

# ¿TIENEN ALGÚN EFECTO EL TRATAMIENTO INTENSIVO Y MULTIFACTORIAL DE LA DIABETES EN LA MORTALIDAD GLOBAL Y CARDIOVASCULAR?

Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.  
**Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(6):580-91.**

## ANÁLISIS CRÍTICO: JOSÉ L. TOVAR MÉNDEZ

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Valle de Hebrón, Barcelona  
**nefro Plus 2008; 1(1)56-57**

### Tipo de Diseño y Seguimiento

Se trata de un estudio de seguimiento a largo plazo de los pacientes que habían participado en el ensayo clínico Steno 2 (NEJM 2003; 348: 383-393), con el objetivo de poder analizar los efectos de una intervención multifactorial con objetivos terapéuticos más exigentes, sobre la mortalidad global y de causa cardiovascular, la cual no pudo ser determinada al final del estudio inicial, dado el escaso número de pacientes que alcanzaron este punto final.

En el estudio Steno 2, 160 pacientes de raza blanca residentes en Dinamarca y afectados de diabetes tipo 2 con microalbuminuria persistente, fueron aleatoriamente asignados a recibir el tratamiento convencional recomendado por la Asociación Médica Danesa o a seguir un tratamiento intensificado con el objetivo de control metabólico y de cifras de presión arterial más estrictos, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes.

Los resultados del estudio corresponden a los datos de los 130 pacientes supervivientes del Steno 2 (27 pacientes habían fallecido y 3 fueron retirados del estudio) que fueron seguidos durante una media de 5,5 años después de la finalización del estudio inicial, o que supuso un seguimiento total de 13,3 años.

### Asignación

Aleatoria. Cuando se concluyó el estudio Steno 2 el tratamiento del grupo de intervención también terminó, aunque todos los pacientes y sus médicos fueron informados de las ventajas que se derivaron del tratamiento intensificado.

### Enmascaramiento

Se trata de un estudio abierto, sin enmascaramiento, aunque la persona que analizó los resultados desconocía a que grupo correspondía la asignación inicial de cada paciente.

### Ámbito

Todos los pacientes fueron reclutados en Dinamarca.

### Pacientes

La muestra inicial fue de 160 pacientes, con 80 pacientes asignados a la rama de tratamiento intensivo y 80 a la rama del tratamiento convencional.

### Intervenciones

Todos los pacientes recibieron tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina, de forma independiente de sus valores de presión arterial, debido a la presencia de microalbuminuria y con aspirina.

Los objetivos metabólicos a alcanzar en el grupo de tratamiento intensificado fueron niveles de hemoglobina glicosilada inferiores al 6,5 %, de colesterol total inferiores a 175 mg/dl y de triglicéridos inferiores a 150 mg/dl. Los objetivos de los valores de la presión arterial en este grupo fueron valores de presión sistólica inferiores a 130 mm Hg y de presión diastólica inferiores a 80 mm Hg.

En el Steno 2, el análisis de resultados fue por intención de tratar.

### Variables de resultado.

La variable principal analizada fue el tiempo hasta la muerte por cualquier causa.

Los objetivos secundarios analizados fueron la muerte de causa cardiovascular y una variable compuesta de complicaciones cardiovasculares que incluía la muerte de origen cardiovascular, el ictus no mortal, el infarto de miocardio no mortal, la necesidad de revascularización coronaria, revascularización arterial periférica o amputación por isquemia periférica.

Objetivos terciarios fueron el análisis del desarrollo de nefropatía diabética, la progresión de retinopatía o la neuropatía diabética.

### Tamaño muestral

El número de pacientes incluido en este estudio de extensión permitía detectar una reducción del 40% en el riesgo de muerte por cualquier causa.

### Promoción

Steno es una clínica endocrinológica, especializada en diabetes, localizada en el área de Copenhague, Dinamarca. Los autores hacen declaración de conflicto de intereses. No hay una promoción directa por parte de ninguna compañía farmacéutica.

### RESULTADOS PRINCIPALES

#### Análisis basal de los grupos

Los dos grupos estudiados eran similares en la situación basal al inicio del estudio Steno 2, pero diferían de forma significativa al final del período de intervención (momento del comienzo del presente estudio de seguimiento), indicando que el tratamiento intensivo era superior a la hora de controlar las alteraciones metabólicas (hemoglobina glicosilada y perfil lipídico), los valores de presión arterial sistólica y diastólica y la excreción urinaria de albúmina.

	Grupo I: tratamiento intensivo N=80	Grupo II: tratamiento convencional N=80
<b>Variable Principal: muerte por cualquier causa</b>	<b>24 (30%)</b>	<b>40 (50%)</b>
<b>RAR (%) (IC 95%)</b>	20% (5,1% a 34,9%) ( p = 0,02)	
<b>RRR (%) (IC 95%)</b>	46% (11% - 68%) p = 0,02	
<b>NNT (IC 95%)</b>	5 (3 a 20)	
<b>Muerte por causa cardiovascular</b>	<b>9 (11%)</b>	<b>19 (24%)</b>
<b>RAR (%) (IC 95%)</b>	12,5% (0,9% a 24,1%)	
<b>RRR (%) (IC 95%)</b>	57% (6% a 81%) p = 0,04	
<b>NNT (IC 95%)</b>	8 (5 a 113)	
<b>Acontecimientos cardiovasculares</b>	<b>25 (31,3%)</b>	<b>48 (60%)</b>
<b>RAR (%) (IC 95%)</b>	28,8% (14,0% a 43,5%)	
<b>RRR (%) (IC 95%)</b>	59% (23% a 75%)	
<b>NNT (IC 95%)</b>	4 (3 a 8)	

#### Efectos Secundarios:

Durante los 13,3 años que suponen el conjunto del período de seguimiento del estudio, se recoge al menos un episodio menor de hipoglucemia sintomática en el 80% de los pacientes bajo tratamiento intensivo y en el 70% de los pacientes bajo tratamiento convencional (p=0,15). No hubo diferencia significativa en cuanto a episodios de hipoglucemia grave (13% en el grupo de tratamiento intensivo y 17 % en el convencional, p=0,52).

Un episodio de sangrado por úlcera gástrica y dos episodios de dolor muscular atribuidos a las estatinas, aunque sin elevación enzimática, se recogieron en el grupo de tratamiento intensivo.

Cinco pacientes del grupo de tratamiento intensivo y cuatro del grupo convencional presentaron tos atribuida al tratamiento con inhibidores de la ECA.

#### CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La intervención terapéutica intensiva con la combinación de múltiples fármacos y modificación de los hábitos de vida, en pacientes con diabetes tipo 2, produce beneficios mantenidos sobre las complicaciones vasculares y sobre las tasas de mortalidad de cualquier causa y de origen cardiovascular.

### CLASIFICACION

**Palabras Clave (20): Diabetes mellitus**

**Riesgo cardiovascular**

**NIVEL DE EVIDENCIA: 1a GRADO de RECOMENDACIÓN A**

(Levels of Evidence CEBM.- Universidad de Oxford : [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## ¿TIENEN ALGÚN EFECTO EL TRATAMIENTO INTENSIVO Y MULTIFACTORIAL DE LA DIABETES EN LA MORTALIDAD GLOBAL Y CARDIOVASCULAR?

### COMENTARIOS DEL REVISOR

Cuando en Enero del 2003 se publicaron los resultados del estudio Steno 2 (NEJM 2003; 348: 383-393) llamó poderosamente la atención que sobre una muestra de únicamente 160 pacientes afectos de diabetes mellitus 2 con microalbuminuria y con un seguimiento de 7,8 años se pudiese demostrar que una intervención terapéutica intensiva con unos objetivos más estrictos que los considerados hasta dicha fecha, se pudiese obtener una reducción del riesgo cardiovascular y de las complicaciones microvasculares de alrededor del 50%. En el presente estudio, los mismos autores han valorado si esta forma de aproximación terapéutica tiene repercusión sobre las tasas de mortalidad tanto global como de origen cardiovas-

cular, para lo cual se ha analizado el seguimiento de la población superviviente del estudio original, durante un período de 5,5 años adicionales, de tal manera que pudiesen producirse el número de complicaciones necesarias para poder llevar a cabo el análisis.

Los resultados demuestran que la intervención terapéutica intensificada para conseguir unos estrictos objetivos de control de la presión arterial y de los parámetros metabólicos en la diabetes tipo 2 no solo disminuyen las complicaciones microvasculares sino también la mortalidad global y cardiovascular, así como las complicaciones macrovasculares en esta enfermedad.

### CONCLUSIONES de los REVISORES

A pesar de las dificultades que pueda tener en la práctica clínica habitual el proponerse como objetivo el estricto control metabólico y de presión arterial, de acuerdo a las recomendaciones de la American Diabetes Association, el presente estudio demuestra una reducción muy importante de la mortalidad global y cardiovascular, en los pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria que siguen dichas recomendaciones.