



Preguntas y respuestas

Impacto de la diabetes en la cardiopatía isquémica estable: ¿podemos modularlo?



Impact of diabetes on stable coronary artery disease: Can we modulate it?

José Rozado^a, Alberto Alperi^a y Jesús M. de la Hera^{a,b,*}

^a Área del Corazón, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de enero de 2018

Aceptado el 13 de febrero de 2018

On-line el 17 de marzo de 2018

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es uno de los principales factores de riesgo que influye en la génesis de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y cuando ambas circunstancias se dan conjuntamente se multiplica la morbimortalidad cardiovascular. En el reciente estudio FOURIER (evolocumab vs. placebo), los pacientes diabéticos con ECV, a pesar de una óptima prevención secundaria, todavía siguen presentando una mayor tasa de eventos en el seguimiento. El combinado primario (muerte cardiovascular, infarto, ictus, angina inestable o revascularización coronaria) en un seguimiento de 3 años alcanzó el 17,1% de los diabéticos vs. el 13% de los no diabéticos. Esto supone un 26% más de riesgo relativo y, en el combinado duro de muerte, infarto e ictus, el riesgo relativo resultó todavía un 40% mayor¹. La observación de ambas curvas nos muestra como la diferencia de eventos va aumentando

con el tiempo y nos confirma lo que se ha observado desde hace algunos años: el resultado a corto plazo tras un síndrome coronario agudo es muy similar en diabéticos y no diabéticos, pero muy diferente en el medio-largo plazo. En las siguientes líneas desarrollaremos las posibles estrategias para modular ese diferente riesgo cardiovascular: ¿Diagnóstico precoz de diabetes? ¿Prevención secundaria y manejo diferenciado? ¿Farmacoterapia hipoglucemiante específica?

Diagnóstico de diabetes ¿debe buscarse activamente en el paciente coronario?

La DM de tipo 2 es una entidad en crecimiento, muy relacionada con el estilo de vida occidental. Su prevalencia se ha duplicado en los últimos 30 años, ha alcanzado cifras estimadas del 10-20% entre los adultos europeos², y se prevé que en las próximas décadas estas cifras se dupliquen de nuevo³. Pero aún más preocupante es que la mitad de estos pacientes diabéticos desconocerán su diagnóstico³. La distribución en la población de esta enfermedad no es homogénea sino que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesusdelahera@gmail.com (J.M. de la Hera).

<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2018.02.001>

1889-898X/© 2018 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 – Diagnósticos de diabetes mellitus y prediabetes

Diagnósticos:	Standards of care diabetes ADA 2018 ³ :
Diabetes mellitus	GPA ^a \geq 126 mg/dl ^b <ul style="list-style-type: none"> o TSOG (75g): glucemia a 2 h \geq 200 mg/dl^b o HbA1c \geq 6,5%^b o
Prediabetes	Si síntomas clásicos de hiperglucemia con una única determinación de GP \geq 200 mg/dl GPA ^a 100-125 mg/dl \rightarrow glucemia basal alterada <ul style="list-style-type: none"> o TSOG (75 g): glucemia a 2 h 140-199 mg/dl \rightarrow intolerancia a los hidratos de carbono o HbA1c 5,7-6,4%

ADA: Asociación Americana de Diabetes; GPA: glucemia plasmática en ayunas; HbA1c: glicohemoglobina; TSO: test de sobrecarga oral de glucosa.

^a La GPA requiere de ayunas de al menos 8 h.
^b Necesarias 2 determinaciones para establecer el diagnóstico.

en función de la edad, los factores de riesgo cardiovasculares y las comorbilidades la prevalencia es dispar. Los pacientes con enfermedad coronaria presentan cifras de prevalencia en nuestro medio más elevadas con DM conocida (29%), DM no conocida (16%), prediabetes (25%) y tan solo un 30% de normoglucémicos².

Respecto al diagnóstico de DM tipo 2, las diferentes sociedades científicas coinciden en que para el diagnóstico (en ausencia de signos cardinales de DM) son necesarias 2 determinaciones en rango de DM, las cuales pueden ser obtenidas a través de diferentes pruebas (glucemia plasmática en ayunas [GPA], glicohemoglobina [HbA1c], test de sobrecarga oral de glucosa [TSOG]) (tabla 1). Respecto a cuál utilizar, se considera que no existe una prueba superior a otra, si bien es necesario conocer que cada una no detecta DM en los mismos pacientes^{3,4}.

En el paciente con ECV, la GPA y la HbA1c son 2 pruebas fácilmente disponibles, nadie duda en la actualidad de que estos pacientes requieren de una analítica anual para el estudio de su función renal y lipídica, y nosotros somos partidarios de que en ese mismo estudio deberían solicitarse la GPA y la HbA1c de forma sistemática en todos nuestros pacientes, al menos, como cribado inicial y, si fueran normales, cada 3 años (como recomiendan las guías con indicación IA^{3,4}). Respecto a una búsqueda más pormenorizada con TSO, si bien su uso permitiría el diagnóstico de un mayor número de pacientes, es cierto que su menor disponibilidad, su variabilidad y su interpretación a veces compleja en valores limítrofes o con discrepancia con la GPA y HbA1c hacen que recomendemos su uso para pacientes seleccionados en los que la GPA y HbA1c no son concluyentes (indicación IA³) o que presenten una alta probabilidad pretest de DM. Esto nos permite confirmar el diagnóstico y, por tanto, iniciar las medidas terapéuticas oportunas.

El hecho de que la prevalencia de DM sea mayor en el subgrupo de enfermedad coronaria, su valor pronóstico y la alta disponibilidad de los test diagnósticos en la práctica clínica

habitual abren la controversia de si el cardiólogo debe realizar una búsqueda activa o no de DM en nuestros pacientes. Hasta hace unos años se podía discutir si, con los tratamientos disponibles, un nuevo diagnóstico de DM en un paciente con ECV (y, por tanto, el inicio de medidas terapéuticas al respecto) cambiaría o no el pronóstico a largo plazo. Pero hoy en día, tras los datos de los estudios EMPAREG (empaglifozina), LEADER (liraglutide), SUSTAIN-6 (semaglutida) y CANVAS (canaglifozina), disponemos de fármacos antidiabéticos capaces de reducir los eventos cardiovasculares⁴, por lo que parece claro que un nuevo diagnóstico de DM puede ser beneficioso, ya que nos permitiría optimizar el tratamiento antidiabético de nuestros pacientes y reducir eventos e, incluso, la mortalidad cardiovascular. Además, es importante destacar que para el tratamiento cardiológico y las medidas de prevención secundaria la presencia de DM asociada al paciente con ECV presenta implicaciones y diferencias de manejo que se tratarán en los apartados siguientes. Por todo ello, consideramos que el cardiólogo debe jugar un papel en la búsqueda activa de DM en sus pacientes con ECV utilizando las pruebas básicas disponibles (GPA y HbA1c) e incluso otras más sensibles, como el TSO, en pacientes seleccionados.

Prevención secundaria y manejo del paciente diabético y coronario: ¿es diferente?

La relevancia de la búsqueda activa de DM en el paciente coronario radica en las decisiones clínicas que se pueden tomar en caso de establecerse dicho diagnóstico, buscando una potencial disminución del riesgo cardiovascular con base en el control de los diversos factores de riesgo. El manejo e intensidad en la actuación es diferente según el paciente sea o no diabético.

Con respecto al propio control glucémico, debe individualizarse el objetivo. Se ha observado como un control intensivo con cifras de HbA1c en torno al 6-7% disminuye significativamente las complicaciones microvasculares a medio plazo. Desde la perspectiva macrovascular, este beneficio no está tan claro y solo se consigue si se inicia el control glucémico intensivo en fases precoces de la enfermedad por el efecto de memoria metabólica. Recomendamos un objetivo más estricto (HbA1c < 7%) en los pacientes más jóvenes, con menos tiempo de evolución de DM y con escasa comorbilidad asociada, y un objetivo más laxo (HbA1c = 7-8%) en los pacientes más mayores, con comorbilidades o ECV importante asociada. En todo caso, siempre se deben evitar hipoglucemias, sobre todo si existe ECV acompañante de la DM³⁻⁵.

La presencia de hipertensión arterial concomitante multiplica por 4 el riesgo cardiovascular del paciente diabético. Un control adecuado con cifras objetivo de 140/85 mmHg ha demostrado disminuir significativamente la mortalidad total, por lo que es el recomendado de manera global en población diabética. Un objetivo más ambicioso de 130/80 mmHg se ha asociado a una disminución en la tasa de oligoalbuminuria, retinopatía e ictus, sin disminución significativa de la mortalidad y a costa de un aumento de efectos secundarios, como hipotensión. Así, deben individualizarse los objetivos buscando cifras más bajas en pacientes jóvenes y con diabetes de corta evolución⁵.

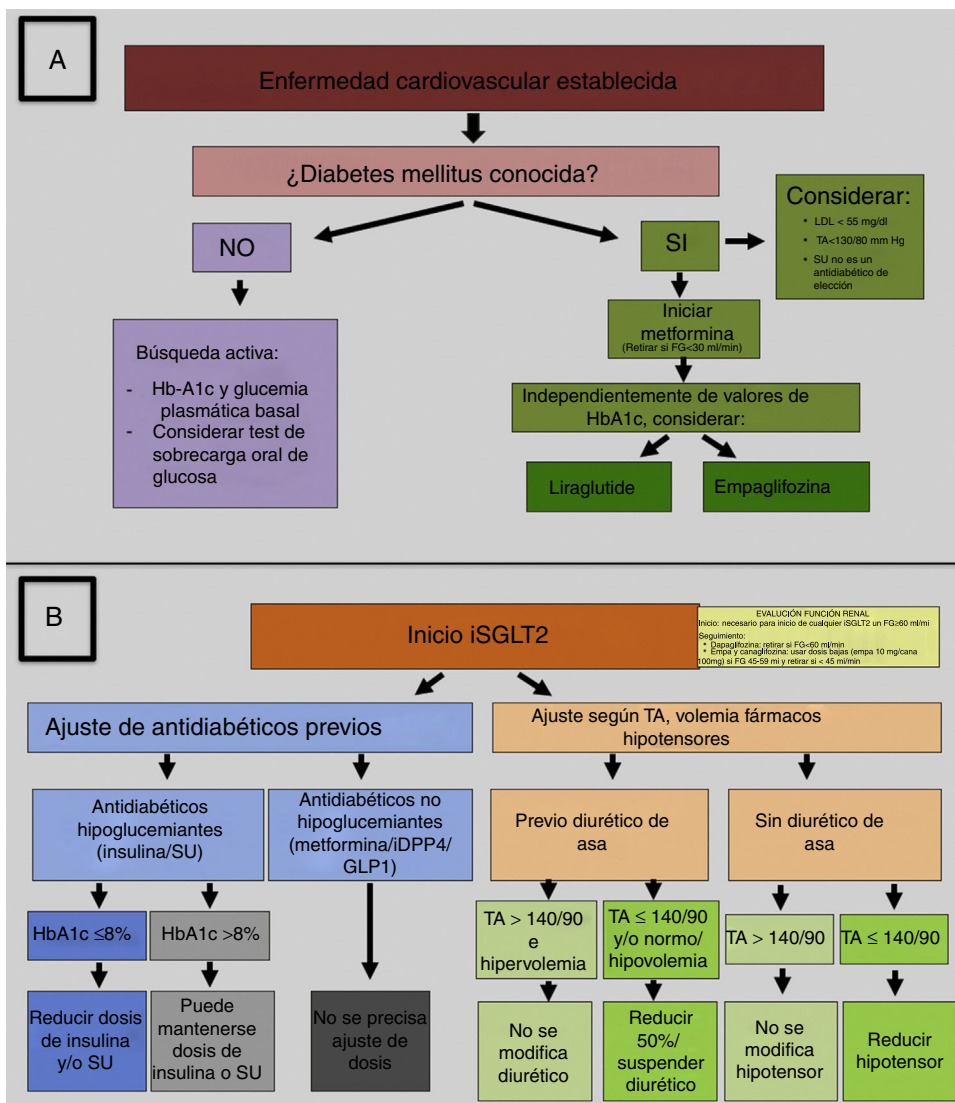


Figura 1 – FG: filtrado glomerular; GLP1: agonistas de GLP1; HbA1c: glicohemoglobina; iDPP4: inhibidores de DPP4; iSGLT2: inhibidores de SGLT2; LDL: colesterol-LDL; SU: sulfonilureas; TA: tensión arterial.

El colesterol aterogénico, representado principalmente por las partículas LDL-c, contribuye de forma importante al riesgo cardiovascular del paciente diabético, al predisponer, fundamentalmente, a complicaciones macrovasculares. Se ha objetivado una mayor disminución de eventos cardiovasculares a mayor descenso de las cifras de LDL-c en pacientes con ECV establecida. Este beneficio es global, tanto para pacientes con diabetes como sin ella. Aun así, en pacientes diabéticos se observa una mayor disminución del riesgo absoluto, debido a un riesgo cardiovascular basal más elevado. Datos recientes en el ensayo FOURIER muestran una mayor reducción del riesgo absoluto del objetivo primario en pacientes diabéticos (2,7%; IC 95%: 0,7-4,8) vs. no diabéticos (1,6%; IC 95%: 0,1-3,2), así como que el número necesario de tratamiento para evitar un evento fue menor en diabéticos (37; IC 95%: 21-137) vs. no diabéticos (62; IC 95%: 32-1-226)¹. Estos datos apoyan la búsqueda de objetivos ambiciosos de reducción de LDL-c en diabéticos con ECV. Así se desprende de las recomendaciones AACE-2017, que marcan un LDL-c objetivo aún menor para

este subgrupo de pacientes (LDL-c < 55 mg/dl) con respecto a las recomendaciones globales para no diabéticos con ECV establecida⁶.

En cuanto a la enfermedad coronaria, en los pacientes diabéticos empieza más frecuentemente como síndrome coronario sin elevación del segmento ST y existe una mayor proporción que presentan enfermedad coronaria multivaso. La indicación de revascularización coronaria no debe variar si el paciente presenta o no DM, pero la estrategia en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso más beneficiosa ha demostrado ser la quirúrgica, con menores tasas de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento, tanto en ensayos clínicos aleatorizados como en análisis en la vida real⁷.

Fármacos hipoglucemiantes en el paciente coronario ¿alguna estrategia específica?

Mediante el uso de fármacos hipoglucemiantes reducimos la enfermedad microvascular y la propia clínica derivada de la

hiperglucemia en sangre (síntomas cardinales), pero la reducción del riesgo cardiovascular en diabéticos mediante control glucémico solo se ha observado a muy largo plazo, e incluso un control intensivo puede ser deletéreo en pacientes con DM evolucionada⁴. En estos pacientes, el riesgo cardiovascular se ha venido reduciendo hasta ahora con control de lípidos y tensión arterial, pero recientemente han aparecido nuevas familias de hipoglucemiantes (inhibidores SGLT2 [iSGLT2] y agonistas GLP1) que también lo reducen. En pacientes con DM2 y ECV, los fármacos que han demostrado reducción del combinado de muerte cardiovascular, infarto e ictus han sido empaglifozina, liraglutide, semaglutide y canaglifozina⁴. El más impactante de todos por la precocidad y cuantía en la reducción de eventos ha sido empaglifozina. En el estudio EMPAREG, empaglifozina redujo un 38% la mortalidad cardiovascular y un 35% la hospitalización por insuficiencia cardíaca⁸. El mecanismo último por el cual estos fármacos reducen el riesgo cardiovascular todavía no está definido, pero se sabe que es independiente del control glucémico.

¿Existe un efecto de clase?

Es difícil responder a esta pregunta, pero actualmente no hay datos concluyentes para afirmar el efecto de clase en sentido estricto, dado que los resultados en los ensayos clínicos de los distintos fármacos de cada familia no han sido homogéneos. Dentro del grupo iSGLT2, dapaglifozina y ertuglifozina todavía no disponen de resultados de su estudio. Empaglifozina y canaglifozina mejoraron el combinado primario, pero empaglifozina en mayor cuantía y sin el riesgo de amputaciones de canaglifozina, y es por ello por lo que las recientes guías de ADA 2018 la colocan en un escalón superior⁴. En el grupo GLP1, solo liraglutide y semaglutide mejoran los eventos⁴, pero esta última todavía no está comercializada en España.

¿Cómo tratamos la diabetes de tipo 2 en enfermos cardiovasculares?

No pretende este manuscrito una revisión exhaustiva de este tema, pero sí se pueden marcar unas líneas generales (fig. 1A) ya reflejadas en guías^{3,4}:

El fármaco hipoglucemiante de inicio debe ser metformina, que se instaurará progresivamente para minimizar la aparición de intolerancia gastrointestinal.

Con independencia del nivel de HbA1c, se debe considerar la asociación de empaglifozina o liraglutide por su efecto intrínseco en la reducción de eventos cardiovasculares. La elección de uno u otro se individualizará, pero empaglifozina será más útil en paciente con riesgo o presencia de insuficiencia cardíaca y liraglutide en pacientes muy obesos o con peor control glucémico. Esta última es de administración subcutánea.

Deben evitarse hipoglucemias y, en este sentido, se recomienda no utilizar sulfonilureas y, si es necesaria insulina, priorizar las de liberación lenta.

Si se considera la asociación de fármacos del grupo iSGLT2 debe tenerse en cuenta que es posible que sea necesario ajustar el resto del tratamiento hipoglucemiante y la dosis de diuréticos de asa o hipotensores, si los hubiera. De momento, y según la ficha técnica, todos precisan de función renal normal para su introducción y deberá reducirse la dosis o suspenderla si se deteriora (fig. 1B).

Conclusiones

Los pacientes con ECV y DM todavía siguen presentando un peor pronóstico a medio plazo. La actitud de los cardiólogos ante esta situación debe ser proactiva, con una búsqueda de DM, una mayor intensidad en el control de los factores de riesgo cardiovascular y un mayor conocimiento de los fármacos hipoglucemiantes, ya que algunos de ellos pueden modular el curso de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sabatine MS, Leiter LA, Giugliano RP, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: A prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:941-50.
2. De la Hera J, Delgado E, Hernandez E, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009;30:2614-21.
3. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, 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.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41 Suppl 1:1-155.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.
6. Jellinger P, Handelsman Y, Rosenblit P, et al. CPG for managing dyslipidemia and prevention of CVD. *Endocr Pract.* 2017;23 Suppl 2:1-87.
7. Ramanathan K, Abel J, Park J, et al. Revascularization in diabetes with multivessel CAD and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2995-3006.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.