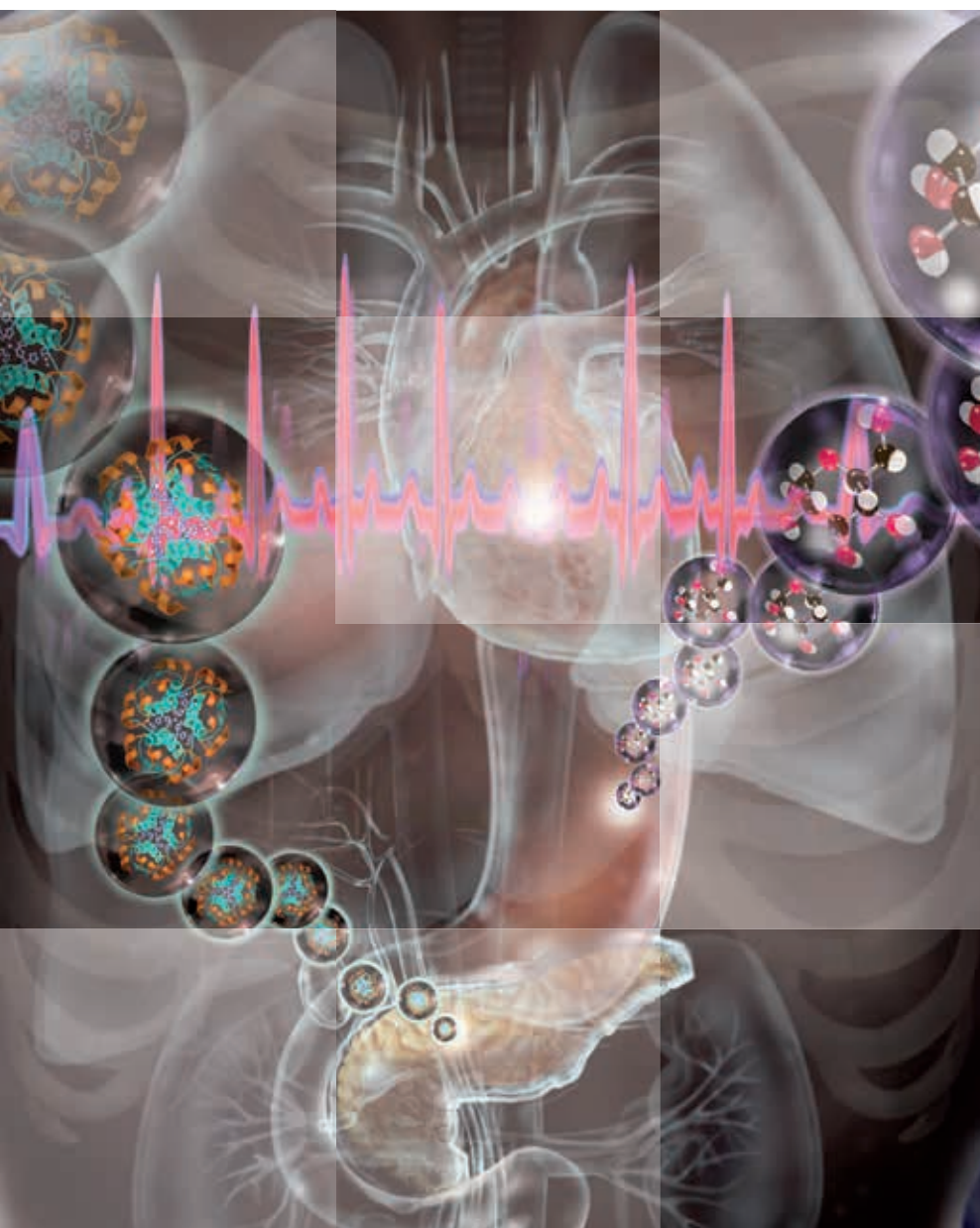


# S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O Diabetes práctica



## La diabetes que le interesa al cardiólogo (1)

**Coordinador:**  
José Manuel Millaruelo Trillo

**Autores:**  
Sara Artola Menéndez  
Vicente Bertomeu Martínez  
Pedro Conthe Gutiérrez  
Enrique Galve Basilio  
Francisco Javier García Soidán  
Juan Martínez Candela

# SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica



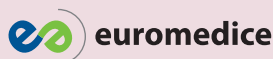
**Director:**  
José Manuel Millaruelo Trillo

**Secretario de redacción:**  
Josep Franch Nadal

**Comité editorial:**  
Sara Artola Menéndez  
Javier Díez Espino  
José Manuel Millaruelo Trillo

**Asesores:**  
Patxi Ezcurra Loiola  
José Luis Martín Manzano  
Manel Mata Cases  
Javier Mediavilla Bravo  
Jorge Navarro Pérez  
Mateu Seguí Díaz  
Rosario Serrano Martín

**Web redGDPS:**  
[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)



Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª  
08917 Badalona  
[euromedice@euromedice.net](mailto:euromedice@euromedice.net)  
[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

Depósito legal: B-21312-2010  
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2013: De los autores.

© Copyright de la edición 2013: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.  
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, en la portada observamos que la diabetes es una enfermedad cuyo sustrato fisiopatológico más importante es la resistencia a la insulina. En estadios avanzados aparece el fallo de la célula beta.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comuniquemos al e-mail [redaccion@redgdps.org](mailto:redaccion@redgdps.org).

## SUMARIO:

- |   |    |
|---|----|
| <b>La diabetes que interesa al cardiólogo</b><br>Sara Artola Menéndez, Enrique Galve Basilio  | 2  |
| <b>La glucemia, la enfermedad cardiovascular y su influencia sobre la estimación del riesgo cardiovascular</b><br>Juan Martínez Candela | 4  |
| <b>Algoritmos para el tratamiento de la hiperglucemia en el paciente con cardiopatía</b><br>Francisco Javier García Soidán              | 8  |
| <b>Diabetes e insuficiencia cardíaca</b><br>Pedro Conthe Gutiérrez, Vicente Bertomeu Martínez   | 11 |

# La diabetes que interesa al cardiólogo

Sara Artola Menéndez<sup>1</sup>, Enrique Galve Basilio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Coordinadora de la redGDPS. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid)

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

No debe extrañar que la diabetes mellitus (DM), y especialmente la DM tipo 2 (DM2), haya sido definida y considerada los últimos años como una enfermedad eminentemente cardiovascular (CV) en cuanto a su impacto<sup>1,2</sup>. La mayor parte de las muertes y complicaciones graves del paciente con DM2 se relacionan con enfermedad cardíaca<sup>3</sup>. Es bien conocido que los individuos con DM2 presentan un riesgo al menos entre dos y cuatro veces superior de padecer complicaciones CV en comparación con los individuos no diabéticos de similar edad<sup>1,2</sup>, y este impacto es aún más marcado en mujeres. Incluso desde los primeros estadios de la enfermedad arteriosclerótica o en los sujetos con alto riesgo de padecerla, y en especial en la cardiopatía hipertensiva, se puede detectar un estado de resistencia insulínica.

La hipertensión arterial es común compañera de la DM, y su frecuente combinación aumenta el riesgo CV cuatro veces<sup>4</sup>. La resistencia insulínica, nexos patogénicos comunes de la DM y la obesidad, se considera en general un importante determinante del índice de masa ventricular izquierda, y ello es conocido hace décadas<sup>5,6</sup>. Desde un punto de vista clínico, el «corazón del diabético» se va a manifestar por una gran predisposición a presentar insuficiencia coronaria aguda (angor, infarto agudo de miocardio y muerte súbita) e insuficiencia cardíaca.

Si bien es cierto que los pacientes diabéticos presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales de enfermedad coronaria (como hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, etc.), parece comprobado que hay un exceso de riesgo de mortalidad directamente asociado al factor DM. De hecho, el diagnóstico de DM constituye en sí mismo un factor de riesgo independiente e importante de aparición de cardiopatía coronaria y de diversas complicaciones, en especial tras haber padecido ya un evento coronario. Un subanálisis reciente del estudio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)<sup>7</sup> demostró que la DM era un factor independiente de mortalidad o infarto de miocardio

sucesivo, al margen de la estrategia elegida, más o menos intervencionista, en los grupos de pacientes estudiados. La DM no solo es un factor predictor de mal pronóstico tras sufrir un evento, sino que también se ha objetivado peor pronóstico tras la implantación de *stent* coronario.

Todo ello (y muchos otros factores) ha propiciado que la DM se considere de alta implicación cardiológica en todos sus aspectos clínicos, y especialmente en sus vertientes de diagnóstico y estrategia terapéutica, tal y como ha quedado reflejado en las nuevas guías conjuntas de la European Society of Cardiology y la European Association for the Study of Diabetes<sup>8</sup>.

Además, la DM está presente en más del 30 % de los pacientes revascularizados, ya sea de forma percutánea como quirúrgicamente, y los resultados de ambas técnicas no son los mismos (la cirugía es superior en la enfermedad multivascular<sup>9</sup>, lo que indica que el cardiólogo es uno de los profesionales de la medicina más involucrado y cercano a la práctica clínica y terapéutica de los pacientes con DM, y en su toma de decisiones la DM tiene un altísimo peso específico.

Existe claramente un amplio margen de mejora en la prevención CV de los pacientes con DM. Se ha objetivado un descenso en la mortalidad cardíaca en Estados Unidos en los varones (36 %), pero dicho descenso fue mucho menor en pacientes con DM (13 %). En las mujeres los datos son aún de mayor impacto, y la mortalidad incluso se ha incrementado en un 23 % en los últimos años<sup>3</sup>.

Parece evidente que al cardiólogo, como a otros profesionales de la medicina, le debe interesar conseguir implementar todas las intervenciones que conllevan importantes beneficios en cuanto a prevención de complicaciones en el paciente con DM. Ello afecta indudablemente al control de lípidos, presión arterial y, desde luego, al control de la glucemia, entre otros factores, tales como obesidad, sedentarismo, factores inflamatorios, tabaquismo, etc.

Si bien es cierto que el control estricto de la glucemia no previene a corto plazo de forma rotunda la afectación macrovascular más propia de la coronariopatía, las evidencias de beneficio multiorgánico, y en especial de beneficio cardiológico a medio y largo plazo, hacen que la implicación del cardiólogo en el óptimo manejo del paciente con DM sea inexcusable. Conviene, si acaso, recordar que la metformina en monoterapia redujo la incidencia de infarto de miocardio en pacientes con DM y obesidad y que el beneficio se comprobó cuando la metformina se asoció a otros antidiabéticos, y también existe beneficio del control glucémico a largo plazo en el reconocido contexto de la «memoria metabólica».

Nadie pone en duda que nos encontramos en una etapa en la que el incremento de la prevalencia de la DM2, así como de la obesidad, adquiere unas proporciones de auténtica epidemia en los países desarrollados y también en los que se encuentran en vías de desarrollo. El informe anual de la American Heart Association destaca que la prevalencia de la DM ha aumentado un 61 % en EE. UU. en las dos últimas décadas. En nuestro país nos encontramos

en una situación de alta prevalencia de DM<sup>10</sup>. El interés del cardiólogo por la DM ha sido hasta fechas recientes muy marginal, pero ello necesariamente ha de cambiar, pues no solo es lógico y racional, sino que además se hace totalmente necesario en épocas en que hay que sumar esfuerzos para mejorar el pronóstico de este importante grupo de pacientes.

En la presente monografía se analizan y se discuten algunos aspectos cruciales en la aproximación al manejo de la hiperglucemia en el paciente diabético, tanto en la intervención global en estimación y prevención del riesgo CV como en el tratamiento del paciente con DM y cardiopatía establecida.

Podemos concluir, sin duda, que en los últimos años se ha puesto en evidencia de forma rotunda que el cardiólogo debe tener especial atención e interés en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la afección CV del paciente diabético, y, en coordinación con otros profesionales, poner en práctica todas las evidencias disponibles que pueden mejorar el pronóstico CV de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100(10):1134-46.
2. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazon P, Fácila L, Cosin J, Galve E, et al. Trends in hypertension prevalence, control and guidelines implementation in Spain through last decade. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(Suppl 1):E591.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-209.
4. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl* 2003;21:S25-30.
5. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-17.
6. Pyörälä M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyörälä K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:538-44.
7. Maron DJ, Boden WE, Spertus JA, Hartigan PM, Mancini GB, Sedlis SP, et al. Impact of metabolic syndrome and diabetes on prognosis and outcomes with early percutaneous coronary intervention in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:131-7.
8. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Consentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: *Eur Heart J* 2013. [Epub ahead of print].
9. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, Wang K, Vilain K, Li H, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: Results from the FREEDOM Trial. *Circulation* 2013;127:820-31.
10. Sorriquer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.

# La glucemia, la enfermedad cardiovascular y su influencia sobre la estimación del riesgo cardiovascular

Juan Martínez Candela

Médico de familia. Centro de Salud Mariano Yago. Yecla (Murcia)

## ALTERACIONES DE LA GLUCOSA: MEDIDAS

La glucemia es una variable biológica continua, con varios métodos de medida para describir sus alteraciones que permiten identificar a grupos de individuos diferentes: la concentración de glucosa en sangre en ayunas (un indicador del metabolismo de la glucosa en estado estacionario en el momento de la medición); la concentración de glucosa en sangre después de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) anhidra (un indicador de la respuesta inmediata al estrés glucémico) y la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), un indicador de la concentración promedio de glucosa en sangre durante el período de dos-tres meses anteriores.

Los puntos de corte para el diagnóstico de las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa se basan en su relación con la aparición de enfermedad microvascular, retinopatía principalmente, y han ido cambiando en el transcurso de los años.

Las diferentes categorías de riesgo de DM se corresponden con personas de diversas características fenotípicas, con diferente riesgo cardiovascular entre ellas, pero mayor, en cualquier caso, que las personas normoglucémicas, aunque no existe una «cifra mágica» por debajo de la cual podamos decir que la glucemia no influya en la enfermedad cardiovascular (ECV).

## Glucemia plasmática en ayunas y enfermedad cardiovascular

Diversos estudios epidemiológicos muestran una relación continua entre las diversas medidas de glucemia y el riesgo de ECV. Respecto a la glucosa en ayunas, cifras más altas en rango no diabético y su relación con el riesgo de ECV han sido un tema de incertidumbre, con informes variables en cuanto a su asociación, lineal, según puntos de corte o sin asociación. La relación se valoró en el West of

Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)<sup>2</sup>, uno de los estudios más potentes para evaluar la cuestión; durante los 15 años de seguimiento se observaron 2381 eventos cardiovasculares y 1244 muertes. Los resultados no mostraron una asociación significativa entre cifras de glucosa plasmática en ayunas más altas frente a cifras normales y la incidencia de eventos cardiovasculares o mortalidad total.

La relación también fue investigada por el Emerging Risk Factors Collaboration Group<sup>3</sup>, en un análisis que aúna datos individuales de varias cohortes. Este estudio incluyó a 698 782 participantes con 52 765 eventos vasculares incidentes y un promedio de 11 años de seguimiento. Los resultados mostraron que la glucemia en ayunas está asociada, en el rango no diabético, solo modestamente y de forma no lineal con el riesgo de ECV (*odds ratio* [OR] = 1,17; intervalo de confianza [IC] del 95 % = 1,08-1,26 para una glucemia en ayunas de 110 a 126 mg/dl frente a 70 a 100 mg/dl) si lo comparamos con aproximadamente un riesgo dos veces superior de ECV en pacientes diabéticos. Yeboah J et al. obtuvieron unos resultados similares, pero sin significación estadística (OR = 1,16; IC del 95 % = 0,88-1,52), para una alteración de la glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl frente a normoglucemia < 100 mg/dl. Estudios en poblaciones europeas (DECODE) y asiática (DECODA)<sup>4</sup> también han demostrado que la glucemia en ayunas, por sí sola, no predice la mortalidad cardiovascular. Por su parte, el estudio AusDiab describe una fuerte asociación entre el metabolismo anormal de la glucosa y la mortalidad total y cardiovascular, ya que el 65 % de las muertes de origen vascular se asociaba a DM, glucosa basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa (TAG); mientras que la DM conocida (OR = 2,6; IC del 95 % = 1,04-4,07) y la glucemia basal alterada (OR = 2,5; IC del 95 % = 1,2-5,1) eran predictores independientes de mortalidad por ECV tras ajustar por edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la TAG no lo era (OR = 1,2; IC del 95 % = 0,7-2,2). En definitiva, no se puede establecer una clara relación entre la glucemia plasmática en ayunas y la predicción del riesgo cardiovascular en personas no diabéticas.



## Tolerancia alterada a la glucosa y enfermedad cardiovascular

Numerosos estudios, tratando de responder a una cuestión muy debatida en los últimos años, han evaluado la asociación de la TAG con la ECV en personas no diabéticas, y han puesto de manifiesto un aumento del riesgo cardiovascular. Esta alteración se ha comportado como mejor factor pronóstico del riesgo cardiovascular que la alteración de la glucemia basal. El metaanálisis de Coutinho et al., que incluía a 95 783 sujetos seguidos durante 12,4 años de promedio, evidenció una relación exponencial entre la incidencia de eventos cardiovasculares y la glucosa a las 2 horas tras SOG (G2h). Levitan et al., en su metaanálisis<sup>5</sup>, informan de una asociación lineal que se corresponde con los resultados anteriores. El estudio DECODE también estableció una fuerte relación entre la TAG y la ECV. Datos procedentes del segundo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) relacionan la TAG con un aumento del 40 % en la mortalidad cardiovascular.

Estudios más recientes (como el estudio Reykjavik<sup>6</sup>, que acompaña un metaanálisis de otros estudios prospectivos) han encontrado una modesta asociación de la glucemia plasmática en ayunas (OR = 1,06; IC del 95 % = 1,00-1,12) y tras SOG (OR = 1,05; IC del 95 % = 1,03-1,07) con la enfermedad coronaria, para un aumento de 18 mg/dl en ambos casos. Una asociación algo más firme se encontró para la HbA<sub>1c</sub> (OR = 1,20; IC del 95 % = 1,10-1,31) para un aumento de un 1 %. En un adicional análisis del DECODE<sup>7</sup>, los investigadores compararon a individuos con G2h en rango de normalidad: el primer grupo lo formaban hombres y mujeres con G2h medias de 78 y 81 mg/dl, respectivamente, frente a un segundo grupo con G2h medias de 112 y 113 mg/dl, respectivamente. Este segundo grupo se asociaba con mayor riesgo de mortalidad por ECV, pero no para el resto de mortalidad, lo que pone de manifiesto el grado de asociación de la ECV con la G2h incluso en rango de normalidad.

La relación entre las alteraciones de la glucosa, fundamentalmente la intolerancia a la glucosa (TAG) y los síndromes coronarios agudos (infarto agudo de miocardio [IAM] y angina inestable) también ha despertado el interés durante décadas. En el estudio Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction (GAMI), se valoró esta relación en 181 pacientes con IAM y sin previas alteraciones en la glucosa conocidas, mediante la realización de una SOG antes del alta hospitalaria (cinco días posteriores al inicio de los síntomas). Solo el 33 % de los pacientes tenía una tolerancia normal a la glucosa, mientras que el 31 y el 35 % tenían una DM tipo 2 (DM2) no conocida o TAG, respectivamente; resultados posteriormente confirmados en los Euro Heart and China Heart Surveys<sup>8</sup>. El primero de ellos reclutó a 4961 pacientes con enfermedad coronaria, el 31 % con DM2 conocida y el 12, 25 y 3 % con DM2 no conocida, into-

lerancia a la glucosa y glucemia basal alterada, respectivamente, tras SOG. Solo el el 29 % presentaba una tolerancia normal a la glucosa. Estos estudios confirman la existencia de una importante relación entre la tolerancia anormal a la glucosa (DM2 no conocida e intolerancia a la glucosa) y la ECV. El Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart<sup>9</sup> también demostró que una proporción sustancial de pacientes con DM2 y TAG no se hubiera detectado sin una SOG y se habría producido una pérdida de una correcta clasificación del estado glucometabólico de los pacientes de hasta un 44 % (el 18 % sobrediagnosticado y el 26 % infradiagnosticado). La importancia de conocer su estado glucometabólico se debe al hecho de que los pacientes con tolerancia normal a la glucosa obtienen mejores resultados durante el seguimiento que aquellos con metabolismo anormal de la glucosa<sup>10</sup>. La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes recogían en su guía de 2007 la recomendación de realizar una SOG a todos los pacientes con ECV, para determinar su estado glucometabólico, recomendación que no se mantiene prioritariamente en su nuevo documento de 2013, basándose en los nuevos criterios diagnósticos de DM promulgados por la American Diabetes Association<sup>1</sup> vigentes en la actualidad.

## Hemoglobina glucosilada

Varios estudios han demostrado que el aumento de la HbA<sub>1c</sub> está asociado con el incremento del riesgo cardiovascular: el EPIC-Norfolk<sup>11</sup> fue uno de los primeros en objetivar esta asociación. Los valores de HbA<sub>1c</sub> se relacionaron de una manera continua con todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular y por cardiopatía isquémica con tasas más bajas para concentraciones de HbA<sub>1c</sub> < 5 %. Un aumento del 1 % en su concentración se asociaba con un incremento del 28 % en el riesgo de muerte independientemente de los factores de riesgo clásicos y el 82 % de las muertes ocurría en varones con concentraciones entre el 5 y el 6,9 %.

Matsushita et al. evaluaron la concentración de HbA<sub>1c</sub> en más de 11 057 participantes del estudio Atherosclerosis Risk in Communities seguidos durante 14,1 años; después de ajustar por covariables, el riesgo de insuficiencia cardíaca incidente se incrementó en el grupo con concentraciones de HbA<sub>1c</sub> del 5,5 al 6,0 % (OR = 1,16; IC del 95 % = 0,98-1,37), pero el aumento fue mayor con valores de HbA<sub>1c</sub> del 6,0 al 6,4 % (OR = 1,40; IC del 95 % = 1,09-1,79), y la elevación de la glucosa plasmática en ayunas no se asoció con mayor riesgo. Similares resultados se obtuvieron con valores de HbA<sub>1c</sub> entre el 5,7 y el 6,4 % y de glucosa plasmática en ayunas de 108-125 mg/dl. El seguimiento de esta cohorte demostró que las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> obtenidas al inicio del estudio se asociaron con resultados cardiovasculares adversos<sup>12</sup>. Para valores de HbA<sub>1c</sub> < 5,0 %, 5,0-5,5 %, 5,5-6,0 %, 6,0-6,5 %, 6,5-7,0 %, 7,0-7,5 %, 7,5-8,0 %, 8,0-8,5 %, 8,5-9,0 %, 9,0-9,5 %, 9,5-10,0 % y > 10,0 % el riesgo de muerte cardiovascular se incrementó en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 %, 120 %, 125 %, 130 %, 135 %, 140 %, 145 %, 150 %, 155 %, 160 %, 165 %, 170 %, 175 %, 180 %, 185 %, 190 %, 195 %, 200 %, 205 %, 210 %, 215 %, 220 %, 225 %, 230 %, 235 %, 240 %, 245 %, 250 %, 255 %, 260 %, 265 %, 270 %, 275 %, 280 %, 285 %, 290 %, 295 %, 300 %, 305 %, 310 %, 315 %, 320 %, 325 %, 330 %, 335 %, 340 %, 345 %, 350 %, 355 %, 360 %, 365 %, 370 %, 375 %, 380 %, 385 %, 390 %, 395 %, 400 %, 405 %, 410 %, 415 %, 420 %, 425 %, 430 %, 435 %, 440 %, 445 %, 450 %, 455 %, 460 %, 465 %, 470 %, 475 %, 480 %, 485 %, 490 %, 495 %, 500 %, 505 %, 510 %, 515 %, 520 %, 525 %, 530 %, 535 %, 540 %, 545 %, 550 %, 555 %, 560 %, 565 %, 570 %, 575 %, 580 %, 585 %, 590 %, 595 %, 600 %, 605 %, 610 %, 615 %, 620 %, 625 %, 630 %, 635 %, 640 %, 645 %, 650 %, 655 %, 660 %, 665 %, 670 %, 675 %, 680 %, 685 %, 690 %, 695 %, 700 %, 705 %, 710 %, 715 %, 720 %, 725 %, 730 %, 735 %, 740 %, 745 %, 750 %, 755 %, 760 %, 765 %, 770 %, 775 %, 780 %, 785 %, 790 %, 795 %, 800 %, 805 %, 810 %, 815 %, 820 %, 825 %, 830 %, 835 %, 840 %, 845 %, 850 %, 855 %, 860 %, 865 %, 870 %, 875 %, 880 %, 885 %, 890 %, 895 %, 900 %, 905 %, 910 %, 915 %, 920 %, 925 %, 930 %, 935 %, 940 %, 945 %, 950 %, 955 %, 960 %, 965 %, 970 %, 975 %, 980 %, 985 %, 990 %, 995 %, 1000 %.

5,5-6,0 %, 6,0-6,5 % y > 6,5 %, las OR (IC del 95 %) tras ajuste multivariado para la enfermedad coronaria fueron 0,96 (0,74-1,24), 1,00 (referencia), 1,23 (1,07-1,41), 1,78 (1,48-2,15) y 1,95 (1,53-2,48), respectivamente. La glucosa plasmática en ayunas no se asociaba con la enfermedad coronaria significativamente.

Estudios adicionales han demostrado la relación del aumento en los valores de HbA<sub>1c</sub> con un mayor riesgo de ECV<sup>13,14</sup>. Los estudios que comparan los tres parámetros glucémicos en la misma población ponen de manifiesto una notable discordancia entre ellos, si bien la G2h presenta una asociación más fuerte con el riesgo cardiometabólico y la ECV, y el riesgo observado con la glucemia plasmática y la HbA<sub>1c</sub> deja de ser significativo después de controlar el efecto de G2h<sup>15,16</sup>. A pesar de estas discordancias, los datos observados en los diferentes estudios sobre estos parámetros disglucémicos soportan la asociación entre la hiperglucemia no diabética y un incremento del riesgo de ECV.

## Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular

La DM y la ECV a menudo aparecen como las dos caras de una moneda: la DM se ha calificado como un equivalente de enfermedad coronaria, y, por el contrario, muchos pacientes con enfermedad coronaria establecida padecen DM o alteraciones de glucemia encuadradas en el término pre-DM, como hemos visto en los apartados anteriores.

El artículo de Haffner et al. en 1998, en el que consideraban la DM un estado de riesgo equivalente a IAM para nuevos eventos coronarios, constituye el punto de partida de un gran debate y confusión sobre el tema que persiste todavía. La duración media de la DM en este estudio fue superior a los ocho años; por el contrario, un análisis prospectivo realizado en Escocia por Evans et al. mostró que el riesgo de mortalidad por ECV y el riesgo de hospitalización por IAM era alrededor de tres veces menor en las personas con DM recién diagnosticada en comparación con los pacientes con IAM reciente. Por tanto, la duración de la DM es importante para determinar el nivel de riesgo de ECV, como se comprobó en el British Regional Heart Study<sup>17</sup>, donde los hombres que desarrollan DM después de los 60 años y tienen una corta duración de esta (media de 1,9 años) poseen un riesgo de cardiopatía coronaria alrededor de la mitad frente a los hombres de la misma edad que desarrollan DM antes de los 60 años (duración media aproximada de 17 años). Solo este último grupo tiene un riesgo similar al de aquellos con IAM previo y sin DM. En otras palabras, se necesita una duración de la DM de ocho años o más para alcanzar un estado equivalente de riesgo de cardiopatía coronaria. Bulugahapitiya et al.<sup>18</sup>, en un metaanálisis realizado posteriormente, demuestran que el riesgo cardiovascular del

paciente diabético es un 44 % inferior al del no diabético con IAM previo (OR = 0,56; IC del 95 % = 0,53-0,60).

No obstante, el riesgo de ECV es alrededor de dos veces mayor en los pacientes diabéticos en comparación con las personas sin DM, independientemente de los factores de riesgo convencionales, según el Emerging Risk Factors Collaboration Group<sup>3</sup>, situación que se mantiene en la actualidad según los datos de Taylor et al.<sup>19</sup> obtenidos en una cohorte de 87 098 personas (40-65 años): 21 798 diabéticos frente a 65 300 no diabéticos con una OR = 2,07 (IC del 95 % = 1,95-2,20) para todas las causas de mortalidad y una OR = 3,25 (IC del 95 % = 2,87-3,68) para mortalidad cardiovascular y mayor riesgo en las personas < 55 años, pese a los esfuerzos para controlar el resto de factores de riesgo, administrar tratamientos eficaces y el desarrollo de nuevos fármacos.

## Glucemia y estimación del riesgo cardiovascular

A pesar de la evidencia de la linealidad entre los niveles de glucosa y el riesgo cardiovascular en individuos no diabéticos, puesta de manifiesto en los apartados anteriores, se sigue persistiendo en el tratamiento de la hiperglucemia no diabética como una categoría general, bien sea como alteración de la glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa o «pre-DM». En la valoración del riesgo cardiovascular en las distintas poblaciones, la hiperglucemia no diabética o bien no se considera, o bien se trata de manera diferente a otros factores de riesgo cardiovascular categorizando a las personas de tener o no pre-DM.

Existen multitud de ecuaciones para calcular el riesgo cardiovascular. La mayoría de ellas presenta estimaciones de riesgo de cardiopatía coronaria. Una minoría estima el riesgo de resultados cardiovasculares fatales o no fatales, el riesgo previsto de mortalidad cardiovascular o el riesgo de accidente cerebrovascular fatal o no fatal. Y solamente un 31 % de ellas se ha validado en otras poblaciones. La mayoría de ecuaciones incorpora factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial y el colesterol total, y contiene una variable dicotómica para la DM (sí/no), pero no tiene en cuenta factores de riesgo específicos de esta enfermedad tales como la duración de la DM o la glucemia. Por el contrario, las ecuaciones de riesgo desarrolladas en diabéticos a menudo incluyen la edad en el momento del diagnóstico, la duración de la DM o una medida de control de la glucemia, como la HbA<sub>1c</sub> o la glucosa plasmática en ayunas.

Las más utilizadas en población general son las Framingham Risk Equations, que incluyen edad, sexo, presión arterial, colesterol (total y ligado a lipoproteínas de alta densidad) y tabaquismo, con la DM como una variable categórica (sí/no), y la European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) en pobla-

ción europea y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine en población diabética. Ambas ecuaciones se han valorado en distintas poblaciones con pobre discriminación y sobrestimación del riesgo, como en la cohorte del ADVANCE. Recientemente se ha publicado una nueva versión de la UKPDS Risk Engine que incluye nuevos factores de riesgo, como: la predicción de un nuevo evento cardiovascular (IAM, ictus o amputaciones), estimación del filtrado glomerular, presencia de micro-macroalbuminuria, la frecuencia cardíaca y las cifras de leucocitos. La estimación de estos nuevos factores, junto al mayor tiempo de seguimiento de la cohorte del UKPDS (casi el doble del tiempo utilizado en el desarrollo del modelo original), contribuye a la predicción, por el nuevo modelo de ecuación, de menos eventos cardiovasculares con mayor supervivencia a los 10 años que el modelo anterior<sup>20</sup>.

El objetivo principal de realizar la estimación del riesgo cardiovascular es detectar a las personas con alto riesgo de desarrollar una ECV y su utilización como herramienta motivadora para lograr mejorarlo, aunque probablemente sea difícil conven-

cer a los pacientes de cambiar su comportamiento sobre la base de factores de riesgo que no pueden modificar, como la edad y el sexo. Por lo tanto, las ecuaciones de riesgo que solo incorporan factores de riesgo modificables son más propensas a ser útiles para las estrategias de prevención en los pacientes diabéticos.

## PUNTOS CLAVE

- Los estudios epidemiológicos muestran una relación continua entre los diferentes parámetros de glucemia y la ECV.
- No se puede considerar la DM como equivalente de enfermedad coronaria. Solo aquellos diabéticos con una duración de la enfermedad superior a 10 años, con algún factor de riesgo cardiovascular añadido, tienen un riesgo equivalente.
- En los diabéticos se recomienda evaluar el riesgo de ECV con ecuaciones validadas en esta población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
2. Preiss D, Welsh P, Murray HM, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, et al. Fasting plasma glucose in non-diabetic participants and the risk for incident cardiovascular events, diabetes, and mortality: results from WOSCOPS 15-year follow-up. *Eur Heart J* 2010;31:1230-6.
3. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
4. Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-94.
5. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-55.
6. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SR, Forouhi NG, et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2010;25;7(5):e1000278.
7. Ning F, Tuomilehto J, Pyörälä K, Onat A, Söderberg S, Qiao Q. Cardiovascular disease mortality in europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010;33:2211-6.
8. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-90.
9. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Heart* 2007;93:72-7.
10. Tamita K, Katayama M, Takagi T, Yamamuro A, Kaji S, Yoshikawa J, et al. Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations. *Heart* 2012;98(11):848-54.
11. Khaw K, Wareham N, Luben R, Bingham G, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *Br Med J* 2001;322:1-6.
12. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
13. Santos-Oliveira R, Purdy C, Da Silva MP, Dos Anjos Carneiro-Leão AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia* 2011;54:1327-34.
14. Pai JK, Cahill LE, Hu FB, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB. Hemoglobin a1c is associated with increased risk of incident coronary heart disease among apparently healthy, nondiabetic men and women. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000077.
15. Cohen BE, Barrett-Connor E, Wassel CL, Kanaya AM. Association of glucose measures with total and coronary heart disease mortality: does the effect change with time? The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86(1):67-73.
16. Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, Jokelainen J, Härkönen P, Timonen M, et al. Postchallenge glucose, A1C, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:2077-83.
17. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-10.
18. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
19. Taylor KS, Heneghan CJ, Farmer AJ, Fuller AM, Adler AI, Aronson JK, et al. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large u.k. Primary care database. *Diabetes Care* 2013;36(8):2366-71.
20. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56:1925-33.



# Algoritmos para el tratamiento de la hiperglucemia en el paciente con cardiopatía

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra). Miembro de la redGDPS

## ALGORITMOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE CON CARDIOPATÍA

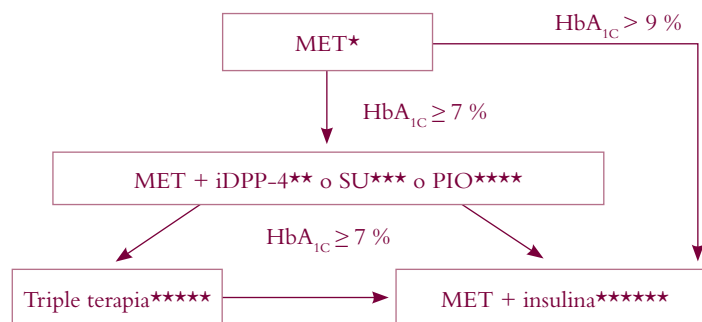
Aunque existen multitud de algoritmos que nos orientan sobre cuál es el tratamiento más adecuado de la hiperglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), no contamos con demasiadas evidencias y recomendaciones acerca de las terapias más adecuadas en pacientes con cardiopatía, a pesar del elevado número de pacientes que comparten ambos procesos. Por este motivo hemos recogido las más recientes recomendaciones con el fin de actualizar los algoritmos ya publicados en el año 2010 en nuestro país<sup>1-4</sup>.

Debido a que dos de las cardiopatías más frecuentes en pacientes con DM2 son la insuficiencia cardíaca (IC) y la cardiopatía isquémica (CI), presentaremos los algoritmos de tratamiento correspondientes a cada una de ellas.

### Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con cardiopatía isquémica

En la figura 1 se detalla el algoritmo de tratamiento de la DM2 en pacientes con CI sin IC. En él podemos observar que el objetivo de control glucémico propuesto es conseguir un valor de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) por debajo del 7 %, en contra de lo que preconizan otros consensos como

**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente con cardiopatía isquémica (sin insuficiencia cardíaca)



- \*Considerar iDPP-4 o SU en intolerancia o contraindicación a MET. No utilizar MET si el FG < 30 ml/min.
- \*\*Muy bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso. Considerar el análogo de GLP-1 si el IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.
- \*\*\*Gliclazida de liberación modificada o glibenclámda. Evitar glibenclámda por mayor riesgo de hipoglucemia.
- \*\*\*\*Bajo riesgo de hipoglucemia y seguro en cardiopatía isquémica. Contraindicado en IC.
- \*\*\*\*\*Preferentemente, MET + iDPP-4 + PIO o MET + SU + PIO o MET + iDPP-4 + SU.
- \*\*\*\*\*Preferiblemente, análogos de insulina (menor riesgo de hipoglucemias).

FG: filtrado glomerular; GLP-1: péptido similar al glucagón 1;  $HbA_{1c}$ : hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca, iDPP-4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea.

Modificado de Alonso et al.<sup>1</sup>.

el de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)<sup>5</sup>, en el que se recomienda un objetivo menos estricto de HbA<sub>1c</sub>, entre el 7 y el 8 % en pacientes que ya han sufrido una complicación. Esto se debe a que, en muchas ocasiones, los pacientes con CI son jóvenes y con una larga esperanza de vida por delante, por lo que se beneficiarán de un control glucémico estricto.

También puede observarse que en el segundo escalón proponemos a los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) como la primera opción en combinación con la metformina, por delante de las sulfonilureas, debido al menor riesgo que tienen de producir hipoglucemias; esto se ve apoyado por los resultados de los recientemente publicados estudios SAVOR y EXAMINE<sup>6,7</sup>. En este mismo escalón figura la pioglitazona como una opción válida debido a que en el estudio ACCORD consiguió reducir la aparición de nuevas complicaciones en pacientes que ya habían sufrido un evento cardiovascular (el 58 % tenía un diagnóstico previo de CI)<sup>8</sup>.

Para finalizar, cabe resaltar la recomendación de los análogos de insulina en el último escalón terapéutico, ya que presentan un menor riesgo de hipoglucemias y unos resultados contrastados en pacientes con enfermedad cardiovascular, tal y como se pudo comprobar en el estudio ORIGIN, en el que un 59 % de los pacientes tenía un diagnóstico de enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>.

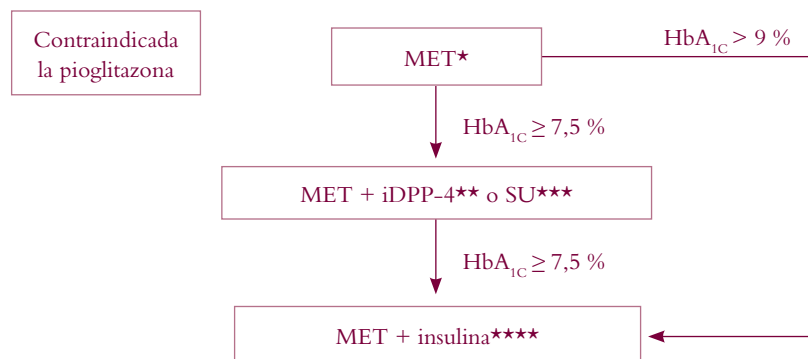
### Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardíaca

En la figura 2 se encuentra el algoritmo de tratamiento de la DM2 en pacientes con IC estable. En él hallamos que el objetivo de control glucémico que proponemos es conseguir un valor de HbA<sub>1c</sub> por debajo del 7,5 %, de manera que es menos estricto que en pacientes con CI, debido a que suelen tener mayor edad y, en muchos casos, presencia de otras comorbilidades, por lo que su esperanza de vida es menor y, por lo tanto, obtendrán menos beneficio con un control glucémico más estricto.

Destaca como primera opción terapéutica en monoterapia el uso de la metformina a pesar de figurar en la ficha técnica española su contraindicación en pacientes con IC, ya que existen evidencias que corroboran su seguridad y eficacia en pacientes con IC<sup>10</sup>, por lo que en la mayoría de los países figura en la ficha técnica su contraindicación únicamente en caso de IC aguda o inestable, por el mismo motivo por el que también recomiendan la metformina las principales sociedades científicas implicadas en el tratamiento de la diabetes en pacientes con IC<sup>5,11,12</sup>.

También puede observarse que en el segundo escalón terapéutico se incluyen los inhibidores de la DPP-4 como primera opción debido a su bajo riesgo de producir hipoglucemias, aunque tras los resultados del estudio SAVOR se

**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente con insuficiencia cardíaca estable



\*Considerar iDPP-4 o SU en intolerancia o contraindicación a MET. No utilizar MET si el FG < 30 ml/min.  
 \*\*Muy bajo riesgo de hipoglucemia, efecto neutro sobre el peso. Utilizar con precaución saxagliptina por posible incremento de ingresos por insuficiencia cardíaca. Considerar el análogo de GLP-1 si el IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.  
 \*\*\*Gliclazida de liberación modificada o glibepirida. Evitar glibenclamida por mayor riesgo de hipoglucemia.  
 \*\*\*\*Preferiblemente, análogos de insulina (menor riesgo hipoglucemias). Alternativamente, considerar triple terapia en casos seleccionados (MET + iDPP-4 + SU).

FG: filtrado glomerular; GLP-1: péptido similar al glucagón 1; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; MET: metformina; SU: sulfonilurea.  
 Modificado de Alonso et al.<sup>1</sup>.

genera cierta duda acerca de la seguridad de la saxagliptina en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que se produjo un incremento de los ingresos por esta causa<sup>6</sup>, lo cual no se observó en el estudio EXAMINE con alogliptina<sup>7</sup>, por lo que habrá que esperar a los resultados de los estudios en curso con sitagliptina (TECOS) y linagliptina (CAROLINA) para clarificar de una manera definitiva esta cuestión. Un aspecto que se ha de tener en cuenta es la contraindicación del uso de pioglitazona en pacientes con IC, porque produce retención hídrica que puede ocasionar una descompensación de los pacientes<sup>13</sup>.

Por último, queremos resaltar la importancia de considerar la posibilidad de que los pacientes con IC puedan presentar algún grado de deterioro de la función renal, ya que es muy frecuente la coexistencia de IC e insuficiencia renal en un mismo paciente, por lo cual se recomienda estimar el grado de

función renal y evitar el uso de metformina en pacientes con un filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min<sup>14</sup>.

## PUNTOS CLAVE

- La metformina es el tratamiento de primera elección en monoterapia y terapia combinada en pacientes con cardiopatía.
- En aquellos casos en que se precisa la terapia combinada oral, pueden utilizarse los inhibidores de la DPP-4 o las sulfonilureas, teniendo en cuenta su seguridad cardiovascular y su riesgo de producir hipoglucemias.
- La pioglitazona está contraindicada en pacientes con IC por el riesgo de producir retención hídrica y una descompensación secundaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso-García A, García-Soidán J, Lisbona-Gil A. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia cardíaca estable o cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardíaca. *Med Clin* 2010;134:596-9.
2. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395-402.
3. Gitt AK, Halle M, Hanefeld M, Kellerer M, Marx N, Meier JJ, et al. Should antidiabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without? *Eur J Heart Fail* 2012;14:1389-400.
4. Davidson MH. Cardiovascular risk factors in a patient with diabetes mellitus and coronary artery disease: therapeutic approaches to improve outcomes: perspectives of a preventive cardiologist. *Am J Cardiol* 2012;110(9 Suppl):43B-49B.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
6. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013 Sep 2. [Epub ahead of print]
7. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013 Sep 2. [Epub ahead of print]
8. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
9. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
10. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497-507.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-66.
12. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
13. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007;30:2148-53.
14. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Sola E, Morillas C, Jover A, Coronel F, et al. A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Nefrología* 2012;32:419-26.

# Diabetes e insuficiencia cardíaca

Pedro Conthe Gutiérrez<sup>1</sup>, Vicente Bertomeu Martínez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital San Juan. Alicante

## INTRODUCCIÓN. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades más comunes y prevalentes en el mundo. Su prevalencia va en aumento en diversas sociedades con distinto grado de desarrollo. Los factores que más han contribuido a este incremento son el envejecimiento poblacional, el sedentarismo y el aumento de la obesidad. La enfermedad vascular aterosclerótica de los grandes vasos y que afecta a determinados órganos diana (en especial al corazón y al riñón) no es específica de la DM. Afecta principalmente a los vasos coronarios, cerebrovasculares y de las extremidades inferiores, de manera que ocasiona una gran variedad de circunstancias clínicas comunes en la práctica asistencial en la atención de pacientes diabéticos. Las enfermedades cardiovasculares se encuentran notablemente incrementadas en la DM respecto a la población libre de la enfermedad, en especial en su forma más común, la DM tipo 2 (DM2), que supone más del 90 % de los casos de DM, lo que conlleva un riesgo entre dos y cinco veces mayor de padecer enfermedad cardiovascular y supone la principal causa de mortalidad<sup>1,2</sup>. El 80 % de todas las muertes relacionadas con la DM son atribuibles a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad, y ello condiciona también el aumento del riesgo de fallo cardíaco (de dos a ocho veces más frecuente en la DM), en comparación con individuos no diabéticos. Además, esta mortalidad es más prematura y conlleva un mayor número de hospitalizaciones, ingresos de mayor duración y un mayor coste sanitario por hospitalizaciones, no bien cuantificado en nuestro medio por falta de registros fidedignos<sup>3</sup>.

Las mujeres diabéticas han visto elevarse su tasa de mortalidad en un 15,2 % (EE. UU.) en los últimos años, mientras que en los varones existe un tímido descenso de la mortalidad.

La presencia concomitante de factores de riesgo comúnmente asociados a la DM (hipertensión arterial, dislipemia, síndrome metabólico, etc.), arrastrados por la presencia creciente de obesidad (verdadera epidemia del siglo XXI), propician en gran medida la aparición de daño vascular. El mal control metabólico en los diabéticos favorece a largo plazo

el desarrollo de complicaciones tanto microvasculares, que afectan a arteriolas y capilares (nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética) y empeoran gravemente la calidad de vida del paciente, como macrovasculares, que afectan a arterias de gran y mediano calibre (vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía), así como a su morbimortalidad. La insuficiencia cardíaca (IC) como síndrome final común de diversas cardiopatías es más frecuente en el paciente con DM2 de forma más precoz y con peor pronóstico, y ocasiona el mayor número de hospitalizaciones en el paciente diabético mayor.

Podemos avanzar que el tratamiento multifactorial y precoz de la DM dirigido a obtener el control de todos los factores de riesgo cardiovascular asociados al trastorno cardiometabólico (hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, obesidad, etc.) retrasa el desarrollo de complicaciones, disminuye la mortalidad y mejora la esperanza y calidad de vida de estos pacientes.

## DIABETES Y CORAZÓN: FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO CARDÍACO EN LA DIABETES MELLITUS

Podemos definir la DM como un conjunto de trastornos metabólicos que se caracterizan por hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas, y que se producen como consecuencia de la presencia de un defecto en la secreción de la insulina, en su acción o en ambas. Pero, actualmente, la DM2 se considera también un factor de riesgo cardiovascular mayor independiente, quizá el más importante de todos, incluso tras realizar un ajuste para otras variables como la hipertrofia ventricular izquierda, el tabaquismo, la dislipemia y la hipertensión arterial, entre otros. Por tanto, hoy en día se reconoce que la DM2 no solo es una alteración del metabolismo hidrocarbonado y lipídico, sino que también en gran medida es y se debe contemplar como una enfermedad eminentemente cardiovascular en cuanto a sus complicaciones y su pronóstico.

Hace ya más de 20 años, en el estudio Framingham<sup>1</sup> se vio que los sujetos con DM tenían un riesgo mayor de presentar IC a lo largo del tiempo en comparación con los sujetos no diabéticos, además de que la presencia de DM triplicaba la tasa de enfermedad cardiovascular ajustada a la edad en las mujeres y la duplicaba en los hombres. En los datos del Euro Heart Survey (registro periódico de pacientes con cardiopatía isquémica [CI] realizado en 25 países europeos con más de 4000 pacientes)<sup>4</sup> se observó que el 31 % de los pacientes eran diabéticos en el momento del diagnóstico de la enfermedad coronaria y que, tras la sobrecarga oral de glucosa, en torno a un 35 % de los pacientes tenía una alteración del metabolismo de la glucemia, y en un 14 al 22 % se diagnosticaba una DM *de novo*. La conclusión fue clara: dentro de la población de pacientes con CI, la prevalencia de la alteración del metabolismo hidrocarbonado o de DM es mayor que en la población de pacientes con regulación normal de la glucemia.

Los factores de riesgo que predisponen a tener DM a lo largo de la vida son también factores facilitadores de aparición de arteriosclerosis y tienen un papel importante en la génesis del daño cardíaco que acompaña a la DM2. Entre ellos, merecen destacarse la obesidad, la edad, la dieta, el tabaco, el sedentarismo y los antecedentes familiares de DM. Dado que tienen además un efecto sinérgico con la propia DM en inducir daño cardíaco, es necesario un enfoque global en el reconocimiento y abordaje de todos los factores de riesgo cardiovascular habitualmente presentes en los sujetos diabéticos<sup>5-7</sup>:

- **Obesidad:** se estima que más de un 90 % de los sujetos diabéticos tiene un índice de masa corporal superior a 27 kg/m<sup>2</sup>. La adiposidad visceral que acontece con la edad se asocia con un aumento en la prevalencia de DM2. Produce daño cardíaco tanto directa como indirectamente a través de la predisposición a cardiopatía hipertensiva y CI, además de incrementar de manera considerable el riesgo de padecer IC. Tanto la dieta hipocalórica como la realización de ejercicio físico diario son capaces de reducir la adiposidad visceral y, con ello, prevenir la aparición de DM2.
- **Dislipemia:** es el factor de riesgo que posiblemente más contribuye a acelerar la aterogénesis en los diabéticos y que determina la elevada incidencia de CI tanto clínica como subclínica. Las alteraciones propias de la DM2 incluyen el aumento de los triglicéridos y del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (partículas pequeñas, densas y más aterógenas) y el descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). Su corrección, fundamentalmente con estatinas, reduce el número de eventos cardiovasculares.
- **Hipertensión arterial:** se estima que aproximadamente un 80 % de los sujetos diabéticos padecerá a lo largo de su vida hipertensión arterial y que un 50 %

de los sujetos hipertensos tienen alguna forma de alteración del metabolismo hidrocarbonado. La hipertensión arterial desempeña un papel fundamental en la progresión de los trastornos cardiovasculares en los diabéticos: la mortalidad cardiovascular es mayor en los diabéticos en comparación con los sujetos no diabéticos a cualquier nivel de presión arterial sistólica, disparándose el exceso de riesgo absoluto cuando se incrementa la cifra de presión arterial sistólica. La hipertensión arterial genera las principales complicaciones cardiovasculares, microvasculares y renales que marcan el pronóstico de la DM, por ello se obtiene un gran beneficio con la reducción de las cifras de presión arterial. El objetivo de presión arterial que se ha de alcanzar en los sujetos diabéticos debe ser inferior a 130/80 mmHg. Para ello es fundamental la reducción del peso corporal y disminuir la ingesta de sal, además del tratamiento farmacológico (en la mayoría de los casos se necesitará terapia combinada).

- **Tabaquismo:** es el principal factor tóxico vascular modificable. Se ha demostrado su efecto sinérgico con la DM en cuanto a morbimortalidad. Produce un daño cardiovascular directo.

El sedentarismo, la obesidad y la propia carga genética familiar e individual, entre otros factores, favorecen la aparición de la resistencia a la insulina y, consecuentemente, el daño cardiovascular. Habitualmente, la resistencia insulínica suele preceder a la aparición clínica de la DM y acontece como consecuencia de los trastornos en el metabolismo de los ácidos grasos. Una mayor liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación sistémica incrementa y estimula la formación de triglicéridos y disminuye la producción de c-HDL en el hígado. Todo ello explica la relación existente entre la resistencia a la insulina, la obesidad abdominal y la aparición de DM con el envejecimiento, además de la posibilidad de prevenirlo con la disminución de la ingesta de calorías y la realización de actividad física regular.

Aunque los factores de riesgo convencionales, en particular la hipertensión y la dislipidemia, se presentan con más frecuencia en la DM, no representan todo el exceso de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en estos pacientes; por lo tanto, gran parte del exceso de riesgo parece atribuible directa o indirectamente a la propia DM. Se acepta que la DM2, en común con otros factores de riesgo principales, promueve la aterogénesis acelerada mediante el aumento de estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en el endotelio arterial. A lo largo de la vida de los sujetos diabéticos, es frecuente que desarrollen algún tipo de enfermedad cardíaca como la cardiopatía hipertensiva, la CI o alteraciones de la relajación ventricular (disfunción diastólica), lo cual es consecuencia en muchas ocasiones del propio proceso de envejecimiento acelerado y de la coexistencia de otros



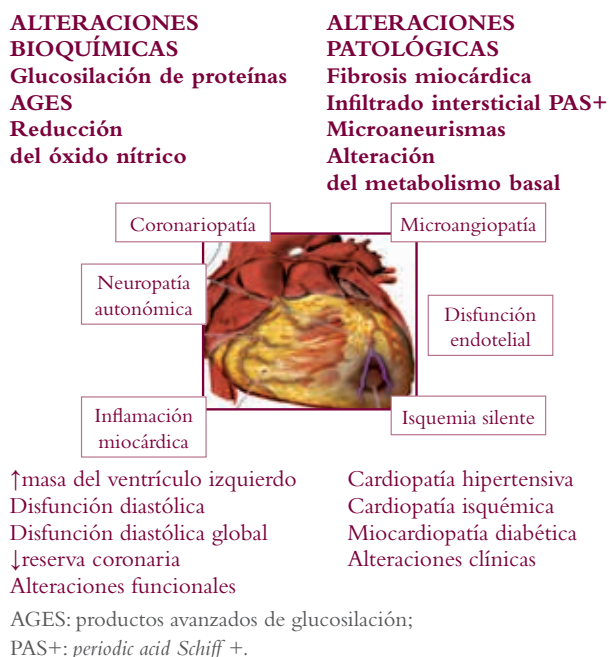
factores de riesgo cardiovascular tradicionales. El mayor riesgo que tienen los diabéticos de sufrir IC podría deberse a la alta prevalencia que presentan comúnmente tanto de hipertensión arterial como de CI. Sin embargo, hay autores que han aludido hace décadas a la existencia de una miocardiopatía propia y exclusiva de la DM, con alteraciones y cambios específicos cardíacos, independientemente de la coexistencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular asociados. Sería la denominada «miocardiopatía diabética»<sup>8</sup>. Desde el pasado siglo se discute si existe una cardiopatía propia de la DM o es más bien un conjunto de procesos que solapan la acción de los factores de riesgo habitualmente presentes y que, junto con la hiperglucemia, inducen una arteriosclerosis precoz. Asimismo, clínicamente es difícil diferenciar una posible miocardiopatía diabética cuando más de la mitad de los pacientes con DM presenta enfermedad coronaria. En la práctica, se ha venido denominando «miocardiopatía diabética» a un conjunto de procesos patogénicos inespecíficos, propios de la arteriosclerosis, pero que se manifiestan de forma más precoz y acentuada en la DM.

La disfunción ventricular izquierda con disminución inicial del llenado ventricular se ha descrito como una forma de miocardiopatía inicial antes de que aparezca expresividad clínica, que evolutivamente acaba en un daño clínicamente más evidente y a menudo con disfunción sistólica, habitualmente asociada a CI clínicamente manifiesta (tras evento coronario). La patogenia de la cardiopatía diabética podría explicarse por los repetidos hallazgos en modelos experimentales que demuestran aumento de la masa y rigidez del ven-

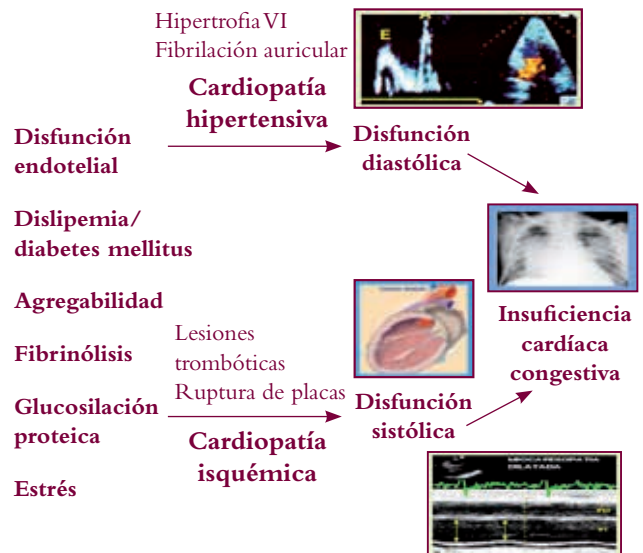
trículo izquierdo, así como alteraciones funcionales cardíacas (prolongación de las fases de contracción y del tiempo de relajación isovolumétrica) junto con disminución de la velocidad de acortamiento de las fibras miocárdicas y elevación de presiones telediastólicas. Todo ello se ha demostrado de forma experimental y, posteriormente, en pacientes diabéticos en múltiples estudios. Se considera que al menos más de la mitad de los sujetos diabéticos pueden padecer algún grado de disfunción ventricular si se realizara un estudio ecocardiográfico reglado, incluso estando asintomáticos. Se debe destacar que con la realización en sujetos jóvenes diabéticos, sanos y asintomáticos de técnicas de eco-Doppler se ha observado que hasta un 75 % de ellos tienen disfunción ventricular asintomática. Es frecuente que los diabéticos presenten a lo largo del tiempo, como consecuencia del remodelado de las células miocárdicas y las alteraciones del transporte del calcio (secundario al acúmulo de lípidos en la membrana celular), un incremento tanto del grosor y rigidez como de la masa del ventrículo izquierdo y de la rigidez de las arterias, además de una reducción de la cavidad ventricular y, en algunas ocasiones, de la función ventricular (disfunción sistólica).

En las figuras 1 y 2 se esquematizan las alteraciones descritas en pacientes con DM, tanto desde el punto de vista molecular y bioquímico como desde el punto de vista de las alteraciones patológicas descritas en el corazón diabético y las manifestaciones clínicas consecuencia de la alteración vascular acelerada en el paciente diabético, normalmente en presencia de otros factores potencialmente generadores de daño cardíaco.

**Figura 1.** Múltiples factores inductores de daño vascular cardíaco en la diabetes mellitus



**Figura 2.** Evolución característica del paciente con diabetes mellitus tipo 2 a través de cardiopatía hipertensiva y/o cardiopatía isquémica hacia un cuadro clínico final de insuficiencia cardíaca congestiva con función sistólica deprimida o conservada



## DIABETES MELLITUS, INSUFICIENCIA CARDÍACA Y CONSIDERACIONES PRONÓSTICAS Y PREVENTIVAS

Como se comenta en la introducción y en el artículo sobre epidemiología de esta monografía, la enfermedad cardíaca marca el pronóstico del paciente con DM y supone la principal causa de morbimortalidad. La DM no solo aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, sino que también aumenta la tasa de letalidad, de manera que provoca que la mayoría de los pacientes muera por causas cardiovasculares, a menudo a edad temprana. Además de las formas clínicas tradicionales (infarto agudo de miocardio, angina de pecho, muerte súbita, etc.), existe una mayor frecuencia de isquemia silente. La prevalencia de la enfermedad de la arteria coronaria subclínica en la población diabética es alta, como se refleja por una tasa a largo plazo de infarto agudo de miocardio y muerte cardiovascular comparable a la de los pacientes no diabéticos con una historia documentada de infarto de miocardio. Ha habido un debate reciente en la comunidad científica sobre el valor de los programas de cribado para detectar la enfermedad arterial coronaria subclínica en pacientes con DM mediante pruebas no invasivas. En todo caso, medir la prevalencia y los factores clínicos predictores de isquemia silente en pacientes asintomáticos con DM2 parece juicioso. Para establecer también cuál es la prueba más coste-efectiva para el cribado de enfermedad coronaria en esta población, se diseñó el estudio DIAD. La principal conclusión del estudio DIAD (Detection of silent myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic subjects)<sup>9</sup> es que la prueba de isquemia no sirvió para modificar la evolución clínica ni el pronóstico de los pacientes. El auténtico reto consiste en identificar con precisión a aquellos pacientes diabéticos que carecen de historia previa de un episodio isquémico y a los que no manifiestan síntomas que sugieran con rotundidad la existencia de cardiopatía coronaria, en quienes está indicado realizar pruebas adicionales sobre el diagnóstico de la cardiopatía coronaria.

La presencia de DM puede estimarse que adelanta en unos 10 años la edad media de aparición de IC. Este es un fenómeno más acentuado en la población femenina, y la alteración del metabolismo hidrocarbonado resulta una condición que empeora el pronóstico de la IC, que llega a multiplicarse hasta por cuatro respecto al grupo control. Los factores más fuertemente asociados con el desarrollo de IC en el diabético adulto, a la luz de diversos registros, son los siguientes:

- Edad.
- Duración de la DM.
- Uso de insulina.
- Enfermedad coronaria.
- Enfermedad arterial periférica.
- Fallo renal.
- Mal control glucémico (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] > 9 %).
- Microalbuminuria.

El pronóstico de la IC en los diabéticos frecuentemente es desfavorable, incluso si se trata de disfunción diastólica, ya que se multiplica hasta por cuatro la mortalidad en comparación con sujetos no diabéticos. En los casos de diabéticos con disfunción sistólica, el pronóstico también sigue siendo muy desfavorable tanto a corto como a largo plazo, fundamentalmente cuando la disfunción es secundaria a CI, con una mayor probabilidad y riesgo de desarrollar *shock* cardiogénico y muerte súbita; la mortalidad se incrementa hasta un 35 % al año. Los estudios clásicos de intervención realizados en pacientes con diagnóstico de IC<sup>10</sup> con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y betabloqueantes observan una mortalidad superior en los subgrupos que incluyen a pacientes diabéticos. El mal control glucémico en los sujetos diabéticos parece aumentar el riesgo de tener IC. Hay que considerar que la DM predispone a la IC, y la IC, a la DM. Sin embargo, la relación existente entre la IC y la DM en la actualidad todavía no está bien establecida.

El porcentaje de diabéticos en los registros de IC clásicos ha sido muy variable, desde un 15 hasta un 41 %, tanto en individuos con enfermedad coronaria demostrada como sin ella. En los últimos años se han llevado a cabo varios registros hospitalarios en los que se ha observado que una gran parte de los sujetos diabéticos ancianos tienen IC diastólica; este tipo de disfunción resulta más típico y característico de la mujer anciana diabética. Por el contrario, la disfunción ventricular sistólica en los diabéticos es más típica y característica de sujetos más jóvenes con enfermedad valvular evolucionada o diagnóstico previo de CI. Se ha estimado que aproximadamente un 40 % de los sujetos ingresados en los servicios de Medicina Interna con el diagnóstico de IC son diabéticos<sup>11</sup>. En sujetos ancianos diabéticos, y sobre todo en las mujeres diabéticas, con frecuencia un signo de isquemia coronaria aguda es la aparición de IC.

Respecto al control metabólico en los pacientes con IC, destacan los estudios recientes que han relacionado el nivel de HbA<sub>1c</sub> con el pronóstico de estos pacientes diabéticos con IC<sup>12,13</sup>. La relación entre los niveles de HbA<sub>1c</sub> y los eventos en pacientes con IC avanzada presenta una curva en J, como muestran algunos registros recientes, por lo que resulta peor tener niveles de HbA<sub>1c</sub> muy bajos. Los pacientes con niveles de HbA<sub>1c</sub> por encima del 7,3 % presentan mayor supervivencia que los que muestran niveles de HbA<sub>1c</sub> más bajos. Este hecho testado en varios registros y ensayos pone de manifiesto una relación compleja entre el control glucémico, la HbA<sub>1c</sub> y la supervivencia en los pacientes con IC y DM. Hay que destacar que los niveles de HbA<sub>1c</sub> son un marcador del estado metabólico global y que se pueden ver influidos por la desnutrición proteica y el estrés metabólico, frecuentes en pacientes con IC avanzada, lo que podría explicar que unos mayores niveles de HbA<sub>1c</sub> se relacionen con un mejor pronóstico. Asimismo, los niveles muy bajos pueden asociarse con mayor presencia de hipoglucemias, dato que también conlleva un peor pronóstico. En los últimos

años, tanto en pacientes con IC como en pacientes diabéticos hospitalizados por otras causas, se ha transmitido un mensaje de precaución en cuanto a un control muy intensivo de la glucemia. Son aconsejables niveles en torno a 140 mg/dl en situación basal y 180 mg/dl en fase posprandial, como norma general. Respecto al punto de vista clínico del paciente diabético con IC, no existen rasgos diferenciales en la expresividad clínica.

### TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DIABETES MELLITUS

Los principales objetivos en la atención del sujeto diabético con cardiopatía son la reducción del número de eventos cardiovasculares y de la mortalidad a corto y largo plazo, además de intentar mantener la máxima funcionalidad y calidad de vida posible. Se debe destacar la importancia de conseguir un óptimo control glucémico junto con otros factores de riesgo cuando el paciente tenga una cierta expectativa vital, individualizando siempre objetivos y tratamientos, evitando las hipoglucemias y sensibilizando a este grupo de población acerca de la importancia de la prevención cardiovascular con el objetivo de prevenir posibles futuros eventos cardiovasculares. Con los datos disponibles en nuestro medio en la actualidad, podemos afirmar que aún existe un amplio margen de mejora en la prevención cardiovascular de los sujetos diabéticos. La prevención del desarrollo de IC en pacientes diabéticos pasa, en primer lugar, por la prevención de la CI y por un adecuado control de la hipertensión arterial. El tratamiento farmacológico de la IC es, en esencia, similar en los pacientes diabéticos y en los no diabéticos, y se basa en la administración de diuréticos, IECA y betabloqueantes, así como digital, espironolactona y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) como norma general. Hasta el momento no se ha demostrado que existan diferencias en el esquema terapéutico de la IC en sujetos diabéticos en comparación con sujetos no diabéticos con IC. Disponemos de un escaso número de trabajos llevados a cabo en pacientes con DM e IC, pero los resultados obtenidos de subgrupos de población muestran una eficacia similar del tratamiento convencional para la IC en ambos grupos poblacionales (diabéticos y no diabéticos). Se ha demostrado que un control estrecho de la glucemia que alcance cifras de HbA<sub>1C</sub> inferiores al 7 %, unido al abordaje integral de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la DM, podría reducir tanto la incidencia como la prevalencia de IC en estos sujetos<sup>12</sup>. Además, es reconocido que el estricto control de la glucemia produce una disminución de las complicaciones macrovasculares en función del descenso de la HbA<sub>1C</sub>. El mayor beneficio se obtiene con la intervención multifactorial de todos los factores de riesgo cardiovascular y no solo con el control de las glucemias.

El tratamiento normoglucemiante del paciente con DM e IC merece algún comentario pormenorizado<sup>14,15</sup>. Básicamen-

te, debe evitarse el empleo de tiazolidinedionas en los pacientes diabéticos con cualquier grado de IC, dado que aumenta el riesgo de retención hidrosalina y, por ello, empeora la IC. La información disponible sobre la utilidad de diversos fármacos (supresores del eje renina-angiotensina-aldosterona y betabloqueantes) en pacientes con IC deriva de ensayos clínicos realizados en pacientes con fracción de eyección deprimida (la clásicamente llamada «IC sistólica»). No existen hasta la fecha datos sobre el efecto pronóstico de dichos fármacos en pacientes con «IC diastólica». La información de que disponemos sobre los resultados de los fármacos antes citados en pacientes diabéticos con IC con función sistólica deprimida no se ha extraído de estudios específicamente diseñados en diabéticos, sino de los ensayos clínicos generales sobre IC, en los que se han realizado análisis *post hoc* en los subgrupos de pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado. Además, en todos los casos el diagnóstico de DM se definía por la historia clínica, sin hacer distinciones entre la DM tipo 1 y la DM2. Los datos extraídos de subgrupos indican una eficacia similar del tratamiento convencional para la IC en ambas poblaciones. Los diuréticos son los fármacos que más rápida y eficazmente mejoran los síntomas congestivos en los pacientes con IC, aunque no existen ensayos clínicos que hayan estudiado su efecto sobre el pronóstico y la mortalidad. Puesto que los diuréticos pueden elevar los valores de glucemia en pacientes con DM2, sobre todo en dosis altas, es necesaria una titulación cuidadosa de la dosis en estos pacientes mediante el uso de la dosis mínima eficaz. Los IECA son los fármacos que primero demostraron una mejora en la supervivencia de pacientes con IC con fracción de eyección deprimida y en los casos de disfunción ventricular asintomática. Estos datos son también aplicables a los pacientes diabéticos. Parece verosímil que la dosis máxima tolerada de IECA sea la opción más apropiada en los pacientes diabéticos. El empleo de IECA como fármaco antihipertensivo (entre otras acciones) para el inicio del tratamiento de la hipertensión arterial es de elección, salvo que existan contraindicaciones, dado que se ha demostrado ampliamente su eficacia tanto en la prevención de la disfunción ventricular, incluso asintomática, como en el tratamiento de esta. También varios estudios han demostrado la eficacia de los IECA en cuanto a reducción de mortalidad y tasa de reingresos tanto en sujetos no diabéticos como en diabéticos. Los principales efectos beneficiosos de los IECA en los sujetos diabéticos con IC son la reducción de la presión diastólica del ventrículo izquierdo y del diámetro del ventrículo derecho, así como la prevención y regresión de la hipertrofia del miocardio. Con el empleo de IECA disminuyen los niveles de angiotensina, lo que da lugar a una mejoría en la función de las células miocárdicas, además de prevenir la aparición de importantes cambios en la matriz colágena. En pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, el empleo tanto de los IECA como de los ARA II es una opción terapéutica avalada en la literatura. La mayor parte de los comités de

expertos resaltan los resultados favorables del empleo de IECA y ARA II en la población diabética.

Los betabloqueantes pasaron hace décadas de estar contraindicados en la IC a ser fármacos de elección obligatoria por su efecto pronóstico muy favorable en pacientes con IC y disfunción sistólica. Clásicamente también se consideraba que la DM era una contraindicación relativa para su utilización, pero en la actualidad los betabloqueantes tienen un efecto favorable en los pacientes diabéticos, con hipertensión arterial o CI, y también en la IC. Algunos betabloqueantes específicos, como carvedilol, son capaces de disminuir los niveles de HbA<sub>1c</sub>, la agregación plaquetaria y la viscosidad de la sangre, además de mejorar el perfil lipídico y reducir la tasa de muerte súbita. Se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos en los cuales se ha observado el efecto beneficioso de los betabloqueantes de forma significativa en los sujetos diabéticos, aunque el beneficio de forma global fue algo inferior en los diabéticos en comparación con los no diabéticos, con la excepción de los estudios realizados con carvedilol.

Se desconoce si el control metabólico de la DM puede hacer regresar las alteraciones miocárdicas y de la microcirculación coronaria a largo plazo en el paciente con enfermedad ya establecida. El tratamiento más eficiente de la IC en los sujetos diabéticos (al igual que de la enfermedad coronaria) es su prevención. Debemos considerar al paciente diabético como un sujeto con mayor predisposición a tener IC, y por ello habrá que establecer y definir unas medidas generales y un plan preventivo asumido por el paciente.

Como ya se ha citado, prevenir el posible desarrollo de cardiopatía en el diabético a lo largo de la evolución de la enfermedad requiere llevar a cabo un control integral y estrecho de todos los factores de riesgo cardiovascular modificables, además de insistir en el empleo de IECA (los cuales han demostrado un gran poder preventivo de IC en la DM, especialmente cuando existe algún grado de hipertensión arterial) y de las estatinas como fármacos casi rutinariamente utilizados en la mayoría de pacientes diabéticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson PWF, Kannel WB. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. In: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M, editors. Hyperglycemia, diabetes, and vascular disease. New York: Oxford University Press; 1992. p. 21-9.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
3. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2012. Disponible en: URL: [http://www.sediabetes.org/Estrategia\\_en\\_diabetes\\_del\\_SNS\\_Accesible.pdf](http://www.sediabetes.org/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf)
4. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S11-63.
6. Ascaso JF; Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular. Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Documento SED. Mayo Ediciones: Barcelona; 2007
7. Ryden L, Standall E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
8. Francis GS. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? *Heart* 2001;85(3):247-8.
9. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-55.
10. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24(9):1614-9.
11. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ayub-Ferreira SM, Guimaraes GV, Chizzola PR, et al. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure-subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE) trial. *Am Heart J* 2010;159(1):90-7.
12. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, et al. HbA1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2008 51:12;2197-204.
13. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(5):422-8.
14. Gargallo E. Diabetes mellitus tipo 2 y daño cardíaco: historia natural, diagnóstico y estrategia terapéutica. Factores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas. SEMI 2008:41-70.
15. Alonso-García A, García-Soidán FJ, Lisbona-Gil A. Treatment guidelines for hyperglycaemia in type 2 diabetes patients with stable chronic heart failure or ischemic cardiomyopathy without heart failure. *Med Clin (Barc)* 2010;134(13):596-9.