

## Cuándo y cómo buscar isquemia cardiaca en el paciente asintomático con DM2

Resumen de la ponencia presentada por la:

**Dra. Pilar Mazón**

Santiago de Compostela, A Coruña

*Resumen elaborado por las Dras. Esther Gargallo y Joanna Szymaniec*

Diversos registros y estudios han demostrado que la enfermedad cardiovascular en los diabéticos es muy prevalente y tiene un pronóstico peor.

Desde que Haffner en 1998 en un artículo publicado en *New England Journal of Medicine* describiera que los pacientes diabéticos tenían una supervivencia similar a los no diabéticos que ya habían tenido un infarto se han publicado varios estudios prospectivos que confirman estos hallazgos, como el estudio DECODE en 1999 y el estudio OASIS en 2000.

En el estudio DECODE, en el cual el diagnóstico de diabetes se hizo en función de los resultados del test de sobrecarga oral de glucosa, se observó que a lo largo de los años existían grandes diferencias pronósticas entre los diabéticos, los no diabéticos y los que se fueron diagnosticando de diabetes mellitus (Figura 1). La diabetes se asocia a enfermedad cardiovascular de forma más temprana, con mayor gravedad y probablemente aparece 15 años antes en los diabéticos en comparación con los no diabéticos.

En el estudio OASIS se analizó la mortalidad, durante un periodo de seguimiento de 24 meses, de 8.013 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo. El peor pronóstico lo tenían los pacientes que eran diabéticos y habían tenido un síndrome coronario agudo y el mejor, el grupo de pacientes no diabéticos y sin antecedentes coronarios. En el medio quedó la duda acerca de si era lo mismo ser diabético que estar diagnosticado de cardiopatía isquémica (Figura 2).

Tras analizar los resultados de diversos estudios epidemiológicos se sabe sobre la cardiopatía isquémica en los diabéticos:

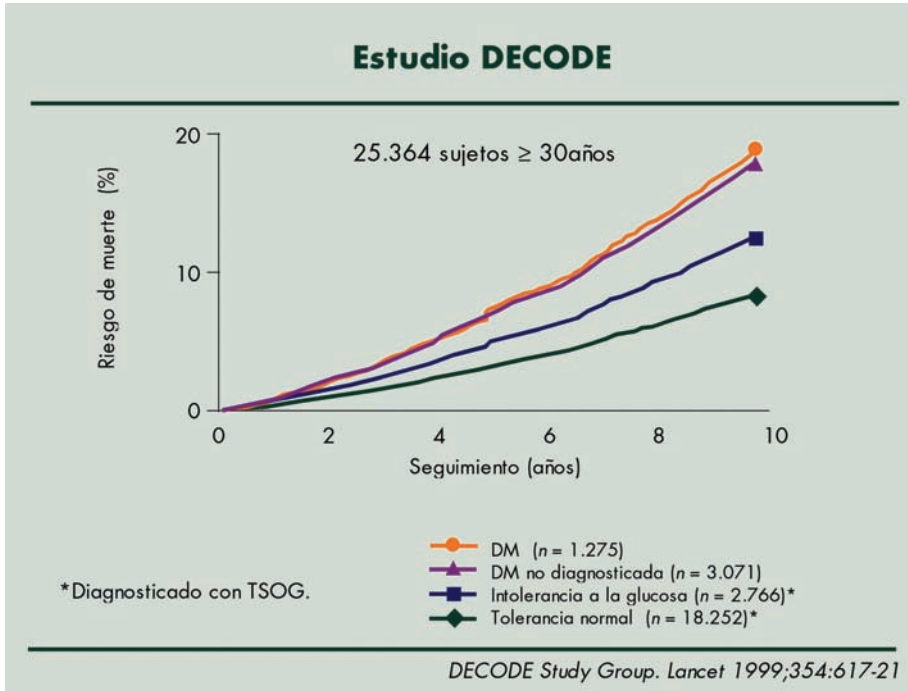
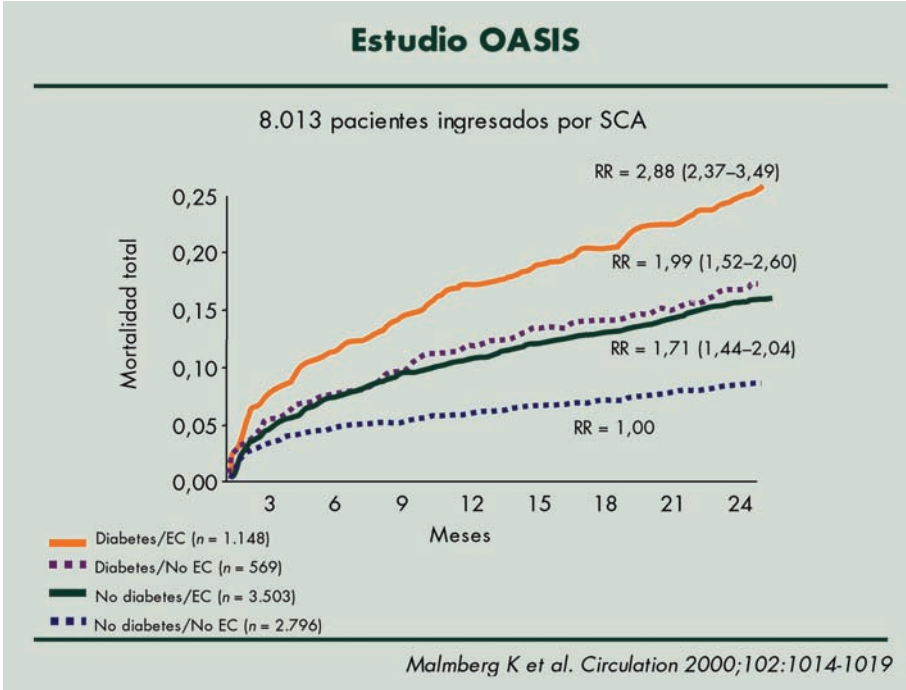


Fig. 1. Estudio DECODE. Riesgo cardiovascular en diabéticos.

- La mortalidad cardiovascular en los varones diabéticos con cardiopatía isquémica aumenta x3 y en las mujeres diabéticas con cardiopatía isquémica x5.
- Con mayor frecuencia hay isquemia silente.
- Asocia disfunción ventricular subclínica.
- El diagnóstico de enfermedad coronaria se realiza de manera similar a los sujetos no diabéticos (iguales técnicas diagnósticas).
- Las indicaciones de tratamiento farmacológico y de revascularización son similares a las de los sujetos no diabéticos.

La cardiopatía isquémica silente puede estar presente en cerca del 10-20% de los sujetos diabéticos (1-4% de los sujetos no diabéticos). No hay unanimidad en los criterios diagnósticos: asintomáticos con alteraciones en el electrocardiograma, síntomas atípicos con pruebas patológicas o asintomáticos con test de isquemia positivo o enfermedad coronaria documentada. La neuropatía autonómica car-



**Fig. 2.** Estudio OASIS. Riesgo cardiovascular en diabéticos.

diaca parece que juega un papel fundamental en su patogénesis. Su detección precoz permitiría instaurar un tratamiento (preventivo y antiisquémico) más agresivo. La *Asociación de Diabetes Americana (ADA)* en 2006 considera candidatos para realizar un test de esfuerzo diagnóstico los que presentan síntomas cardiacos típicos o atípicos y/o un electrocardiograma basal anormal. En cambio, la indicación de un test de esfuerzo de *screening* incluye a los que presentan historia de afectación carotídea o arteriopatía periférica, vida sedentaria, edad superior a los 35 años e intención de iniciar ejercicio físico intenso o la presencia de 3 ó más factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con electrocardiograma de ejercicio patológico o los incapaces de realizar ejercicio físico necesitan una prueba alternativa, como puede ser una gammagrafía de perfusión o un ecocardiograma de esfuerzo (Figura 3).

En el año 2007 la *Sociedad Europea de Cardiología (ESC)* y la *Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)* publicaron conjuntamente unas guías de práctica clínica basadas en la evidencia para la diabetes y las enferme-

## EL PACIENTE CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA: PECULIARIDADES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

En pacientes > 55 años, con o sin HTA, pero con otro factor de riesgo (historia de enfermedad cardiovascular, dislipemia, microalbuminuria o tabaquismo) debe considerarse la administración de un IECA (si no existe contraindicación) para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.	A
En pacientes con infarto de miocardio previo o que vayan a ser intervenidos de una cirugía mayor, debe valorarse la adición de betabloqueantes para reducir la mortalidad.	A
<b>Los pacientes con signos y síntomas de enfermedad cardiovascular o con tests no invasivos de detección de isquemia positivos deben ser remitidos a Cardiología para ampliar los estudios.</b>	E
<b>En pacientes asintomáticos debe hacerse una evaluación de los factores de riesgo para estratificar el riesgo a 10 años e instaurar los tratamientos indicados.</b>	B
<b>En pacientes asintomáticos que cumplan los criterios establecidos deben considerarse pruebas de detección (<i>screening</i>) de enfermedad coronaria, que incluyen test de esfuerzo y/o ecocardiograma de esfuerzo y/o gammagrafía de perfusión</b>	E
En pacientes en tratamiento por insuficiencia cardiaca, está contraindicado el uso de metformina. Las tiazolidindionas se asocian a retención de líquidos, y su utilización puede verse complicada por la aparición de insuficiencia cardiaca; deben prescribirse con precaución si existe insuficiencia cardiaca u otras cardiopatías así como en pacientes con edemas previos o requerimiento de terapia con insulina.	C

Niveles de evidencia:  
A. ensayos clínicos randomizados B. estudios de cohortes o caso-control,  
C. estudios nada o poco controlados E. consenso de expertos o experiencia clínica

Fig. 3. Recomendaciones ADA 2006.

dades cardiovasculares. Se desarrolló un algoritmo para la detección de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con diabetes, y viceversa, enfermedades metabólicas en pacientes con enfermedad coronaria y se sentaron las bases para un tratamiento adecuado conjunto (Figura 4).

Las pruebas de detección de isquemia que podemos realizar son: electrocardiograma de esfuerzo (S 68% E 77%), eco de esfuerzo (S 80-85% E 84-86%), SPECT esfuerzo (S 85-90% E 70-75%), eco dobutamina (S 40-100% E 62-100%), eco dipiridamol/adenosina (S 56-92% E 87-100%), SPECT dipiridamol/adenosina (S 83-94% E 64-90%) y TAC multidetector (S 78-100% E 91-97%).

La ergometría tiene importancia en el diagnóstico y pronóstico de la cardiopatía isquémica. Durante su realización buscamos la aparición de síntomas o cambios en el electrocardiograma o en la presión arterial pero también nos da información acerca de la capacidad de ejercicio (*Score Duke*) y nos permite obtener datos de la función autonómica cardiaca (recuperación de la respuesta cardiaca y respuesta cronotrópica).

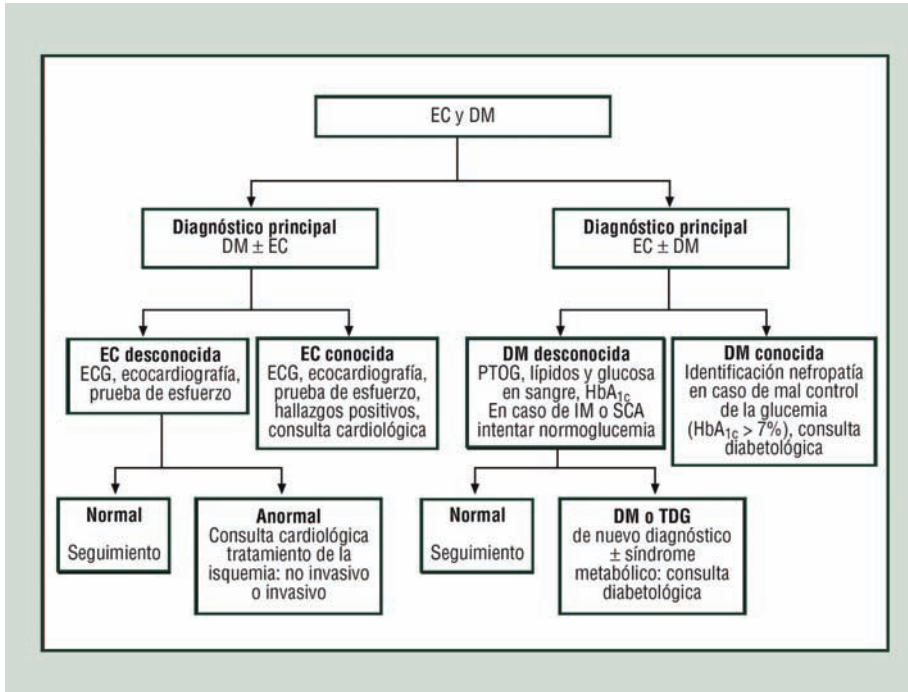


Fig. 4. Algoritmo guías EASD-ESC 2007. (EC: enfermedad coronaria).

En los últimos años se han realizado varios estudios en los cuales se buscaba la presencia de isquemia silente en pacientes diabéticos con diversas pruebas de imagen. Un grupo italiano realizó un seguimiento durante 5 años a sujetos diabéticos asintomáticos tras realizar una ergometría, como prueba de detección de isquemia. Se incluyeron 735 pacientes con edades comprendidas entre los 40-65 años (64% varones). A todos ellos se les realizó una ergometría, resultando ésta positiva en 97 pacientes. A estos 97 pacientes se les realizó posteriormente una ergometría con talio, siendo positivo el resultado en 52 pacientes (7% del total inicial). Se administró ácido acetil salicílico a los 52 pacientes con resultado del talio positivo y se remitió a las consultas de cardiología para la realización de una coronariografía. Finalmente, sólo se realizó revascularización en 8 pacientes (4 ACTP y 4 cirugía). A los 5 años, cuando la diabetes ya tenía una duración aproximada de 12 años de evolución, vieron la cantidad de eventos que habían presentado este grupo de pacientes al año: 0,97/100 pacientes/año en los 638 pacientes "normales", 0,44/100 pacientes/año en los 45 pacientes con ergometría positiva y talio negativo y 3,84/100 pacientes/año en los 52 pacientes isqué-

## EL PACIENTE CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA: PECULIARIDADES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

micos. Analizaron si los factores de riesgo que tenían estos pacientes les habrían servido para discriminar cuáles eran los que tenían mayor o menor riesgo. Observaron que los factores con mayor valor predictivo fueron la positividad del estudio con talio, la duración de la diabetes y la presencia de retinopatía.

El estudio *DIAD (Detección de Isquemia en Diabéticos Asintomáticos)* incluyó 1.123 pacientes, con edades comprendidas entre los 50-75 años, sin diagnóstico ni sospecha de enfermedad coronaria, y fueron randomizados a realizar *screening* con SPECT con adenosina o seguir el tratamiento y seguimiento habitual. Observaron que un 22% tenía un SPECT patológico y que al 41% no se le habría realizado el SPECT si se hubieran aplicado los criterios de la ADA 2006. Se concluyó que la isquemia silente sucede en 1 de cada 5 pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales no se asociaban con alteraciones en las pruebas de esfuerzo, siendo la disautonomía cardiaca un fuerte predictor de isquemia.

Otro estudio analizó la detección de enfermedad coronaria en diabéticos tipo 2 asintomáticos con eco dipiridamol. Se incluyeron 1.899 pacientes (67% varones) con una duración media de su diabetes de 9 años (1.121 tenían 2 o más factores de riesgo y 778, 1 factor de riesgo o ninguno). El eco dipiridamol fue patológico en el 59,4% de los pacientes que tenían 2 ó más factores de riesgo y en el 60% de los que tenían un factor de riesgo o ninguno. Se concluyó que el criterio de selección "2 ó más factores de riesgo" no ayuda a identificar a diabéticos asintomáticos con alta prevalencia de enfermedad coronaria; sólo se relaciona con afectación más severa y desfavorable para revascularizar.

Un estudio analizó la prevalencia y predictores de SPECT anormal en diabéticos tipo 2 asintomáticos. Se incluyeron 120 pacientes (62% varones) con una edad media de  $53 \pm 10$  años y con una duración media de su diabetes de  $9,5 \pm 7,3$  años. Un 59% seguía tratamiento con antidiabéticos orales, un 24% con insulina, un 23% con AAS y un 57% con estatinas. El resultado del SPECT adenosina fue anormal en el 33%. Los predictores fueron el tabaquismo, la duración de la diabetes y el ratio colesterol total/colesterol-HDL.

Las recomendaciones de la ADA de 2007 afirman que los sujetos a los que se les debe realizar un test diagnóstico son aquellos con síntomas cardiacos típicos o atípicos o los que tengan un electrocardiograma anormal en reposo. Es controvertida la realización de *screening* en pacientes asintomáticos.

El riesgo de presentar eventos cardiovasculares está aumentado en los sujetos diabéticos que presentan enfermedad aterosclerótica vascular, microalbuminuria y

enfermedad renal crónica, electrocardiograma basal patológico, neuropatía autonómica, retinopatía, hiperglucemia, disnea inexplicada y la presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular. Para realizar un *screening* sobre una determinada patología en la población, la prevalencia de la enfermedad debe ser de la suficiente magnitud para justificar el estudio rutinario de una gran población de pacientes. La prevalencia de enfermedad coronaria en diabéticos asintomáticos es variable y la de la enfermedad "tratable" es totalmente desconocida. Las pruebas complementarias deben identificar de forma adecuada a pacientes de alto y bajo riesgo. La identificación de los pacientes afectados debe permitir realizar un tratamiento que mejore el pronóstico.

En el estudio DIAD-1 se observó que un 20% de los sujetos incluidos (n = 358) tenía isquemia silente en el SPECT. Al cabo de 3 años se repitió el SPECT (DIAD-2), observando que en un 79% de los sujetos que tenían un SPECT inicial anormal se había resuelto la isquemia y que un 10% de los sujetos que tenían un SPECT inicial normal tenían en ese momento isquemia (Figura 5).

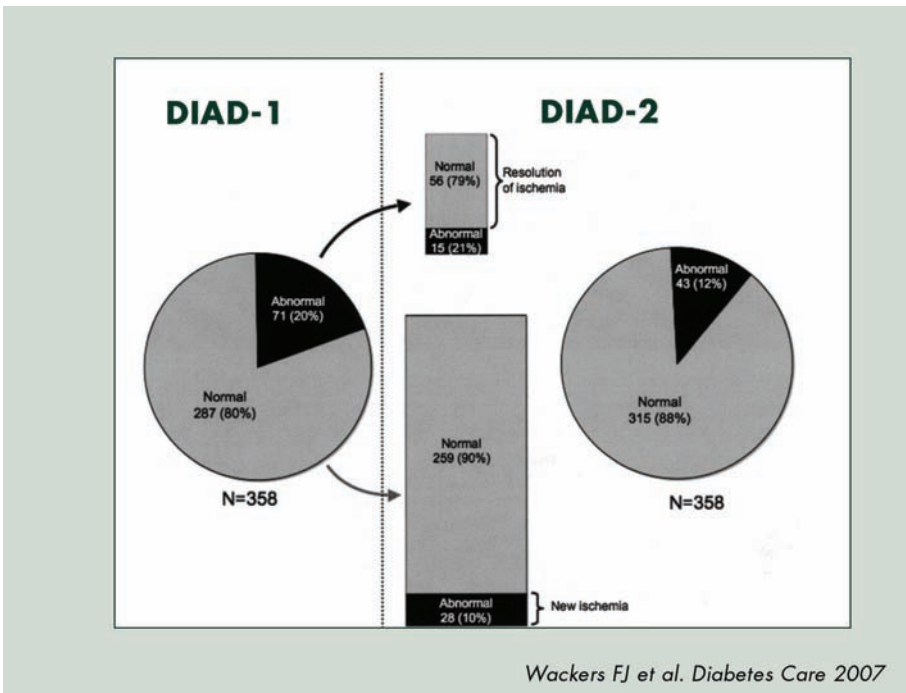


Fig. 5. Detección de isquemia en diabéticos tipo 2 asintomáticos (estudio DIAD).

## EL PACIENTE CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA: PECULIARIDADES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

El estudio DIAD ha analizado la prevalencia de eventos cardiacos tras realizar *screening* o no en sujetos diabéticos tipo 2 asintomáticos, desde el punto de vista de la enfermedad arterial coronaria. Se incluyeron 1.123 pacientes. Se realizó el tratamiento médico habitual (no *screening*) a 562 pacientes. A los 561 pacientes restantes se les realizó *screening* mediante SPECT de perfusión con adenosina. Las pruebas de estrés se realizaron e interpretaron localmente y los resultados fueron facilitados tanto al paciente como al médico responsable. Las imágenes fueron clasificadas e interpretadas centralmente. El tratamiento médico fue a elección del médico responsable, así como la decisión de realizar nuevos tests diagnósticos o cateterismo. Se siguió a este grupo de pacientes durante un periodo de 5 años. El objetivo principal fue analizar la prevalencia de infarto agudo de miocardio y muerte cardiaca durante el periodo de estudio y seguimiento. Del grupo de pacientes a los que se les realizó *screening*, el resultado del SPECT fue patológico en 113 (22%) y de éstos, 50 (10%) eran leves, 33 (6%) moderados-extensos y 30 (6%) con alteraciones no relacionadas con perfusión (disfunción ventricular o cambios electrocardiográficos). Al cabo de 5 años, se observaron diferencias significativas en el número de eventos de índole cardiovascular entre los que tenían una perfusión anormal en comparación con los que la tenían normal o con los que no se había hecho *screening*. Analizando los resultados de este estudio, llama la atención que el porcentaje de eventos fue muy bajo tanto en los que tenían defectos de perfusión importantes como en los que no tenían defectos de perfusión o en los que no se había realizado *screening*. Hay que destacar que al inicio del estudio el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con aspirina, estatinas, IECAs, ARA-II y antihipertensivos era prácticamente el mismo en los que se hizo *screening* y en los que no se realizó. A los 5 años el porcentaje que recibía tratamiento con los grupos terapéuticos descritos previamente era muy superior, casi del 80%, sin que existieran diferencias entre el grupo al que se realizó *screening* y al que no se le realizó. Probablemente este hecho explique el bajo porcentaje de eventos (Figura 6).

El estudio BARI 2D incluyó 2.368 pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos, con una duración media de la diabetes de 10 años, a los cuales se les realizó una coronariografía para detectar enfermedad arterial coronaria. El objetivo primario fue mortalidad por cualquier causa y el secundario, prevalencia de eventos cardiovasculares mayores. Según los hallazgos de la coronariografía se clasificaron, según el criterio de su médico responsable, como candidatos a revascularización por intervención coronaria percutánea (ICP) ( $n = 1.605$ ) o cirugía de *bypass* coronario (CBPC) ( $n = 763$ ). Se excluyeron los pacientes graves o los que precisaban revascularización urgente. Posteriormente fueron randomizados en

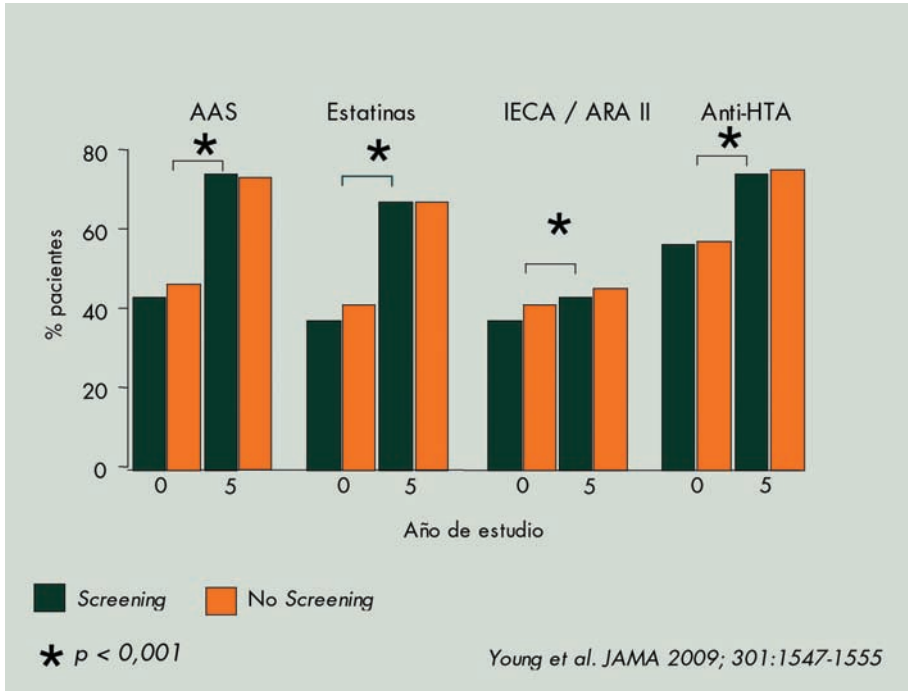


Fig. 6. Estudio DIAD.

dos grupos: un grupo de revascularización precoz (798 pacientes tratados con ICP y 378 pacientes tratados con CBPC) con posterior tratamiento médico intensivo (lograr una hemoglobina glicosilada menor de 7%) y otro grupo de tratamiento médico intensivo sin revascularización (807 pacientes del grupo ICP y 385 del grupo CBPC). Se propusieron dos opciones terapéuticas para lograr los objetivos: insulina o insulinosensibilizadores. Todos los pacientes del estudio fueron randomizados a recibir una de estas opciones. El periodo de tiempo de seguimiento fue de 5,3 años. El 92% de los pacientes finalizó el estudio. La supervivencia a los 5 años fue similar tanto en el grupo de pacientes a los que se les realizó revascularización precoz y posteriormente tratamiento médico intensivo como en el grupo con tratamiento médico intensivo sin revascularización precoz (88,3% vs. 87,3%). Se observó que, si estaban bien tratados y controlados todos los factores de riesgo cardiovascular, el resultado era el mismo si se revascularizaba como si se realizaba tratamiento farmacológico. No hubo diferencias entre los grupos asignados a tratamiento médico intensivo con insulina vs insulinosensibili-

## EL PACIENTE CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA: PECULIARIDADES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

zadores (87,9% vs. 88,2%). El tratamiento médico intensivo con insulinosensibilizadores en comparación con la insulino terapia se asoció a un menor número de eventos e hipoglucemias y un mejor control metabólico y lipídico. Este estudio demostró que en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria estable, asintomáticos, el tratamiento médico óptimo con insulinosensibilizadores y/o insulina es una buena estrategia terapéutica inicial fundamentalmente para pacientes con coronariopatía menos severa. Hay que destacar que del total de pacientes un 80% tenía isquemia y sólo el 30% estaba tratado con nitratos y el porcentaje de IECA, betabloqueantes, aspirina y estatinas era elevado pero inferior al esperado.

En un paciente diabético al que vamos a recomendar la realización de ejercicio físico diario no es necesario realizar un test de detección de isquemia antes del ejercicio si cumple todos los siguientes criterios: no historia previa de cardiopatía isquémica, ausencia de síntomas, no evidencia de arteriopatía, electrocardiograma normal y que tenga un plan de realización de ejercicio físico ligero-moderado. Es necesario realizarlo si se cumple 1 ó más de los siguientes criterios: historia previa de cardiopatía isquémica, no realización en los 2 años previos de un test de detección de isquemia, presencia de dolor torácico o disnea, arteriopatía, electrocardiograma patológico y si va a realizar ejercicio físico intenso.

En conclusión, cuándo y cómo buscar isquemia cardiaca en el paciente diabético tipo 2 asintomático:

- Nunca de forma rutinaria.
- Necesidad de estratificación de la diabetes.
- Realizar una historia clínica detallada y una exploración física minuciosa.
- Según disponibilidad, elegir pruebas con mayor rendimiento diagnóstico.
- Considerar efectos secundarios (radiación).
- No existe evidencia de que el tratamiento invasivo supere al control médico estricto de los factores de riesgo en pacientes asintomáticos.

## Factores pronósticos en el paciente con diabetes tipo 2 y cardiopatía

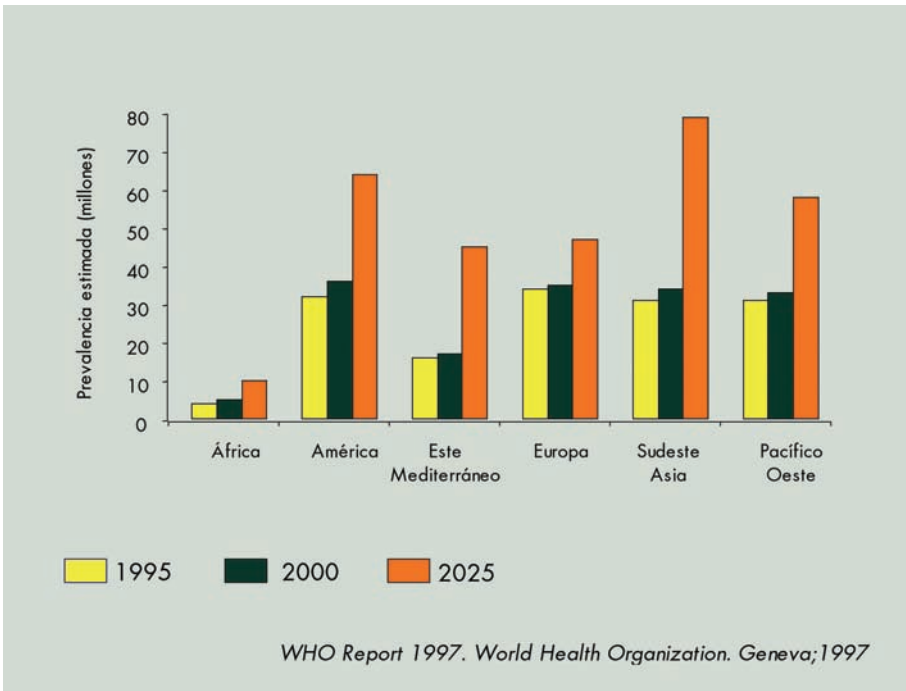
Resumen de la ponencia presentada por la:

**Dra. Sara Artola**

Centro de Salud M<sup>º</sup> Jesús Hereza. Leganés (Madrid)

*Resumen elaborado por las Dras. Esther Gargallo y Joanna Szymaniec*

La prevalencia de la diabetes se está viendo incrementada en todo el mundo debido al envejecimiento de la población y a la pérdida de los estilos saludables de vida (Figura 1).



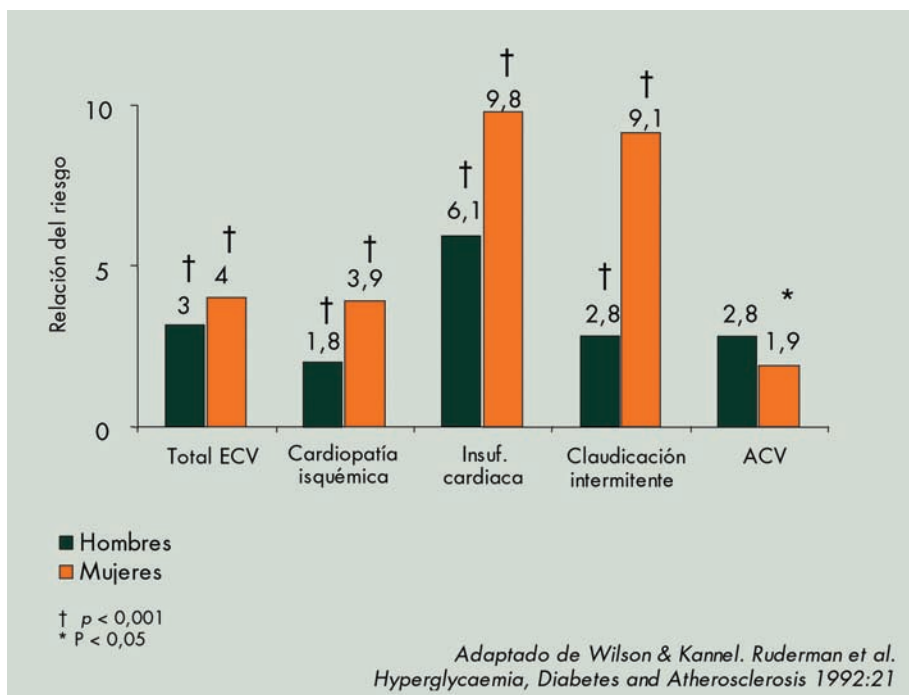
**Fig. 1.** Prevalencia de la diabetes en diferentes regiones del mundo.

## EL PACIENTE CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA: PECULIARIDADES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

La asociación de la diabetes con la enfermedad cardiovascular ya fue registrada en el seguimiento de la población de Framingham y puntualiza las diferencias existentes según el sexo, es decir, las mujeres tienen un riesgo casi 10 veces superior de presentar insuficiencia cardiaca y 4 veces de tener cardiopatía isquémica (Figura 2).

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado aparecen, con una elevada prevalencia, en los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. En el estudio GAMI se observó que en el momento del alta hospitalaria de los servicios de cardiología un 66% de los pacientes presentaba tolerancia anormal a la glucosa y 3 meses después del alta se mantenía esta elevada prevalencia (pacientes con intolerancia o diabetes conocida o ignorada) (Figura 3).

El estudio Haffner, estudio finlandés de seguimiento durante 7 años de 1.373 individuos no diabéticos y 1.059 diabéticos, demostró que la incidencia del infarto



**Fig. 2.** Relación del riesgo de acontecimientos cardiovasculares en adultos con diabetes entre 35-65 años.

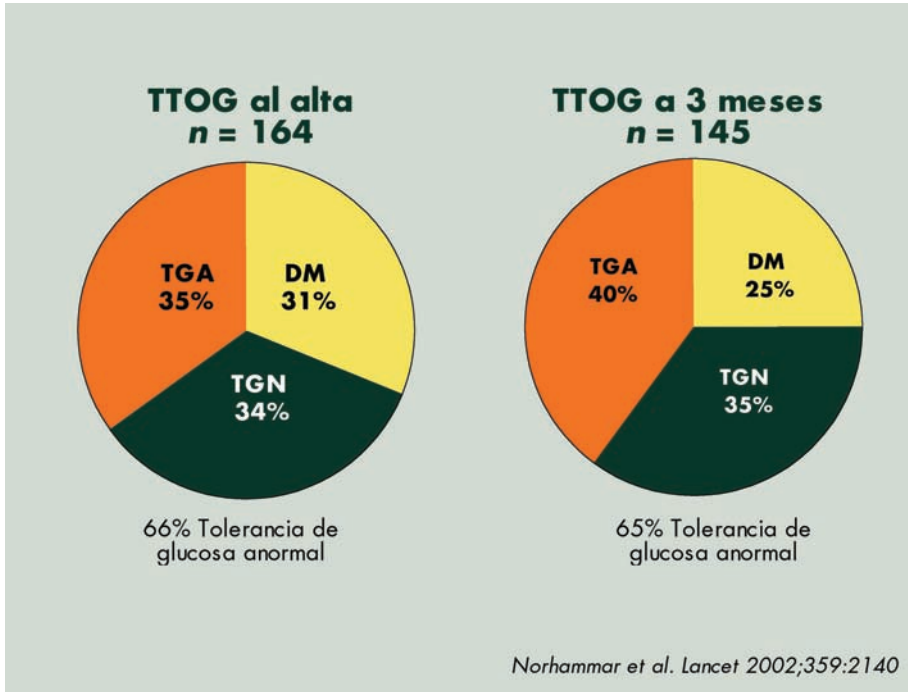
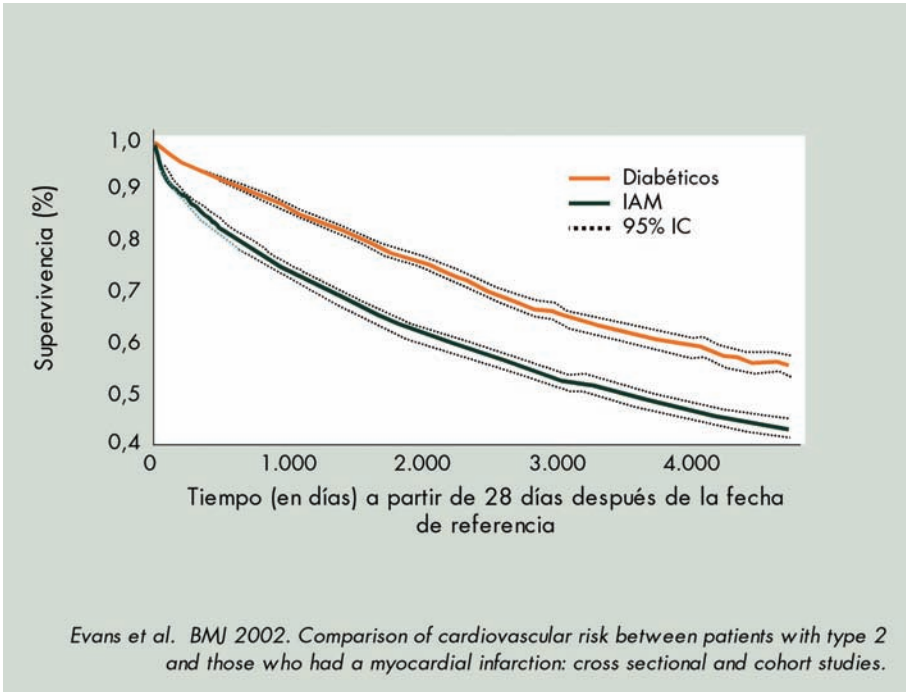


Fig. 3. Estudio GAMI: dislipemia e infarto agudo de miocardio.

agudo de miocardio en diabéticos es mayor que en la población general tanto en pacientes en prevención primaria, es decir, sin eventos previos (20,3% vs. 3,5%), como en prevención secundaria, es decir, pacientes con algún evento previo (45,5% vs. 18,8%). En prevención primaria el riesgo de infarto agudo de miocardio fue casi 5 veces mayor en los diabéticos y en prevención secundaria, más del doble. El dato de mayor trascendencia terapéutica fue objetivar que los pacientes diabéticos sin antecedentes previos de infarto de miocardio tienen un riesgo de infarto tan elevado como el de los no diabéticos que ya tenían antecedentes de infarto agudo de miocardio.

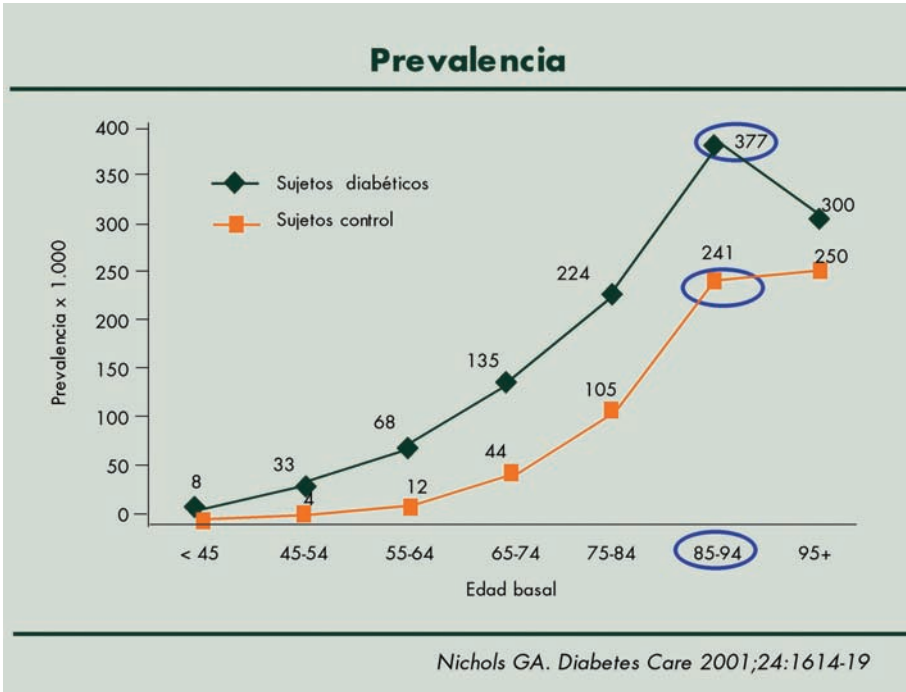
En Escocia la Dra. Evans realizó un estudio en el cual se puntualizó que el riesgo cardiovascular no es el mismo en un paciente con reciente debut de diabetes que en otro con diabetes de larga evolución. Se incluyeron 1.347 pacientes, 1.155 de ellos eran diabéticos tipo 2 con edades comprendidas entre los 45 y los 64 años. Se analizó la mortalidad e ingreso hospitalario durante un periodo de 8 años de



**Fig. 4.** Curva de supervivencia de mortalidad cardiovascular en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con infarto agudo de miocardio.

seguimiento (Figura 4). Se concluyó que la diabetes reduce notablemente la esperanza de vida, tanto en varones como en mujeres, y los costes de la asistencia sanitaria vienen condicionados mayoritariamente por complicaciones cardiovasculares.

A partir del año 2002 se publicaron un conjunto de estudios que matizaron que probablemente no siempre es una equivalencia diabetes-enfermedad cardiovascular, dependiendo mucho de los años de evolución. Durante el seguimiento se podrían equiparar los diabéticos cuando su evolución es superior a los 15 años. En otros registros se equipara a los 8 ó 12 años. Son metodologías diferentes pero que marcan las diferencias. Las mujeres con diabetes tienen el mismo riesgo que las que han sufrido un evento cardiovascular pero no ocurre lo mismo en el caso de los hombres.

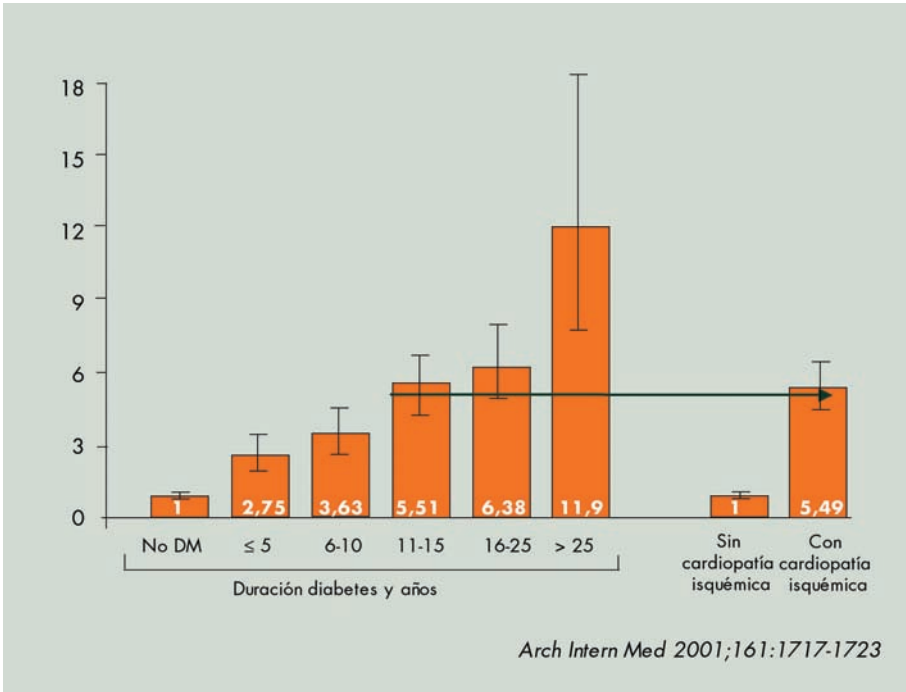


**Fig. 5.** Prevalencia de insuficiencia cardiaca según la edad.

El factor edad es incuestionable. Para cualquier grupo de población con diabetes o sin ella el aumento progresivo en la edad hace que aumente la prevalencia de insuficiencia cardiaca (Figura 5). La década de mayor prevalencia es entre los 85 y los 95 años.

En un registro publicado en 2003 en *European Heart Journal* se vio que la diabetes en las mujeres sí se comporta como equivalente coronario. Sin embargo, los hombres diabéticos durante un periodo inicial de hasta 6-7 años tienen una evolución más favorable que los que han sufrido un infarto agudo de miocardio. A partir de este momento la evolución se va aproximando a la de los pacientes que han tenido cardiopatía isquémica previa.

La edad de comienzo de la diabetes es otro dato importante. No es lo mismo que la diabetes tipo 2 debute pasados los 45 años que cuando se diagnostica en perio-

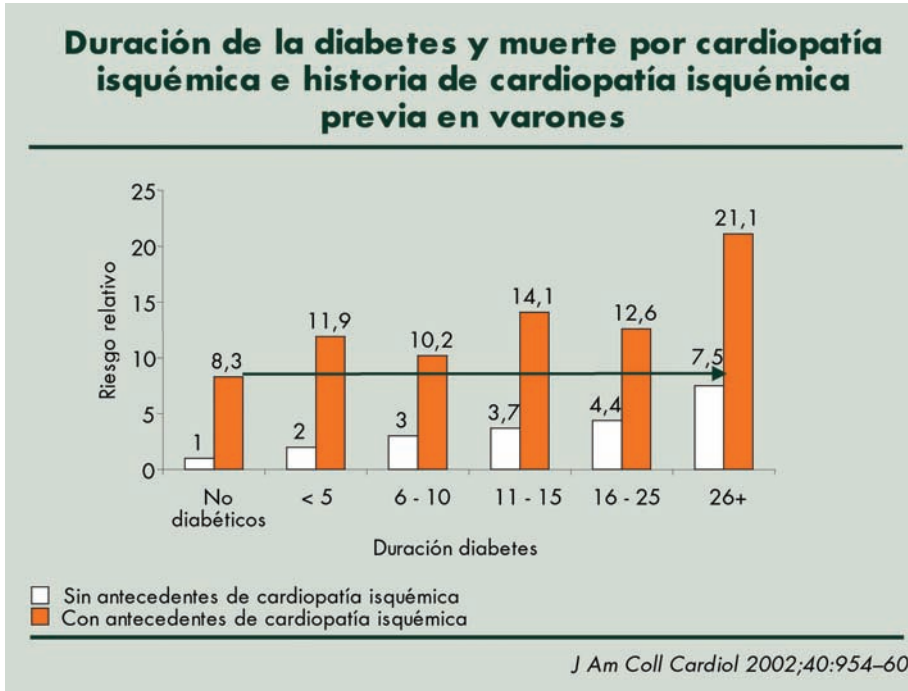


**Fig. 6.** Impacto de la diabetes y su duración en la mortalidad por enfermedad coronaria y total en mujeres.

dos más precoces de la vida, entre los 18-44 años. En un registro se observó que se multiplica el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, y ésta se asocia a complicaciones más agresivas en aquellos sujetos diagnosticados de diabetes antes de los 45 años (se multiplica el riesgo de infarto y enfermedades cardiovasculares).

Cuando se analiza de manera conjunta tanto el tiempo de evolución como el sexo se observa que la duración de la diabetes, en el caso de las mujeres, vendría a equiparar al riesgo que implica el haber tenido un evento coronario a los 10-15 años de evolución de la diabetes (Figura 6).

También en los varones aumenta la mortalidad por enfermedad coronaria tanto en los que no han sufrido eventos como en los que sí los han sufrido a medida que pasa el tiempo desde el diagnóstico. La duración de la diabetes es un potente predictor de muerte entre los hombres con diabetes. El riesgo de presentar un



**Fig. 7.** Impacto de la diabetes y su duración en la mortalidad por enfermedad coronaria y total en varones.

evento coronario se equipara entre los diabéticos sin cardiopatía isquémica y aquellos que, sin ser diabéticos, han sufrido un evento coronario aproximadamente a los 25 años de evolución de la diabetes (Figura 7).

La microalbuminuria es un factor predictor de enfermedad cardiovascular ya conocido. La incidencia de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte de causa cardiovascular), la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por insuficiencia cardiaca se ven incrementadas a medida que aumenta la excreción urinaria de albúmina, tanto en diabéticos como en no diabéticos (Figura 8).

Un estudio australiano, en el que se incluyeron 10.428 pacientes diabéticos u obesos seguidos durante 5 años, valoró la relación entre distintos estadios de alteración del metabolismo de la glucosa y la mortalidad por todas las causas,

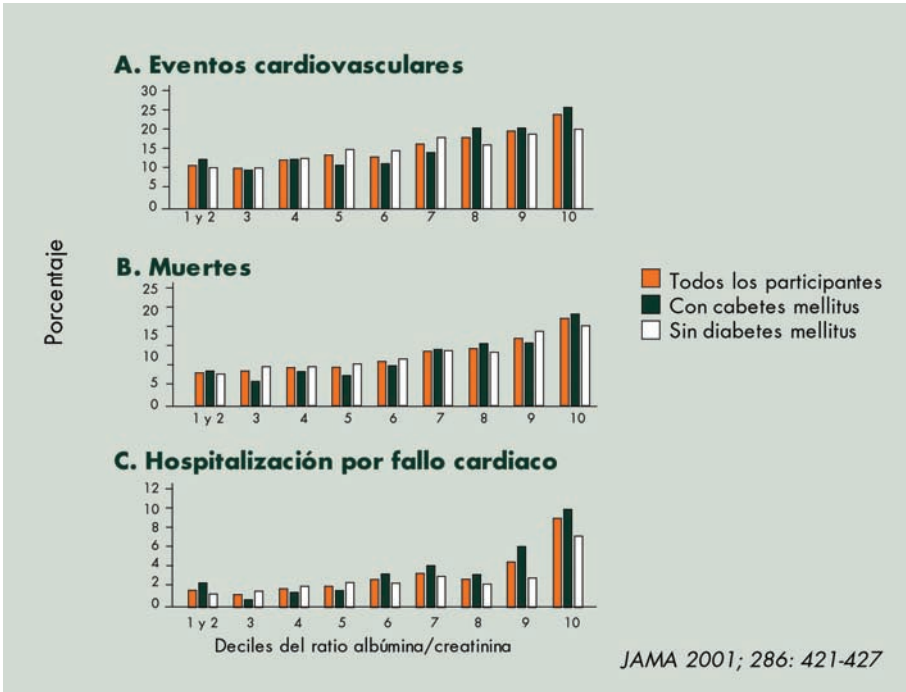
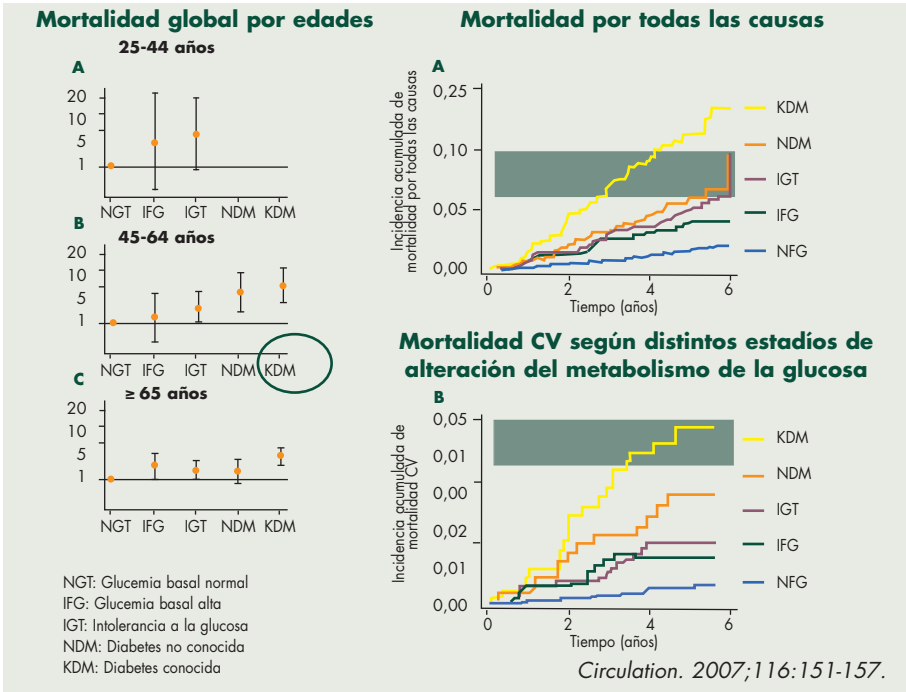


Fig. 8. Incidencia de eventos cardiovasculares de acuerdo al grado de microalbuminuria.

demonstrándose que cualquiera de ellos se asocia a mayor riesgo, con distinto grado según el tipo de alteración. Esta situación es mucho más evidente en pacientes más jóvenes, hasta 54 años, que en mayores de 65 (Figura 9).

Uno de los marcadores pronósticos que más se ha analizado es el grado de control metabólico, determinado mediante la hemoglobina glicosilada, tratando de responder si un control más estricto de la hemoglobina glicosilada frente a un control más tradicional puede diferenciar el riesgo de complicaciones cardiovasculares. En el caso de la insuficiencia cardiaca, si separamos hombres y mujeres según el valor de hemoglobina glicosilada, observamos que en los varones hay una estrecha correlación y a peor control metabólico aumenta la incidencia de insuficiencia cardiaca. En las mujeres esta asociación es mucho más manifiesta pero no recoge una curva tan clara como en el caso de los hombres. Por cada

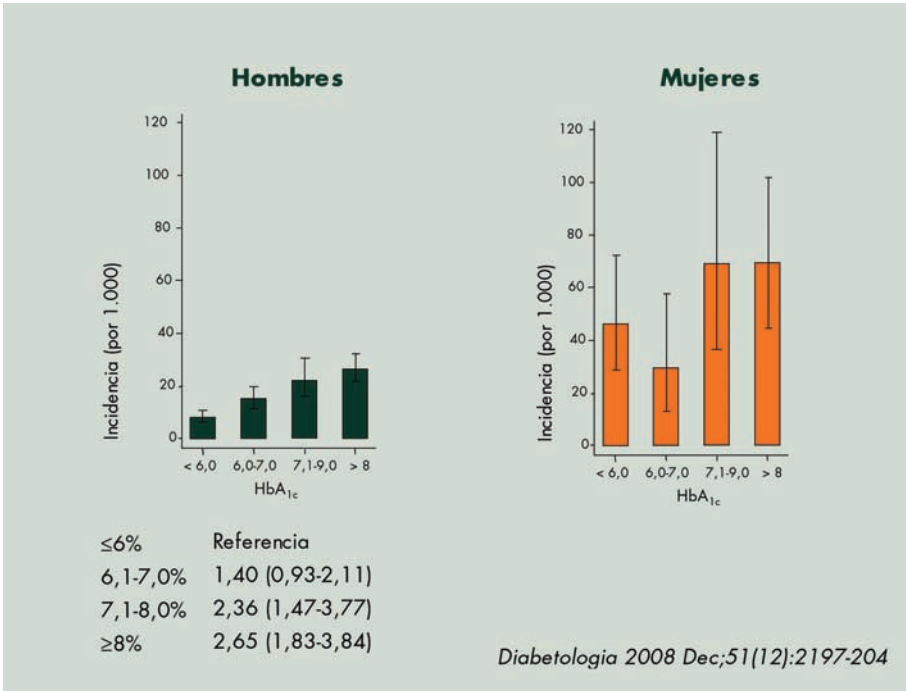


**Fig. 9.** Riesgo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en personas con diabetes, glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa.

elevación del 1% en el valor de la hemoglobina glicosilada aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca un 17% en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa y hasta un 20% en los pacientes que tienen algún tipo de cardiopatía (Figura 10).

Recientemente se ha publicado un estudio que incluyó una cohorte de 5.815 pacientes (mayoritariamente varones y de edad avanzada) con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus tipo 2 seguidos durante 2 años para analizar la posible relación entre el grado de control de la hemoglobina glicosilada y los ingresos por insuficiencia cardiaca. Se observó que a peor control metabólico aumentaba el número de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca (Figura 11).

Se ha analizado la mortalidad a 2 años en diabéticos con insuficiencia cardiaca según el nivel de hemoglobina glicosilada observando que la menor mortalidad

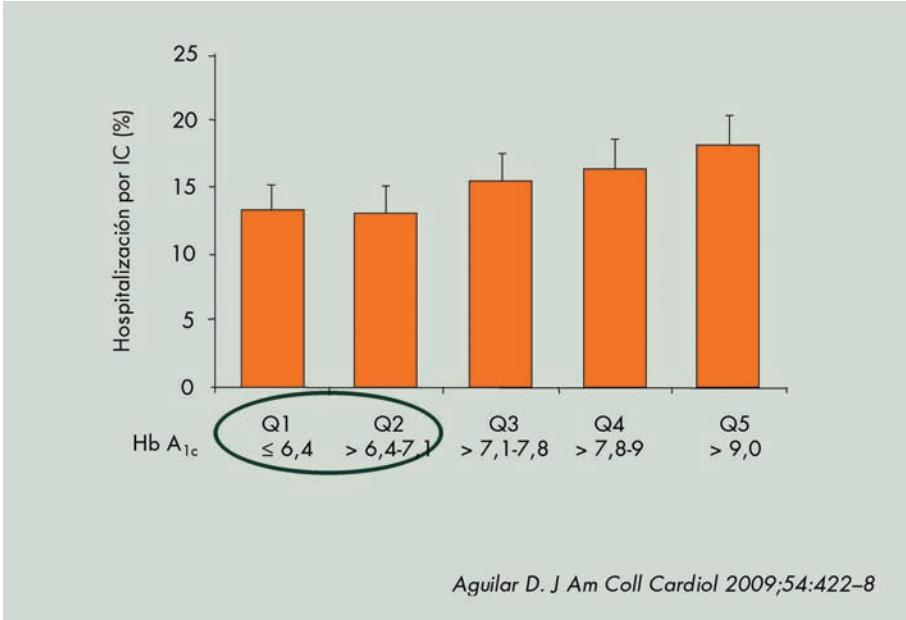


**Fig. 10.** Correlación del valor de la hemoglobina glicosilada y el riesgo de insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

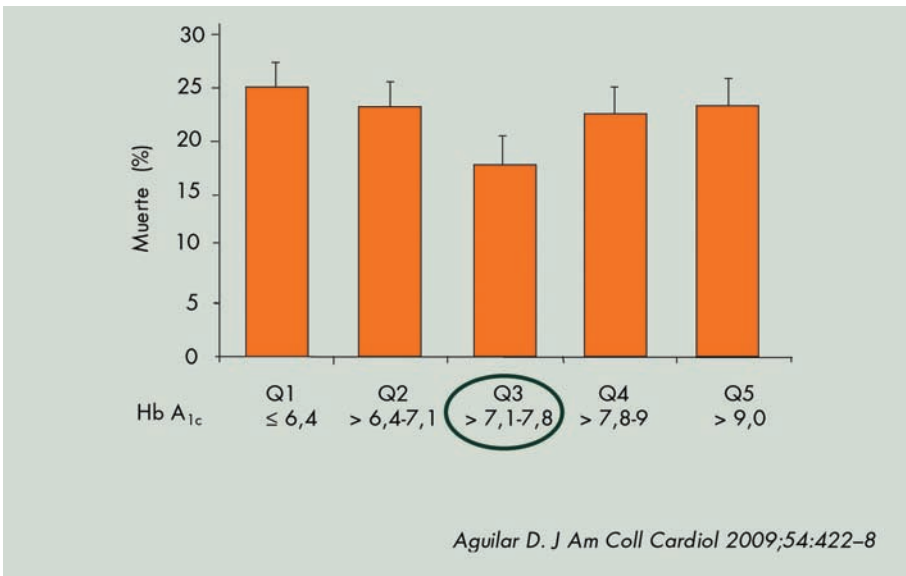
(17%) la tienen aquellos pacientes con un control no tan estricto de la hemoglobina glicosilada (entre 7,1 y 7,8), lo cual es un dato que hay que tener en cuenta a la hora del abordaje terapéutico de los pacientes (Figura 12).

En Italia se realizó un registro de 11.000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 seguidos durante un periodo de tiempo de 4 años. Se analizaron cuales son los factores que influyen en la incidencia de la enfermedad coronaria en hombres y mujeres. Dentro de los factores que influyen en la incidencia de la enfermedad coronaria en varones y mujeres se observó que la hemoglobina glicosilada tiene un efecto desfavorable en varones y neutro en mujeres. Además, en las mujeres el perfil lipídico desfavorable (hipertrigliceridemia y colesterol-HDL bajo) se asoció a un incremento de la incidencia de enfermedad coronaria.

El registro DICAMI ha analizado la situación de los pacientes diabéticos que ingresan en Medicina Interna por insuficiencia cardiaca. Se señalaron los facto-



**Fig. 11.** Ingresos por insuficiencia cardiaca en diabéticos según niveles de hemoglobina glicosilada.



**Fig. 12.** Mortalidad a 2 años en diabéticos con insuficiencia cardiaca según el nivel de hemoglobina glicosilada.

## EL PACIENTE CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA: PECULIARIDADES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

res determinantes de reingreso o muerte. El grado de dependencia para las actividades de la vida diaria, los ingresos previos por insuficiencia cardiaca, la presencia de fibrilación auricular, la glucemia al ingreso y el filtrado glomerular fueron factores determinantes.

El estudio VADT trató de analizar si un estricto control metabólico producía beneficios en los pacientes diabéticos de muchos años de evolución, con mal control metabólico y que ya tenían en un 40% enfermedades cardiovasculares y en un 35%, retinopatía asociada. Es un estudio realizado en varones cuya validez externa puede ser discutida al ser una población muy especial (veteranos de guerra). Los beneficios del control inicial son claros en los primeros años de la evolución (10 años). A partir de los 10-15 años, el intensificar excesivamente ese control puede ser deletéreo y puede no beneficiar al paciente sino aumentar su mortalidad (Figura 13).

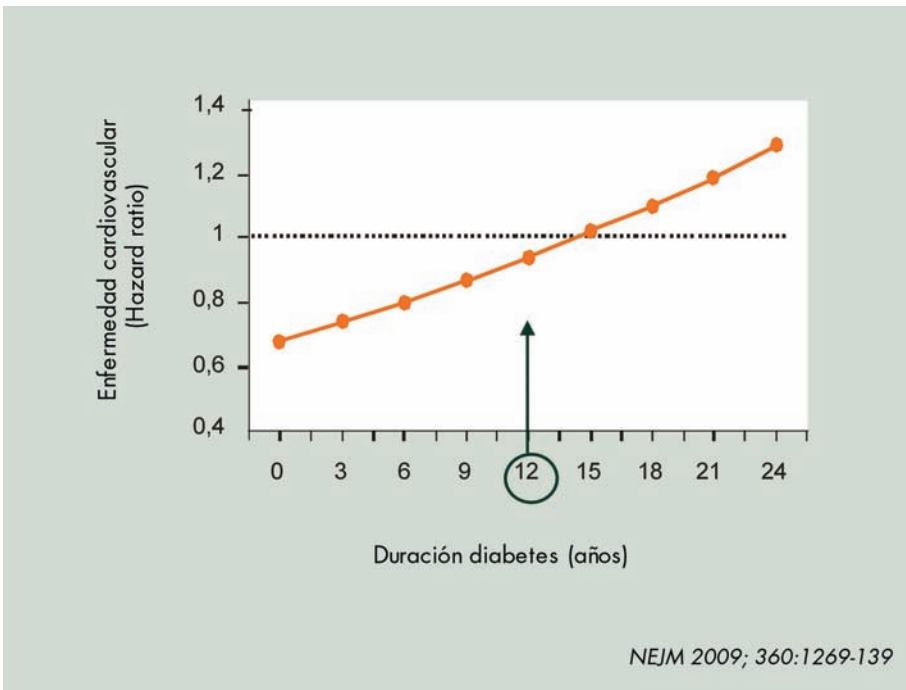


Fig. 13. Estudio VADT.

Las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) no son fármacos recomendados actualmente para el manejo de la diabetes en los pacientes con insuficiencia cardíaca por el riesgo de edemas y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que se asocian. La metformina en la ficha técnica está contraindicada en cualquier situación de insuficiencia cardíaca. Tras analizar los resultados obtenidos de un metanálisis publicado en 2007 comparando el uso de metformina con otras combinaciones de terapia oral, se vio que no resultaba tan deletérea como inicialmente se pensaba. En las guías europeas de la sociedad de cardiología de 2008 para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca se afirma que la metformina puede considerarse como primera opción en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso sin disfunción renal significativa (filtrado glomerular  $\geq 30$  ml/min). En la ficha técnica está contraindicado su uso en insuficiencia o disfunción renal con aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min.

Los pacientes diabéticos no son todos iguales. Los factores que los diferencian son la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la diabetes, la presencia o no de microalbuminuria, la asociación con otros factores de riesgo y el grado de control metabólico (hemoglobina glicosilada).



## Aproximación terapéutica al paciente con IC y DM2: manejo intra y extrahospitalario de la diabetes

Resumen de la ponencia presentada por el:

**Dr. Antonio Pérez**

Hospital Sant Pau. Barcelona

*Resumen elaborado por las Dras. Esther Gargallo y Joanna Szymaniec*

La diabetes mellitus afecta en torno al 4-10% de la población general mientras que en pacientes con insuficiencia cardiaca su prevalencia se ve incrementada hasta un 24-47%. El paciente diabético tiene insuficiencia cardiaca más frecuentemente y cuando aparece la insuficiencia cardiaca se favorece fisiopatológicamente el que estos pacientes tengan más diabetes.

La glucemia en el momento del ingreso hospitalario es un factor pronóstico de evolución. En el estudio CARDINAL se incluyeron 1.469 pacientes con infarto agudo de miocardio, de los cuales 1.219 no eran diabéticos. Se analizó si la glucemia al ingreso y los cambios en la glucemia en las primeras 24 horas eran factores predictores de mortalidad. Cuando en las primeras 24 horas la glucemia disminuye, el pronóstico de los pacientes que tienen glucemias más elevadas,  $\geq 140$  mg/dl, es mejor que el de aquellos pacientes en los que hay un aumento de la glucemia en las primeras 24 horas o no hay cambios en la misma o desciende menos de 30 mg/dl. Se evidenció un descenso del 9% en la mortalidad a 30 días al descender 11 mg/dl la glucemia en las primeras 24 horas. Por tanto, cuando un paciente ingresa en el hospital por insuficiencia cardiaca, el control de la glucemia al menos en las primeras 24 horas tiene un efecto favorable (Figura 1).

Cuando un paciente ingresa en el hospital, salvo excepciones, probablemente exista contraindicaciones para el uso de metformina, por tanto, la metformina es un fármaco que debemos suspender cuando un paciente ingresa en el hospital o cuando acude a Urgencias por un problema agudo. Respecto a los otros hipoglucemiantes orales, si el paciente puede ingerir alimentos por vía oral no está contraindicado su uso, pueden mantenerse pero no permiten realizar ajustes o

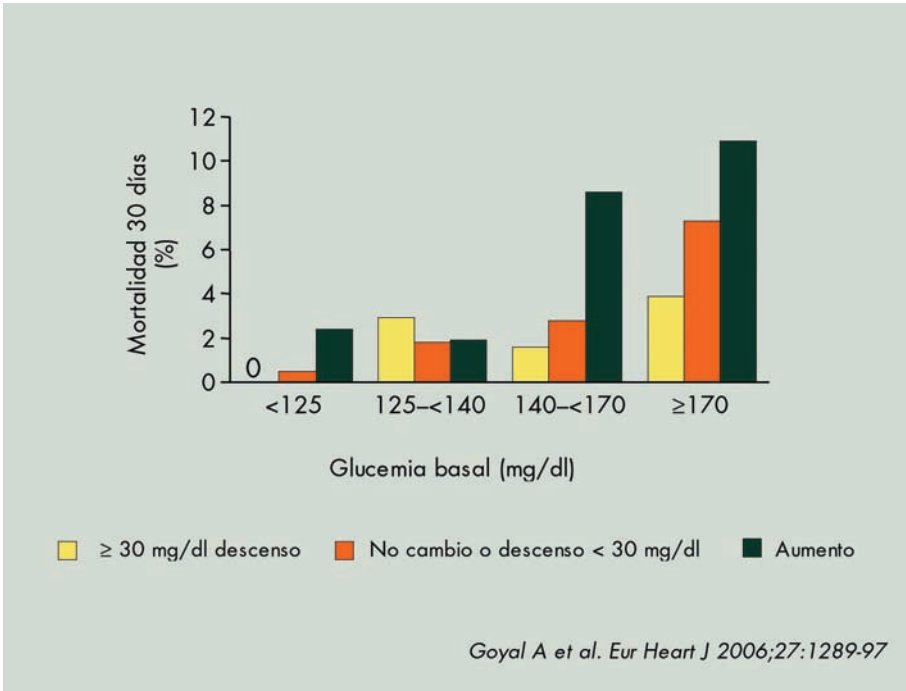


Fig. 1. Estudio CARDINAL.

correcciones. En un paciente con hiperglucemia que ingresa en el hospital el tratamiento universal va a ser la insulina.

Las pautas de insulina rápida según el valor de glucemia llevan más de 50 años instauradas en los hospitales. Estas pautas, que son valoradas como eficaces y cómodas, no tienen en cuenta la fisiología de los requerimientos de insulina. Actualmente hay evidencias escasas pero no apoyan su utilización, a pesar de lo cual se emplean en aproximadamente el 75% de los pacientes con hiperglucemia que ingresan en el hospital. Condiciona en proporciones inaceptables hiperglucemia, hipoglucemia y cetoacidosis diabética en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 1.

La otra pauta de manejo clásica de la diabetes mellitus tipo 2 son 2 dosis de insulina de acción intermedia (NPH o una mezcla de insulina rápida y NPH) que cubren los requerimientos de insulina las 24 horas. Son pautas eficaces y si son bien utilizadas en plantas de hospitalización pueden permitir que nuestros pacientes estén bien controlados. Estas pautas no podemos estandarizarlas debido a que

hay problemas: no es una pauta flexible, es difícil de estandarizar y tiene que ir acompañada de una distribución de los hidratos de carbono adecuada al perfil de insulinemia. Todo esto ha hecho que no haya conseguido sustituir a las pautas de insulina rápida en todos estos años.

Hoy en día hay una amplia aceptación de que el manejo con insulina de un paciente hospitalizado debe ser con una de las 2 siguientes pautas. En el paciente crítico con hiperglucemia severa se recomienda la perfusión endovenosa de insulina. Cuando no haya una situación crítica se puede utilizar la pauta denominada bolus/basal más correctora. A los pacientes que mantienen una secreción endógena de insulina adecuada, que tienen una hiperglucemia muy discreta y que en su domicilio se controlan con dieta, probablemente a estos pacientes sólo hay que administrarles insulina si superan una determinada glucemia; esto se denomina "pauta correctora" (corrige exclusivamente las situaciones de hiperglucemia). Podemos utilizar una pauta de insulina basal más correctora en situaciones en las que el paciente no va a comer y, por tanto, no requiere insulina para cubrir las comidas o bien porque tiene una alimentación continua las 24 horas y, por tanto, los requerimientos de insulina van a ser idénticos las 24 horas. Y la pauta completa sería emplear una insulina basal, antes de cada comida un componente de insulina prandial para la comida y después la pauta correctora con insulina rápida (Figura 2).

Las pautas de insulina bolus/basal son las que actualmente permiten un control más adecuado y con menos riesgos en la hospitalización. El componente basal de insulina hay que administrarlo siempre, coma o no coma el paciente. El componente prandial de insulina se administra solamente si el paciente toma alimentos, si no toma alimentos no se pondrá, si toma la mitad de la comida se pondrá la mitad de la pauta de insulina y si tenemos dudas acerca de si el paciente va a comer lo administraremos después de la ingesta. Los datos que tenemos hasta el momento no nos demuestran que la pauta de insulina bolus/basal permita un mejor control que 2 dosis de insulina NPH. Habitualmente se elige la pauta de insulina bolus/basal para la hospitalización porque da cierta flexibilidad (Figura 3).

Sobre cómo calcular la dosis que hay que administrar, diremos que si el paciente utiliza insulina habitualmente, aplicaremos la dosis que utiliza a diario. Si el paciente no utiliza insulina debemos basarnos, para hacer el cálculo, en el peso del paciente y en la glucemia. Si el paciente estaba siendo tratado previamente con dieta sola y la glucemia es  $< 150$  mg/dl debemos emplear pautas correctoras. Si la glucemia al ingreso es  $> 150$  mg/dl: administraremos  $0,3$  UI/Kg si la glucemia está entre  $150-200$  mg/dl ó  $0,4$  UI/Kg si la glucemia es  $> 200$  mg/dl. Si el paciente estaba siendo tratado previamente con dieta y antidiabéticos ora-

## EL PACIENTE CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA: PECULIARIDADES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

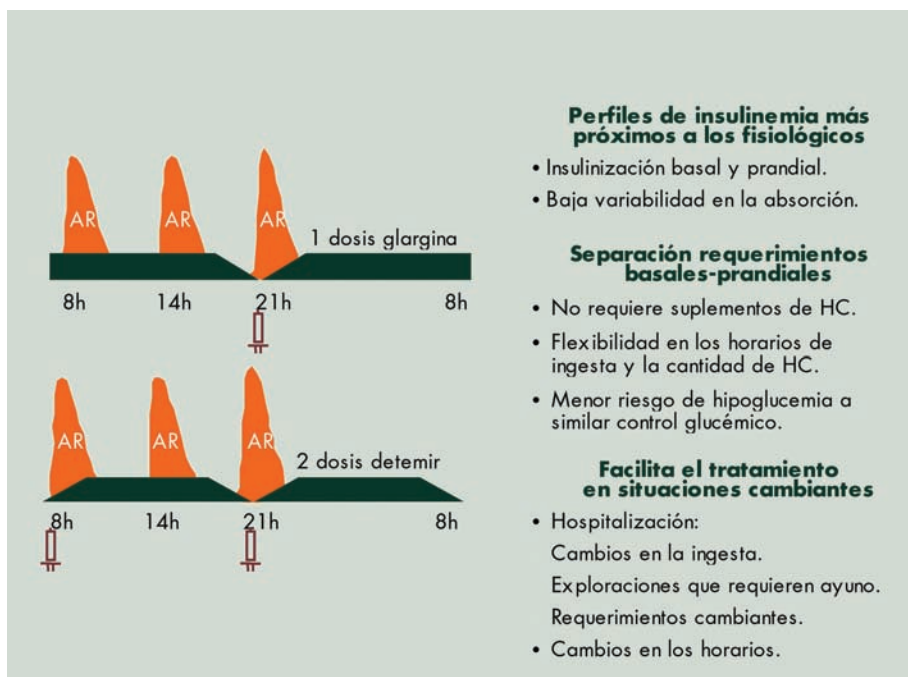
Pauta	Cuándo utilizar	Ejemplo
Correctora sola	Hiper glucemia intermitente moderada (<150 mg/dl)	Aspart/gulisina/lispro
Basal + correctora	Paciente que no toma alimentos v.o.	Glargina/levemir/ NPH/NPL + AR
Basal + prandial + correctora	Paciente estable que toma alimentos v.o.	Glargina/levemir/ NPH/NPL + AR
Perfusión e.v. continua	Paciente crítico/hiper glucemia severa	Insulina regular e.v.

Fig. 2. ¿Qué pauta utilizar?

les se deben suprimir los agentes orales. Además, si la glucemia es < 150 mg/dl emplearemos una pauta de corrección o una pauta de insulina programada (pacientes con 2 ó más antidiabéticos orales y/o estrés importante o ingreso prolongado). Si la glucemia al ingreso es > 150 mg/dl: administraremos 0,4 UI/Kg si la glucemia está entre 150-200 mg/dl. Si la glucemia es > 200 mg/dl administraremos 0,5 UI/Kg.

La causa más frecuente de bajada de los requerimientos de insulina durante la hospitalización es el desarrollo de insuficiencia renal, frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca. Otras situaciones en las que puede ser necesario el ajuste de la pauta de insulina durante la hospitalización porque se modifican los requerimientos son el empleo de corticoides, el uso de nutrición parenteral y la fiebre, entre otros.

Cuando el paciente se va de alta del hospital a su domicilio, para saber el tratamiento que le vamos a prescribir para controlar su glucemia tenemos que saber qué tratamiento seguía antes del ingreso hospitalario y el grado de control de sus glucemias previo al ingreso. Si la hemoglobina glicosilada es < 7,5% mantendremos su tratamiento previo. Si la hemoglobina glicosilada es > 8% debemos ajustar el tratamiento previo y/o añadir la siguiente medida terapéutica.



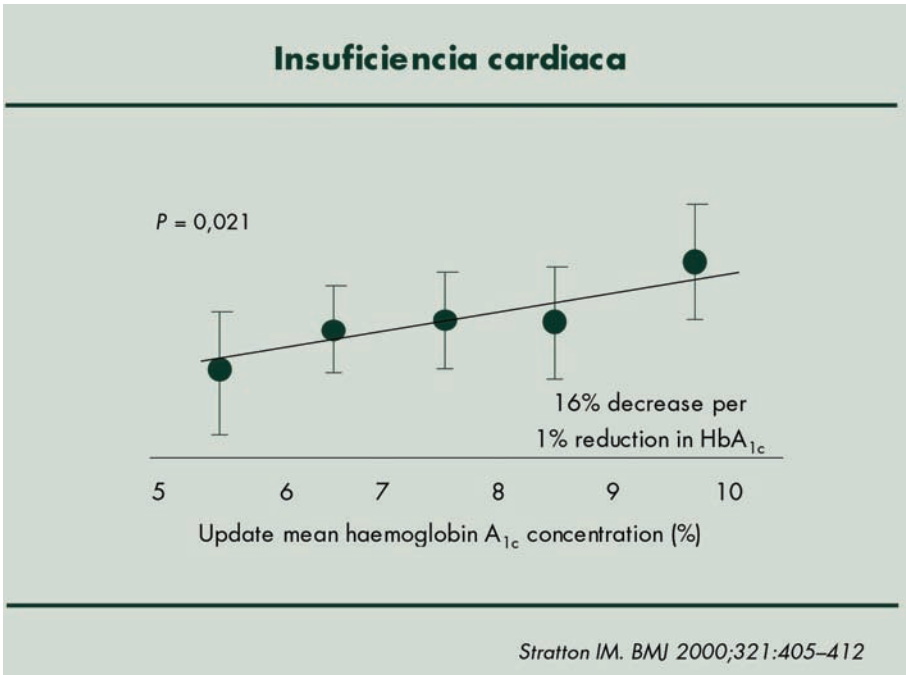
**Fig. 3.** Insulina basal/bolus.

Cuando un paciente ingresa en el hospital y se va de alta puede que la situación causante de la hiperglucemia persista y, por tanto, posiblemente tengamos que hacer una pauta puente hasta que se resuelva la situación. Si existen contraindicaciones, previas o nuevas, para usar los fármacos que utiliza habitualmente habrá que tenerlo en cuenta y modificar el tratamiento previo.

En el estudio UKPD se observó que la incidencia de insuficiencia cardíaca aumentaba a medida que se incrementaba el valor de hemoglobina glicosilada (Figura 4).

Recientemente se ha publicado en JACC un estudio en el cual se analiza la proporción de pacientes que fallecieron según el valor de la hemoglobina glicosilada, obteniéndose una curva en U. En pacientes con insuficiencia cardíaca, lo óptimo sería mantener una cifra de hemoglobina glicosilada en torno a 7-7,8%. También se evidenció que la proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados aumentaba a medida que se incrementaba la cifra de hemoglobina glicosilada (Figura 5).

En los pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o con una duración de la diabetes superior a 15 años, la cifra objetivo de hemoglobina glicosi-

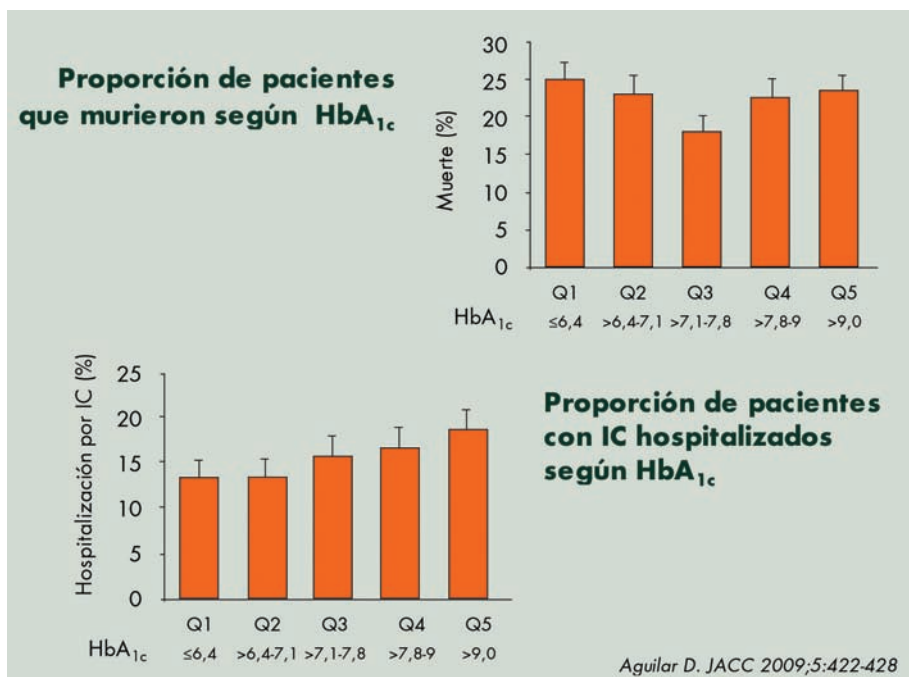


**Fig. 4.** Estudio UKPDS. Riesgo relativo de insuficiencia cardiaca en función de la hemoglobina glicosilada.

lada que hay que alcanzar debe ser 7-7,5%. En pacientes seleccionados el objetivo debe ser alcanzar una hemoglobina glicosilada < 7% (mejor pronóstico y bajo riesgo de hipoglucemias).

En la mayoría de los algoritmos el primer fármaco recomendado para el tratamiento de la hiperglucemia es la metformina. Cuando con este único fármaco más las medidas higiénico-dietéticas no es suficiente hay que elegir un segundo fármaco, siendo el de elección, según las recomendaciones, las sulfonilureas.

En el paciente con insuficiencia cardiaca la metformina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. El paciente con insuficiencia cardiaca frecuentemente tiene disfunción renal y la combinación insuficiencia renal-insuficiencia cardiaca (hipoxia) es la situación más grave. Las glitazonas aumentan el edema y producen un deterioro de la insuficiencia cardiaca. No aumenta la mortalidad, en los estudios que disponemos, pero sí las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. En la ficha técnica se indica que su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca y/o se debe tener precaución. Por otro lado, disponemos de otra



**Fig. 5.** Relación de la hemoglobina glicosilada con la mortalidad y las hospitalizaciones en pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca.

serie de fármacos como las sulfonilureas, las glinidas, la insulina y los inhibidores de la alfa-glucosidasa, los cuales no están contraindicados en la actualidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. En EE.UU., en lugar de reducir el consumo de metformina y/o glitazonas en pacientes con insuficiencia cardiaca, su consumo se ha visto incrementado. En el año 2005 se publicó un estudio observacional en el que se vio que cuando se combinan metformina y una glitazona el pronóstico mejora (Figura 6).

Un estudio publicado en 2005 observó que los pacientes diabéticos y con insuficiencia cardiaca tratados con metformina tienen menor mortalidad que los tratados con cualquier otro grupo farmacológico. Las limitaciones de este estudio son que no se valoró la función renal y probablemente exista un sesgo, ya que se trataron con metformina los pacientes con insuficiencia cardiaca leve por las contraindicaciones que existen en la ficha técnica.

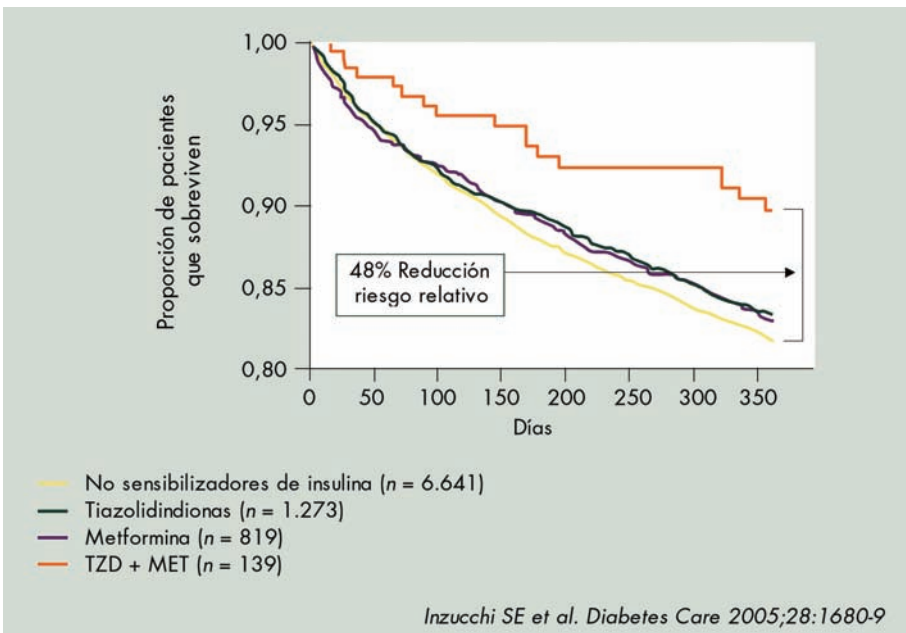
La prevalencia de acidosis láctica asociada al uso de metformina es de aproximadamente 1 caso/30.000 pacientes/año. Un metanálisis de 194 estudios en el que

## EL PACIENTE CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA: PECULIARIDADES PRONÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

se incluyeron 36.893 pacientes/año en tratamiento con metformina observó que no había un incremento en el riesgo de acidosis láctica. Además, un 20-30% de los pacientes tratados con metformina tienen contraindicación para su uso y no desarrollan acidosis láctica. Las recomendaciones son que los pacientes con insuficiencia cardiaca en situación aguda debe retirarse la metformina. Si la situación es estable pero existen múltiples contraindicaciones se debe evitar el uso de metformina. Si la situación es estable, el paciente tiene insuficiencia cardiaca y no existen contraindicaciones para el empleo de metformina ésta debe evitarse en clases funcionales III y IV de la NYHA y en otras situaciones debemos valorar alternativas y educar al paciente.

Las glitazonas no están recomendadas en insuficiencia cardiaca clase III-IV. Si se utiliza debería limitarse sólo a pacientes estables y bien compensados, en dosis bajas, sin insulina y con una monitorización estrecha. Se deben retirar si existe un deterioro de la situación cardiaca. Si se deteriora la función renal no hay problema en utilizar las sulfonilureas.

Por último, existen fármacos nuevos, como los que actúan a nivel de GLP-1, cuyos resultados en animales son prometedores, incluso serían protectores a nivel del miocardio.



**Fig. 6.** Mortalidad con terapia combinada.