

Los pacientes con diabetes tendrían menor riesgo cardiovascular que los pacientes con enfermedad coronaria

Diabetic patients seem to have less cardiovascular risk than patients with coronary heart disease

Bulugahapitiya U y col. Diabetic Medicine 2009; 26(2): 142-8.

Objetivo

Determinar si el riesgo coronario es similar entre los diabéticos que no han sufrido ningún infarto agudo de miocardio (IAM) y los no diabéticos que ya han tenido algún IAM.

Fuentes de información, selección de estudios y extracción de datos

Búsqueda en MEDLINE, EMBASE/Excerpta Medica y Biblioteca Cochrane, con examen de las listas de referencias bibliográficas de los artículos recuperados. Fueron seleccionados estudios de cohortes que contaran con puntos finales significativos respecto de la evolución clínica coronaria (IAM fatales y no fatales); y que hubieran sido estratificados de manera que pudiera determinarse si sus participantes habían padecido o no IAM, y si sufrían diabetes. Fueron excluidos los trabajos con menos de cuatro años de seguimiento o con menos de 100 participantes. Se extrajeron los datos demográficos y clínicos pertinentes. La principal medida de evolución fue la incidencia de episodios coronarios totales en sujetos con o sin IAM y con o sin diabetes.

Principales resultados

Fueron incluidos 13 estudios (diez norteamericanos, dos finlandeses y uno británico) con un total de 45.108 participantes de 25 a 84 años y con un seguimiento medio de 13,4 años (rango 5 a 25 años). Los sujetos con diabetes sin enfermedad coronaria evidenciaron un riesgo menor de desarrollar cualquier tipo de evento coronario (OR: 0,56; IC95% 0,53 a 0,60) comparados con los no diabéticos que ya habían sufrido un IAM.

Conclusiones

Se podría descartar la idea, expresada con cierta frecuencia, de que la presencia de diabetes implica el mismo riesgo cardiovascular (CV) que el tener enfermedad coronaria definida. Por consiguiente, debería ser reexaminada la práctica de instaurar tratamientos con fármacos cardioprotectores para la prevención primaria de cardiopatía en diabéticos; debiendo basarse las decisiones al respecto en el nivel de riesgo CV de cada paciente en particular.

Palabras claves: infarto agudo de miocardio, riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria, diabetes.
Key words: acute myocardial infarct, cardiovascular risk, coronary heart disease, diabetes.
Fuente de financiamiento: no especificadas.

Belch J y col. BMJ 2008; 337:a1840

Objetivo

Determinar si el uso de aspirina y antioxidantes (combinados o solos) es eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares CV en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad arterial periférica asintomática (EAPA).

Diseño, lugar y pacientes

Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, factorial dos por dos y controlado con placebo, realizado en 16 centros hospitalarios de Escocia, con el apoyo de 188 grupos de atención primaria. Fueron incluidos 1276 participantes mayores de 40 años con diabetes tipo 1 ó 2 y un índice de presión tobillo-brazo menor a 0,99 pero sin enfermedad cardiovascular sintomática. La mediana de seguimiento fue de 6,7 años. Asumiendo una incidencia anual de eventos CV de 8% (28% a cuatro años) en la población con diabetes y EAPA, el poder era adecuado para detectar una reducción de entre 25 y 30% en la incidencia de eventos CV.

Intervención y medición de resultados principales

Cada uno de los cuatro grupos recibió diariamente: 1) 100 mg de aspirina más una cápsula de antioxidantes (n = 320); 2) 100 mg aspirina más una cápsula de placebo (n=318); 3) un comprimido de placebo más una cápsula de antioxidantes (n = 320); 4) un comprimido y una cápsula de placebo (n=318).

El "punto final" considerado fue un resultado combinado de:

muerte por enfermedad coronaria ó accidente cerebrovascular (ACV) infarto agudo de miocardio (IAM) ó ACV no fatal ó amputación por encima del tobillo por isquemia del miembro.

Resultados

No se encontró evidencia de interacción entre la aspirina y el antioxidante y como lo resume la tabla 1 el uso de aspirina y/o el de antioxidantes (juntos o por separado) no se asoció a diferencias en la incidencia de eventos CV y/o mortalidad.

Tabla 1: efectividad de la aspirina para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y su mortalidad en pacientes con diabetes y enfermedad arterial periférica asintomática.

	Grupos con aspirina (n=638)	Grupos sin aspirina (n=638)	RR e IC95%
Resultado combinado	116 (18,2%)	117 (18,3%)	0,98 (0,76 a 1,26)

Conclusión

Este estudio no aporta evidencia que respalde el uso de aspirina o antioxidantes en pacientes con diabetes y EAPA para la prevención primaria de eventos CV y/o para la reducción de la mortalidad.

Palabras claves: aspirina, prevención cardiovascular, diabetes.

Key words: aspirin, cardiovascular prevention, diabetes.

Fuente de financiamiento: Medical Research Council.

Ogawa H y col. JAMA.2008; 300(18):2134-2141.

Objetivo

Examinar la eficacia de dosis bajas de aspirina para la prevención primaria de eventos CV en pacientes con diabetes tipo 2.

Diseño, lugar y pacientes

Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y abierto en el que participaron entre 2002 y 2008 163 instituciones de Japón. Fueron incluidos 2539 individuos con diabetes tipo 2 sin historia de enfermedad CV y la mediana de seguimiento fue 4,37 años. Asumiendo una incidencia de 52 eventos CV cada mil pacientes por año en la población japonesa que sufre diabetes, el estudio tuvo un poder del 95% para detectar un 30% de reducción.

Intervención y medición de resultados principales

Los pacientes fueron asignados a (81 ó 100 mg diarios de aspirina) o al "no uso" de aspirina. Los principales resultados evaluados fueron la incidencia de eventos CV mortales o no mortales: cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

Resultados

Como puede verse en la tabla 1, no hubo diferencias significativas en los resultados principales entre los dos grupos.

Tabla 1: efectividad de la aspirina para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y su mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2.

	Aspirina (n=1262)	No aspirina (n=1277)	HR e IC95%
Resultado combinado (154 eventos cardiovasculares)	68 (13,6/mil personas.a o)	86 (17,0/mil persona.a o)	0,8 (0,58 a 1,10)

Conclusiones

El uso de aspirina en pacientes con diabetes tipo 2 sin historia de enfermedad CV no se asoció a una reducción de la mortalidad CV ni de la incidencia de eventos CV.

Palabras claves: aspirina, prevención cardiovascular, diabetes.

Key words: aspirin, cardiovascular prevention, diabetes.

Fuente de financiamiento: Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón.

Pronóstico

Comentario

Luego de los primeros resultados que arrojara la cohorte finlandesa publicada por Haffner y col. en 1998¹ y que no había encontrado diferencias significativas entre el riesgo CV de los individuos con diabetes y quienes habían sufrido un IAM, dicho concepto gana aceptación entre los expertos encargados de desarrollar guías de práctica clínica para la prevención de la enfermedad cardiovascular^{2,3,4,5,6} (varias de ellas fueron resumidas y comentadas en anteriores entregas de EVIDENCIA^{7,8,9}). Este convencimiento se tradujo en la recomendación de que a los pacientes con diabetes se les prescribieran intervenciones para la reducción de su riesgo CV casi tan intensivas como las de los individuos con enfermedad CV ya establecida (ej. enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y vasculopatía periférica sintomática). Estas medidas incluyen: 1) la indicación de bajas dosis de aspirina; 2) llevar el colesterol LDL a menos de 100mg/dL y la presión arterial a valores menores que en la población de menor riesgo CV (p. ej. 125 mmHg de sistólica y 75 mmHg de diastólica); y 3) la prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, más allá de su efecto antihipertensivo. Sin embargo, muchos otros estudios de cohortes re-evaluaron esta hipótesis y consideramos que los resultados del metanálisis de Bulugahapitiya y col. que hemos resumido nos provee de una importante evidencia contraria a la hipótesis original. Vale destacar que ya en 2003, la guía Neozelandesa para la evaluación y la prevención de la enfermedad CV¹⁰ hacía una diferencia entre dos subpoblaciones de pacientes con diabetes a las que asignaba diferente riesgo CV: 1) un subgrupo de menor riesgo que incluye a los pacientes con una hemoglobina glicosilada persistentemente menor a 8mg/dL, ausencia de daño de órgano blanco y menos de diez años desde el diagnóstico; y 2) un subgrupo de mayor riesgo con hemoglobina glicosilada por encima de esos valores o presencia de daño de órgano blanco o más de diez años de evolución de su condición clínica. En dicha publicación los expertos sólo equiparaban con los pacientes con enfermedad CV establecida a este último subgrupo de diabéticos definido como de "alto riesgo". Los estudios de Belch y Ogawa parecen respaldar la hipótesis de que el hecho de tener diabetes no

implica pertenecer a una población que se beneficie de recibir bajas dosis de aspirina en forma preventiva (ni siquiera en pacientes con evidencia subclínica de vasculopatía periférica, como los del trabajo de Belch), aunque ambos presentan limitaciones del poder ya que el número de eventos observados en el período del estudio no fue suficiente como para detectar los beneficios esperados. Estos datos coinciden con los del estudio ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)¹¹, que contó con un importante número de pacientes diabéticos enrolados y en el que la aspirina no mostró reducción de eventos o de mortalidad.

Existe cierta opinión que considera a los pacientes diabéticos como "no respondedores" al efecto de la aspirina y que eso podría, en parte, explicar la falta de beneficio observado en los estudios. Si bien los mecanismos de esta falta de respuesta no son claros, existe cierta evidencia que describe una limitada capacidad de la aspirina para inhibir la producción de tromboxano A2 y la activación plaquetaria desencadenada por la actividad inflamatoria más marcada en los diabéticos.¹²⁻¹⁵ Estos factores inflamatorios y trombogénicos extra e intra plaquetarios en diabéticos podrían explicar la falta de respuesta a la aspirina. Dos ensayos actualmente en marcha evalúan el impacto de la aspirina en dosis bajas para pacientes diabéticos, pero sus resultados no van a estar disponibles hasta dentro de dos años. Hasta tanto, sería prudente revisar la indicación generalizada de aspirina en todos los pacientes diabéticos y dejar de considerarlos equivalentes a los pacientes coronarios, al menos a aquellos subgrupos de bajo riesgo.

Conclusiones de los comentaristas

Seguramente, esta nueva información conducirá a que las próximas guías para la prevención de la enfermedad CV incorporen recomendaciones menos intensivas para los individuos con diabetes y ausencia de enfermedad cardiovascular sintomática. Hasta tanto, consideramos razonable la postura de la Guía de Nueva Zelanda que sólo reserva las intervenciones agresivas para la subpoblación de diabéticos definidos como de alto riesgo.

Sergio Terrasa [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. sergio.terrasa@hospitalitaliano.org.ar]

Fernando Rubinstein [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires.]

Terrasa S, Rubinstein F. Los pacientes con diabetes tendrían menor riesgo cardiovascular que los pacientes con enfermedad coronaria Evid Act Pract Ambul. 12(2) 54-55. Abr-Jun 2009. Comentado de: Bulugahapitiya U y col. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis Diabetic Medicine 2009; 26(2): 142-8. PMID: 19236616. Disponible en URL: http://www.rima.org/web/medline_pdf/lsdiabetesacoronary.pdf Belch J y col. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease BMJ 2008;337:a1840 PMID: 18927173. Disponible en URL: http://www.bmj.com/cgi/reprint/337/oct16_2/a1840. Ogawa H y col. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA.2008; 300(18):2134-2141. PMID: 18997198. Disponible en URL: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/300/18/2134>

Referencia

- Haffner S y col. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998 Jul 23;339(4):229-34.
- Grundy S y col.; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. NCEP report. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110:227-239. Disponible en URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.pdf> (último acceso 23/05/08).
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. Circulation. 2002; 106:3143-3421.
- Cooper A y col. (2007) Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.
- Lobos J y col. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: CEIP 2008 Spanish Adaptation. Rev. Esp. Salud Pública. 2008 Dec; 82(6): 581-616. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272008000600002&lng=en. doi: 10.1590/S1135-57272008000600002.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.
- Kopitowski K y Terrasa S. Riesgo vascular global (primera parte). Evidencia en Atención Primaria. Vol 6 No5. Sept-Octubre de 2003. Pag 152. Nov de 2003. Disponible en internet: http://www.foroaps.org/hitalba-pagina-articulo.php?cod_producto=1241&vol=6&nr_bi=5&ano=2003 (último acceso 13/05/08).
- Terrasa S y Kopitowski K. Evaluación del riesgo global (segunda parte). Evidencia Actualización en la Práctica Ambulatoria - Vol. 7 Número 2: Marzo-Abril 2004. Disponible en Internet: http://www.foroaps.org/hitalba-pagina-articulo.php?cod_producto=1344&vol=7&nr_bi=2&ano=2004 (último acceso 13/05/08).
- Terrasa S. Toma de decisiones para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Evid Act Pract Ambul. 11(3) 87-91. May-Jun 2008.
- New Zealand Guidelines Group, National Heart Foundation of New Zealand and Stroke Foundation of New Zealand. Best Practice Evidence-based Guideline. The assessment and management of cardiovascular risk. 2003. New Zealand Guidelines Group; National Collaborating Centre for Chronic Conditions.
- ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. JAMA 1992;268:1292
- Evangelista V, y col. Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes: how to improve the clinical efficacy of aspirin. Thromb Haemost 2005; 93:8-16
- Greslele P y col. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1013-1020.
- Watala C, y col. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. Thromb Res. 2004;113:101-113.
- Fateh-Moghadam, y col. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2005;42:99-103.