



## Ventana a otras especialidades

## Control de la diabetes en pacientes coronarios: ¿Hasta qué objetivo y con qué fármacos? ¿Cuándo es necesaria la evaluación endocrinológica?



### Diabetes control in patients with coronary heart disease: Which goal and which drugs to be used? When is endocrinologist assessment needed?

Araceli Muñoz-Garach<sup>a</sup>, Isabel Mancha-Doblas<sup>a</sup> y José Carlos Fernández-García<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn CB06/003), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2014

Aceptado el 31 de marzo de 2014

On-line el 2 de junio de 2014

#### La diabetes en el paciente coronario

La diabetes mellitus, enfermedad crónica caracterizada por hiperglucemia, se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública del siglo XXI. Su prevalencia alcanza cifras alarmantes, afectando a cerca de 382 millones de personas alrededor del mundo. Las perspectivas futuras, además, son realmente desalentadoras, ya que se estima que para el año 2035 el número de personas con diabetes mellitus aumentará hasta los 592 millones.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aglutina el 90-95% de los diagnósticos de diabetes mellitus. La hiperglucemia crónica de la DM2, incluso en ausencia de síntomas, conlleva lesiones en múltiples tejidos, siendo especialmente sensibles los pequeños vasos de la retina, los riñones y los nervios periféricos. En prácticamente todas las sociedades desarrolladas, la

diabetes se ha convertido en una de las principales causas de ceguera, amputaciones y enfermedad renal terminal. La diabetes es responsable de alrededor de 1 millón de amputaciones cada año, es la 1.<sup>a</sup> causa de fallo renal en países desarrollados y la 1.<sup>a</sup> causa de ceguera en adultos en edad laboral en los países desarrollados.

Sin embargo, la principal causa de la enorme carga sanitaria de la DM2 es la enfermedad cardiovascular (ECV). La DM2 asocia un importante riesgo de la ECV, confiriendo un aumento de mortalidad cardiovascular 2-4 veces superior respecto a población no diabética. El 70-80% de las personas con DM2 mueren por ECV, siendo esta la principal responsable de la discapacidad, disminución de esperanza de vida y costes económicos relacionados con la DM2<sup>1</sup>.

El aumento de la ECV en la población diabética se debe tanto a factores propios de la DM2 (hiperglucemia y glicosilación de proteínas), como a su asociación con otros factores

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josecarlosfdezgarcia@hotmail.com](mailto:josecarlosfdezgarcia@hotmail.com) (J.C. Fernández-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2014.03.004>

1889-898X/© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

de riesgo (habitualmente poco controlados) como hipertensión arterial, dislipemia diabética y obesidad. Esta agregación de factores de riesgo se traduce en que el paciente con diabetes sufre lesiones ateroscleróticas de desarrollo más rápido y precoz, afectación más generalizada y grave, mayor frecuencia de placas inestables y, sin embargo, menor expresividad clínica, aumentando el conjunto la morbimortalidad asociada.

En prevención primaria (pacientes diabéticos sin cardiopatía) se ha descrito una tasa de incidencia de infarto de miocardio (IAM) del 20% tras un seguimiento medio de 7 años, similar a la tasa del 18% de reinfarto que se encuentra en pacientes no diabéticos con IAM previo. Estos datos indican que el paciente diabético sin enfermedad macrovascular conocida tiene el mismo riesgo de IAM que el paciente no diabético que haya tenido previamente un IAM, lo cual ha llevado a considerar a la diabetes como un equivalente de riesgo coronario.

En prevención secundaria (pacientes diabéticos con cardiopatía) la tasa de incidencia de IAM es significativamente superior, alcanzando hasta el 45% en el mismo periodo de seguimiento. Adicionalmente, las tasas de ictus, insuficiencia cardíaca y mortalidad son también más elevadas en el paciente diabético.

Todos estos datos no hacen más que resaltar la extraordinaria influencia que ejerce la DM2 en el paciente coronario, cuya presencia aumenta de forma muy significativa la morbimortalidad asociada. Reducir el riesgo cardiovascular del paciente con DM2 (tenga o no cardiopatía previa), se convierte pues, en uno de los principales objetivos en el manejo del paciente con DM2<sup>2,3</sup>.

### **¿Reduce la aparición de enfermedad cardiovascular el tratamiento glucémico intensivo en el paciente coronario?**

Diversos estudios observacionales han señalado la estrecha relación entre hiperglucemia y aparición de la ECV, incluso en sujetos con prediabetes (glucemia basal alterada/intolerancia a la glucosa) y/o síndrome metabólico. Así, por cada punto que se reduce la hemoglobina glicosilada (HbA1c), marcador de control metabólico en diabetes, se produce un 21% menos de muertes relacionadas con la diabetes, una disminución del 14% en las tasas de infarto de miocardio y una reducción del 37% en aparición de complicaciones microvasculares.

Sin embargo, hasta hace poco ningún ensayo clínico había evaluado la relación entre control glucémico intensivo y mortalidad cardiovascular. Esta situación ha sido resuelta tras la publicación, prácticamente simultánea, de 3 ambiciosos ensayos clínicos aleatorizados, el estudio ACCORD, el estudio ADVANCE y el estudio VADT, diseñados específicamente para poder responder la siguiente cuestión: ¿Es el control glucémico intensivo, en comparación con el control metabólico estándar, capaz de reducir la ECV en el paciente con DM2 de larga evolución y con alto porcentaje de complicaciones cardiovasculares?

En contraposición a los hallazgos en estudios observacionales, los resultados principales de estos estudios mostraron que el control metabólico intensivo no se relacionaba con una menor aparición de eventos cardiovasculares.

Es más, en el estudio ACCORD la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo fue significativamente mayor, por lo que se interrumpió el estudio de forma prematura (tabla 1).

Lógicamente, estos resultados no esperados (y en cierta manera decepcionantes) han motivado múltiples análisis posteriores, buscando la razón del aumento de la ECV en estos pacientes. Las conclusiones más aceptadas en el momento actual posicionan al agresivo enfoque terapéutico como el principal responsable del aumento de mortalidad, por el notable aumento de peso y la elevada tasa de hipoglucemias que produjo.

Sin embargo, no todas son malas noticias con respecto al control metabólico intensivo, ya que el análisis postintervención del estudio UKPDS, sí ha demostrado que el control glucémico intensivo, en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, reduce la aparición de episodios cardiovasculares mayores a los 10 años de la intervención inicial, aunque los niveles de HbA1c fuesen similares al año de finalizar el estudio<sup>4</sup>.

### **Objetivos de tratamiento en el paciente con diabetes mellitus tipo 2**

El paradigma del tratamiento de la DM2 en los últimos años se ha modificado de forma sustancial gracias a los resultados de los estudios previamente reseñados. Así, en el momento actual se remarca el beneficioso efecto sobre mortalidad cardiovascular de mantener un estricto control glucémico desde las fases más tempranas de la DM2 y, sin embargo, se desaconseja el control metabólico intensivo en sujetos con un mal control glucémico crónico y larga evolución de la DM2, especialmente si existe ECV establecida. En cuanto a la elección de determinados fármacos, se prioriza en la DM2 el uso de aquellos agentes terapéuticos que no induzcan aumento de peso y que además no aumenten las hipoglucemias, factores ambos asociados al aumento del riesgo cardiovascular.

En esta línea, las últimas recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA) proponen diferentes objetivos de tratamiento según el perfil del paciente. En población general se recomienda disminuir la HbA1c a niveles por debajo del 7% o alrededor del 7%, ya que estos objetivos de tratamiento han demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes y, si se implementan precozmente tras el diagnóstico de diabetes, están asociadas con una reducción a largo plazo de la ECV. En pacientes con corta duración de la diabetes, larga esperanza de vida y ausencia de ECV significativa, se podría evidenciar unos niveles de HbA1c aún más estrictos (aproximadamente el 6,5%) siempre y cuando no conlleve un aumento de hipoglucemias y otros efectos secundarios. Por último, los objetivos de la HbA1c menos estrictos (cerca del 8%) podrían ser apropiados para pacientes con hipoglucemia severa, esperanza de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas o comorbilidad importante, y en aquellas personas con diabetes de larga duración donde sea complicado alcanzar los objetivos generales de la HbA1c, a pesar de haber realizado una adecuada educación diabetológica, implementar el autocontrol glucémico y pautar dosis correctas de los distintos agentes hipoglucemiantes<sup>1</sup>.

**Tabla 1 – Comparativa de los principales ensayos clínicos en DM2 que evalúan la enfermedad cardiovascular**

Estudios	Tratamiento empleado	Duración de la DM2 (años)	HbA1c inicial (%)	HbA1c final (%)	RR ECV	RR Mortalidad	Cambios en peso (kg)	Hipoglucemias (%)
ACCORD								
Intensivo	Metformina, inhibidores $\alpha$ -glucosidasa, glitazonas, insulina, secretagogos, incretinmiméticos	10	8,1	6,4	0,90 (0,78-1,04)	1,22 (1,01-1,46)	+3,5	10,5
Convencional	(similar en los 2 grupos)	10	8,1	7,5	1	1	+0,4	3,5
ADVANCE								
Intensivo	Glicazida 30-120 mg (interrumpir cualquier otra sulfonilurea), metformina, glitazonas, insulina, acarbosa	7,9	7,48	6,49	0,94 (0,84-1,06)	0,93 (0,83-1,06)	-0,1	2,7
Convencional	Sulfonilurea, metformina, glitazonas, insulina, acarbosa	8,0	7,48	7,24	1	1	-1,0	1,5
VADT								
Intensivo	Metformina, rosiglitazona, glimepirida, insulina	11,5	9,0	6,9	0,88 (0,74-1,05)	1,07 (0,81-1,42)	+8,2	21,2
Convencional	(similar en los 2 grupos)	11,5	9,1	8,4	1	1	+4,1	9,9

ECV: enfermedad cardiovascular; RR: riesgo relativo.

**Tabla 2 – Perfil de los distintos antidiabéticos disponibles en España**

	Descenso HbA1c (%)	Hipoglucemias	Peso	Reducción presión arterial (mmHg)	Síntomas gastrointestinales	Reducción ECV
Metformina	1,5-2	Neutral	Pequeña pérdida/neutral	2-4 sistólica/2-3 diastólica	Moderados	Sí
Sulfonilureas-glinidas	1,5-2	Moderada-severo/medio	Ganancia	Sin cambios	Neutral	No
Pioglitazona	1-1,5	Neutral	Ganancia	4-5 sistólica/2-4 diastólica	Neutral	No
i-DPP4	0,5-0,9	Neutral	Neutral	2-4 sistólica/1-2 diastólica	Neutral	No
Ar-GLP-1	0,5-1,5	Neutral	Pérdida	5-6 sistólica/2-3 diastólica	Moderados	No
Inhibidores de SGLT-2	0,5-0,9	Neutral	Pérdida	2-6 sistólica/1-2 diastólica	Moderado	No
Insulina	1,5-2,5	Neutral	Ganancia	Sin cambios	Neutral	No

Ar-GLP-1: agonistas del receptor de *glucagon-like peptide-1*; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; i-DPP4: inhibidores de dipeptidil peptidasa 4; SGLT-2: *sodium-glucose cotransporter 2*.

### ¿Qué fármacos utilizar en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía?

En primer lugar, antes de hablar de terapia farmacológica, en el paciente con DM2 y cardiopatía habría que hacer especial hincapié en la adopción de un estilo de vida saludable, donde el ejercicio físico realizado de forma habitual fuese un componente integral del tratamiento, perder peso en el caso de existir sobrepeso-obesidad y evitar el consumo tabáquico. La dieta de elección debería ser la mediterránea, ya que ha demostrado reducir la presión arterial, mejorar la dislipemia, se acompaña de mayor longevidad y produce menor mortalidad cardiovascular.

Salvo contraindicaciones expresas (intolerancia, insuficiencia renal o hepática), la metformina debería ser el fármaco de primera elección en el paciente con DM2 y cardiopatía, ya que adicionalmente a sus atractivas características clínicas (reducciones significativas de HbA1c, efecto neutro sobre peso e hipoglucemias, reducción de las cifras de presión arterial, triglicéridos, colesterol total y LDL) hasta el momento es la única medicación hipoglucemiante que ha demostrado de forma consistente disminuir la mortalidad cardiovascular (un 39% en el estudio UKPDS).

Como segunda elección de tratamiento, se nos ofrecen diversas opciones; sulfonilureas, glinidas, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasas, pioglitazona, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (i-DPP4), agonistas del receptor de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) (Ar-GLP-1), inhibidores de *sodium-glucose cotransporter 2* (SGLT-2) e insulina. En la [tabla 2](#) mostramos las principales características de cada uno de ellos.

En la mayoría de las guías clínicas de diabetes no se dan indicaciones concretas sobre cuál de estos fármacos debería ser utilizado como segundo escalón tras metformina, ofreciendo en su lugar amplia libertad en la elección del segundo agente y recomendando valorar tanto el fármaco elegido como el paciente que lo va a recibir. Así, factores como eficacia, coste, potenciales efectos secundarios, efectos en el peso, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia y

preferencia del paciente deberían ser sopesados profundamente, y prescribir combinaciones de fármacos con mecanismos de acción complementarios y efectos sinérgicos, para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios.

En la elección del segundo fármaco, debemos tener muy en cuenta que el paciente con DM2 habitualmente presenta otros factores de riesgo vascular asociados; el 80% de las personas con DM2 tienen sobrepeso u obesidad, el 75% presentan hipertensión arterial y la inmensa mayoría presentan un perfil lipídico aterogénico. Dado que esta agregación de factores de riesgo es lo que realmente ensombrece y complica el pronóstico del paciente con DM2, cuando pensemos en añadir un fármaco al paciente con DM2 inadecuadamente controlado con metformina, habría que buscar agentes que tuviesen efectos positivos sobre estas frecuentes comorbilidades.

De esta forma, aquellos fármacos que adicionalmente a su eficacia hipoglucemiante y escaso riesgo de hipoglucemia, reduzcan el peso, mejoren el desfavorable perfil lipídico y aumenten el control de la presión arterial, serían fármacos de elección prioritaria en el paciente coronario. Estas características las cumplen fundamentalmente los Ar-GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2, y en menor medida los i-DPP4, convirtiéndose en atractivas opciones de tratamiento para el paciente con DM2 y cardiopatía.

Por último, no debemos olvidar que, aunque estos fármacos sean *a priori* atrayentes agentes en el paciente diabético, es necesario esperar a los resultados de los ensayos clínicos que evalúan la relación de estos fármacos con la ECV para poder afirmar si alguno de estos fármacos tiene acción cardioprotectora<sup>5</sup>.

### ¿Cuándo es necesaria la evaluación endocrinológica del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía?

El paciente cardiopata con DM2 requiere un abordaje integral e intensivo de todos los factores de riesgo cardiovascular que habitualmente presenta, siendo la DM2 uno de los de mayor

relevancia por su complejidad y la dificultad en la consecución de objetivos óptimos. Por otra parte, el tratamiento de la DM2 se ha convertido en una tarea cada día más compleja, dado el enorme arsenal terapéutico del que disponemos actualmente.

El endocrinólogo posee un amplio conocimiento de las terapias farmacológicas clásicas y de nuevo cuño, conoce cuáles son las mejores pautas de tratamiento combinado para el paciente diabético cardiópata, y además puede ofrecer la educación diabetológica programada y estructurada como pilar fundamental para la optimización del control metabólico. En concreto, el área de endocrinología suele disponer de profesionales específicamente cualificados para el manejo de pacientes con diabetes (enfermería, nutricionistas), pudiéndose realizar un repaso global de ciertos conceptos básicos como tratamiento de hipoglucemias, hiperglucemias, situaciones de ayuno, enfermedad o deporte.

Aunque desde nuestro punto de vista, la evaluación formal por parte de un endocrinólogo del paciente con DM2 y cardiopatía siempre puede considerarse provechosa, en especial, el paciente que más se beneficiaría de la derivación a endocrinología será aquel con un control metabólico inadecuado o que presente importantes efectos secundarios derivados del tratamiento (hipoglucemias frecuentes, aumento de peso, hiperglucemias inexplicadas...), especialmente cuando la DM2 tenga una corta evolución. Finalmente, a pesar de que no serían candidatos a intensificación glucémica aquellos pacientes diabéticos con complicaciones crónicas establecidas, cardiopatía evolucionada o expectativa de vida limitada, la valoración endocrinológica en estos casos puede ser útil dada la complejidad en el manejo de la diabetes en este tipo de pacientes.

---

## Financiación

José Carlos Fernández-García es receptor de un contrato «Río Hortega», del Instituto de Salud Carlos III de Madrid (CM12/00059).

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;Suppl 1:S5-13.
2. Sheikh-Ali M, Raheja P, Borja-Hart N. Medical management and strategies to prevent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2013;125:17-33.
3. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:220-6.
4. Giorgino F, Leonardini A, Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: Now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281:36-50.
5. Szuszkiewicz-García MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Risk factors and medical therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:25-40.