total, n	DM2, n (%) <sup>*</sup>
Tratamiento antiagregante	767	742 (96,7)
Tratamiento anticoagulante	748	87 (11,6)
Tratamiento antidiabético	771	
Insulina en monoterapia		137 (17,8)
Insulina + ADO		97 (12,6)
ADO en monoterapia		446 (57,8)
Sin tratamiento farmacológico		91 (11,8)
Tratamiento hipolipemiente	771	
Estatina en monoterapia		578 (75,0)
Ezetimiba en monoterapia		7 (0,9)
Estatina + ezetimiba		144 (18,7)
Total estatinas		722 (93,6)
Total ezetimiba		151 (19,6)

ADO: antidiabético oral; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

\* Porcentajes calculados a partir de la población de pacientes con dato válido en cada variable.

HbA<sub>1c</sub> < 7,0%; el 69,4%, < 7,5% y el 80,3%, < 8%. La **tabla 2** muestra la distribución del tipo de tratamiento hipoglucemiante. La mayoría de los pacientes (57,8%) recibían tratamiento solo con ADO, mientras que el 30,4% seguía tratamiento con insulina en monoterapia o junto con ADO. Entre los pacientes que recibían tratamiento con ADO, la metformina (74,2%) y las sulfonilureas (28,2%) fueron los más empleados (**tabla 3**). Entre los pacientes que tomaban ≥ 1 ADO, la mayoría (412/543 [76%]) estaba en monoterapia, mientras que el 22% seguía tratamiento combinado con dos ADO.

De acuerdo con las características basales, el 78,4% de los pacientes diabéticos ya revascularizados tenían diagnóstico de dislipemia. Los valores medios fueron: cLDL, 93,5 mg/dl; colesterol unido a HDL, 43,6 mg/dl; triglicéridos, 155,8 mg/dl, y colesterol no HDL, 124,7 mg/dl. El 73% tenía cLDL ≥ 70 mg/dl; el 51,5%, colesterol unido a HDL < 40 mg/dl los varones y < 50 mg/dl las mujeres; el 38,8%, triglicéridos elevados (> 150 mg/dl) y el 18% presentaba una alteración de estos tres parámetros. Por otro lado, solo 63 (10%) de los pacientes estuvieron dentro de los parámetros u objetivos recomendados por las guías de tratamiento de los lípidos (**tabla 4**).

En cuanto a los tratamientos farmacológicos para la dislipemia, tres cuartos de la población recibían una estatina en monoterapia, mientras el 18,7% tomaba una combinación de estatina y ezetimiba (**tabla 2**). En el 93,6% de la población que tomaba estatinas, atorvastatina fue la más recetada (el 60% de la

**Tabla 3**

Antidiabéticos orales

ADO (n = 543) <sup>*</sup>	n (%)
Biguanidas	403 (74,2)
Sulfonilureas	153 (28,2)
Meglitinidas	50 (9,3)
Inhibidores de DPP4	32 (5,9)
Glitazonas	28 (5,2)
Inhibidores de alfa-glucosidasa	11 (2,0)

ADO: antidiabético oral; DPP4: dipeptidilpeptidasa 4.

\* Más de un agente posible. Pacientes que recibían solo antidiabéticos orales o antidiabéticos orales + insulina.

**Tabla 4**

Resumen de los objetivos lipídicos

	cLDL (n = 683)		cHDL (n = 692)		Triglicéridos (n = 714)	Colesterol no-HDL (n = 689)
Concentración (mg/dl)	93,5 ± 35,1		43,6 ± 15,0		155,8 ± 106,0	124,7 ± 41,1
Valores fuera del objetivo	> 70 mg/dl	> 100 mg/dl	< 40 mg/dl (varones), < 50 mg/dl (mujeres)		> 150 mg/dl	> 100 mg/dl
Pacientes fuera de objetivo	501 (73,4)	243 (31,5)	356 (51,5)		277 (38,8)	481 (69,7)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad. Salvo otra indicación, los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

población), seguida de simvastatina (aproximadamente el 20%), pravastatina (7%) y fluvastatina (6%).

El 78,1% de los pacientes tenía diagnóstico de hipertensión arterial (tabla 1). La PA sistólica media de la población hipertensa era 137,5 mmHg, mientras la PA diastólica media era 77,3 mmHg. El 93 y el 52% de los pacientes hipertensos tenían cifras de PA sistólica/diastólica < 140/90 mmHg y < 130/80 mmHg respectivamente.

El 32,3% de los pacientes tenían insuficiencia renal crónica según el FGe. No se observaron por lo general diferencias en el control glucémico (HbA<sub>1c</sub>, 7,14% ± 1,32% en MDRD < 60 frente al 7,11% ± 1,36% en MDRD > 60; diferencia, 0,034%; p = 0,794), la PA (PA sistólica, 135,7 ± 19,83 frente a 133,93 ± 17,83; diferencia, 1,77 mmHg; p = 0,248; PA diastólica, 76,77 ± 12,54 frente a 75,99 ± 10,02; diferencia, 0,78 mmHg; p = 0,394) o el perfil lipídico (cLDL, 93,0 ± 35,53 frente a 93,78 ± 35,03; diferencia, -0,774 mg/dl; p = 0,797; colesterol unido a HDL, 43,8 ± 15,52 frente a 43,6 ± 14,74; diferencia, 0,16 mg/dl; p = 0,898; triglicéridos, 154,90 ± 81,67 frente a 156,6 ± 118,62; diferencia, -1,7 mg/dl; p = 0,850; colesterol no unido a HDL, 126,09 ± 40,47 frente a 123,76 ± 41,17; diferencia, 2,33 mg/dl; p = 0,502) entre los pacientes con y sin insuficiencia renal crónica.

## DISCUSIÓN

El presente subanálisis de los pacientes diabéticos del estudio ICP-Bypass proporcionó la oportunidad de investigar y describir el grado de control de factores de riesgo como el nivel glucémico y el perfil lipídico y tensional, así como el tratamiento de esta población de muy alto riesgo controlada en consultas de cardiología.

Las características de la población incluida en este subanálisis eran en general parecidas a las de la población no diabética del estudio ICP-Bypass<sup>14</sup>. No obstante, se podrían apreciar algunas diferencias propias de una población diabética como, por ejemplo, la mayor incidencia de hipertensión o insuficiencia renal crónica, que es una complicación reconocida de la DM<sup>16</sup>. Asimismo, la menor incidencia de fumadores activos (el 8 frente al 51,3% de la población no diabética del estudio), pero con una muy superior de ex fumadores (el 44,1 frente al 10,5%), podría reflejar el mayor esmero en cumplir con las modificaciones del estilo de vida recomendadas<sup>3-5</sup>.

Aproximadamente la mitad de los pacientes habían conseguido valores de HbA<sub>1c</sub> < 7,0%, que es el objetivo recomendado en general por diferentes guías clínicas y consensos<sup>17</sup>, incluido el consenso multidisciplinario promovido por la Sociedad Española de Diabetes<sup>18</sup>. Este porcentaje también está en línea con los resultados de estudios epidemiológicos locales realizados en población general diabética en España<sup>19</sup>.

Actualmente, la mayoría de las guías clínicas recomiendan individualizar el tratamiento estableciendo objetivos de control glucémico menos estrictos en función de la presencia de enfermedad cardiovascular avanzada, comorbilidades, estado

funcional y/o expectativa de vida<sup>17</sup>. Aunque un objetivo más agresivo podría ser apropiado por el alto riesgo cardiovascular de los pacientes de nuestro estudio, en el estudio ACCORD<sup>20</sup>, que incluyó a más de 10.000 pacientes con DM2 y antecedentes cardiovasculares o factores de riesgo cardiovascular adicionales, se observó un incremento de la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo (objetivo < 6%) frente al estándar (< 7,0%). Además de un incremento de hipoglucemias en la rama intensiva observada en el ACCORD, análisis posteriores mostraron la asociación de las hipoglucemias a un incremento de riesgo de mortalidad con independencia del tipo de tratamiento (estándar o intensivo) recibido. Aunque no se ha podido responsabilizar directamente a las hipoglucemias del incremento de mortalidad observado en la rama intensiva del estudio ACCORD, se sabe conocido que los cambios hemodinámicos, hematológicos y/o electrocardiográficos inducidos por las hipoglucemias podrían conducir a un incremento de eventos cardiovasculares, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria previa. Un estudio llevado a cabo en pacientes diabéticos coronarios empleando monitorización continua de la glucosa y de parámetros electrocardiográficos con un dispositivo Holter, observó la presencia de alteraciones electrocardiográficas y/o síntomas isquémicos en el seno de episodios hipoglucémicos, algunas de ellas asintomáticas<sup>21</sup>. Por lo tanto, evitar las hipoglucemias en el contexto de la cardiopatía isquémica parece una práctica muy recomendable.

En el contexto de esta individualización, la Sociedad Española de Diabetes recomienda establecer un objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 7,5% para pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, y siempre primando la seguridad del tratamiento. Considerando este objetivo de control más flexible, los pacientes del presente estudio en objetivo fueron el 70%.

En cuanto a los fármacos utilizados para el control glucémico, el mayor uso de metformina observado en este estudio está de acuerdo con las recomendaciones que la establecen como tratamiento de elección en primera línea. El 30,4% de uso de insulinas registrado, más elevado que lo comunicado en estudios en población diabética general en el entorno de estudio (16-23%)<sup>22,23</sup>, puede estar justificado con el tiempo de evolución de la DM de estos pacientes probablemente mayor (dato que no se registró en este estudio) y el consecuente deterioro de la función de la célula beta, así como por la mayor prevalencia de insuficiencia renal crónica. La combinación de ADO y el uso de secretagogos, como las sulfonilureas, ampliamente empleados como terapia adicional, fue relativamente bajo. La mayor prevalencia de insuficiencia renal crónica y las limitaciones de las sulfonilureas en esta condición pueden haber influido en parte la decisión terapéutica.

Además del incremento de riesgo de hipoglucemias descrito con estos fármacos<sup>24</sup>, estudios clínicos tanto observacionales como metanálisis han asociado las sulfonilureas con mayor riesgo de mortalidad y/o eventos cardiovasculares frente a metformina o combinadas con metformina<sup>25-27</sup>. El miedo tanto a las hipoglucemias como a un efecto deletéreo puede haber justificado también el menor uso de sulfonilureas en pacientes revascularizados. Tampoco

sorprende el bajo uso de glitazonas, por las preocupaciones sobre los efectos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria<sup>28,29</sup>, que terminaron con la retirada de rosiglitazona del mercado europeo en 2010. Más recientemente, los fármacos basados en incretinas, dado su bajo riesgo de hipoglucemia y su acción neutra o beneficiosa sobre el peso, se han incorporado como una alternativa que considerar para estos pacientes<sup>30</sup>. La presencia de estos agentes en nuestro estudio es baja, dado que esos fármacos empezaron a comercializarse en España a partir de 2007.

Es destacable que tres cuartos de los pacientes de nuestro estudio tuvieran cLDL > 70 mg/dl. En el estudio de Pérez de Isla et al<sup>31</sup>, el porcentaje de pacientes con cLDL > 70 mg/dl, antecedentes coronarios y DM2 fue ligeramente mayor (81%) que en la población de pacientes diabéticos revascularizados del presente estudio. La impresión general que se desprende de estos datos es que se trata de una situación mejorable. La terapia con estatinas se erige como un pilar fundamental en la estrategia para controlar la dislipemia de pacientes con DM. En este estudio, solo el 6,4% de la población no recibía ninguna estatina. Además de administrar estatinas, se presentan otras posibilidades para reducir el cLDL de estos pacientes.

Las guías sobre el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida indican que debe utilizarse la dosis más alta tolerada de estatina para llegar a los objetivos de cLDL<sup>3,15</sup>. A pesar de esto, el uso de estatinas de potencia intermedia (o la dosis equivalente de estatinas de mayor potencia) no se ha analizado extensamente en ensayos clínicos, donde tradicionalmente se ha comparado el tratamiento intensivo frente a dosis/potencia bajas<sup>10</sup>. La utilización de dosis intermedias, en combinación con otro agente hipolipemiante (p. ej., un inhibidor de la absorción de colesterol), aportaría una opción a las posibles complicaciones de los tratamientos a largo plazo, como la miopatía, manteniendo el nivel de control del cLDL<sup>32</sup>, que es especialmente importante en la población diabética que, con valores de cLDL no muy altos, presentan mayor número de partículas más pequeñas y densas, que son especialmente aterogénicas<sup>7</sup>.

En este estudio, la mitad de los pacientes hipertensos tenían PA < 130/80 mmHg y > 90%, < 140/90 mmHg. Estos porcentajes son significativamente más elevados que los descritos en varios estudios nacionales tanto para pacientes diabéticos como para enfermos cardiovasculares<sup>23,33</sup>. Estos valores tensionales alcanzados están en la línea de los objetivos recomendados por las guías de práctica clínica más recientes<sup>34,35</sup>.

### Limitaciones

Dada la ausencia de monitorización en el estudio, no podemos descartar la existencia de un sesgo de selección y la inclusión de pacientes mejor controlados, lo cual supone una limitación para este estudio.

Otras limitaciones del estudio son las propias de los estudios observacionales de diseño transversal como, por ejemplo, la naturaleza retrospectiva de la recogida de algunos parámetros y la ausencia de disponibilidad de algunas variables. Aproximadamente un tercio de los pacientes no tenían datos de HbA<sub>1c</sub>, y aunque se podría cuestionar la posibilidad de extrapolar los resultados a la totalidad de pacientes del estudio, un análisis comparativo de la población con y sin determinación de HbA<sub>1c</sub> (datos no mostrados) no demostró diferencias significativas en las características demográficas o clínicas. La participación exclusiva de cardiólogos en el estudio, la inclusión de pacientes con cardiopatía estable y un no descartable sesgo de selección, como ya se ha mencionado, hace que los resultados no puedan ser extrapolados a la totalidad de pacientes diabéticos con cardiopatía

isquémica revascularizada. A pesar de dichas limitaciones, este estudio recoge las características clínicas y terapéuticas de una amplia muestra de pacientes con DM2 y revascularización previa que proporciona información sobre un grupo con un riesgo cardiovascular muy alto. Con esta información, se pueden identificar áreas mejorables en el manejo de estos pacientes con el fin de reducir su riesgo cardiovascular, como también se concluye en un reciente análisis de la prevención secundaria en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria en el que se aboga por explorar nuevas estrategias preventivas<sup>36</sup>.

### CONCLUSIONES

En este estudio se aprecia que hay amplio margen de mejora en el control de factores de riesgo de los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria revascularizada, fundamentalmente en lo que respecta al control lipídico. Por el contrario, el grado de control tensional y glucémico fue bastante bueno, si bien la existencia de pacientes con HbA<sub>1c</sub> > 7,5% (30%) y > 8,0% (20%) requeriría al menos la revisión y la evaluación individual de los objetivos de control, y habría que considerar otros factores como edad, estado funcional, expectativa de vida y otras comorbilidades.

### FINANCIACIÓN

El estudio ICP-Bypass fue financiado por MSD (*Merck Sharp & Dohme*) España.

### CONFLICTO DE INTERESES

G. Vitale y S. Fernández-Anaya son empleados de MSD España.

### BIBLIOGRAFÍA

- García MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23:105–11.
- Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987;30:123–31.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035–87.
- Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, revisores expertos para la guía de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:87–93.
- 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.
- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5:150–9.
- 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;353:617–22.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383–93.
- 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.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in

- 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–25.
12. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:74–83.
  13. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glyemic 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:298–304.
  14. González-Juanatey JR, Cordero A, Vitale GC, González-Timón B, Mazón P, Bertomeu V. Magnitud y características del riesgo residual lipídico en pacientes con antecedentes de revascularización coronaria: estudio ICP-*Bypass*. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:862–8.
  15. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
  16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
  17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364–79.
  18. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor FJ, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Aten Primaria*. 2011;43:202. e1-9.
  19. Pérez A, Franch J, Cases A, González Juanatey JR, Conthe P, Gimeno E, et al. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:505–11.
  20. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
  21. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*. 2003;26:1485–9.
  22. Vidal Pardo JI, Pérez Castro TR, López Álvarez XL, García Soidán FJ, Santiago Pérez MI, Muñoz J. Quality of care of patients with type-2 diabetes in Galicia (NW Spain) [OBTEDIGA project]. *Int J Clin Pract*. 2011;65:1067–75.
  23. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774–9.
  24. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*. 1998;128:165–75.
  25. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia*. 2006;49:930–6.
  26. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36:1304–11.
  27. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32:1900–8.
  28. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*. 2007;298:2634–43.
  29. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457–71.
  30. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2006;60:1454–70.
  31. Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres Do Rego A, Álvarez-Sala Walther LA. Prevalencia de colesterol LDL inadecuado en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2012;212:475–81.
  32. Whyne Jr TF. Statin myopathy: significant problem with minimal awareness by clinicians and no emphasis by clinical investigators. *Angiology*. 2011;62:415–21.
  33. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Facila L, Bertomeu-González V, Cosin J, et al. Factores asociados a la falta de control de la hipertensión arterial en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:587–93.
  34. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11–66.
  35. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159–219.
  36. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, Muratov V, Hartigan P, Ogdie M, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1607–15.