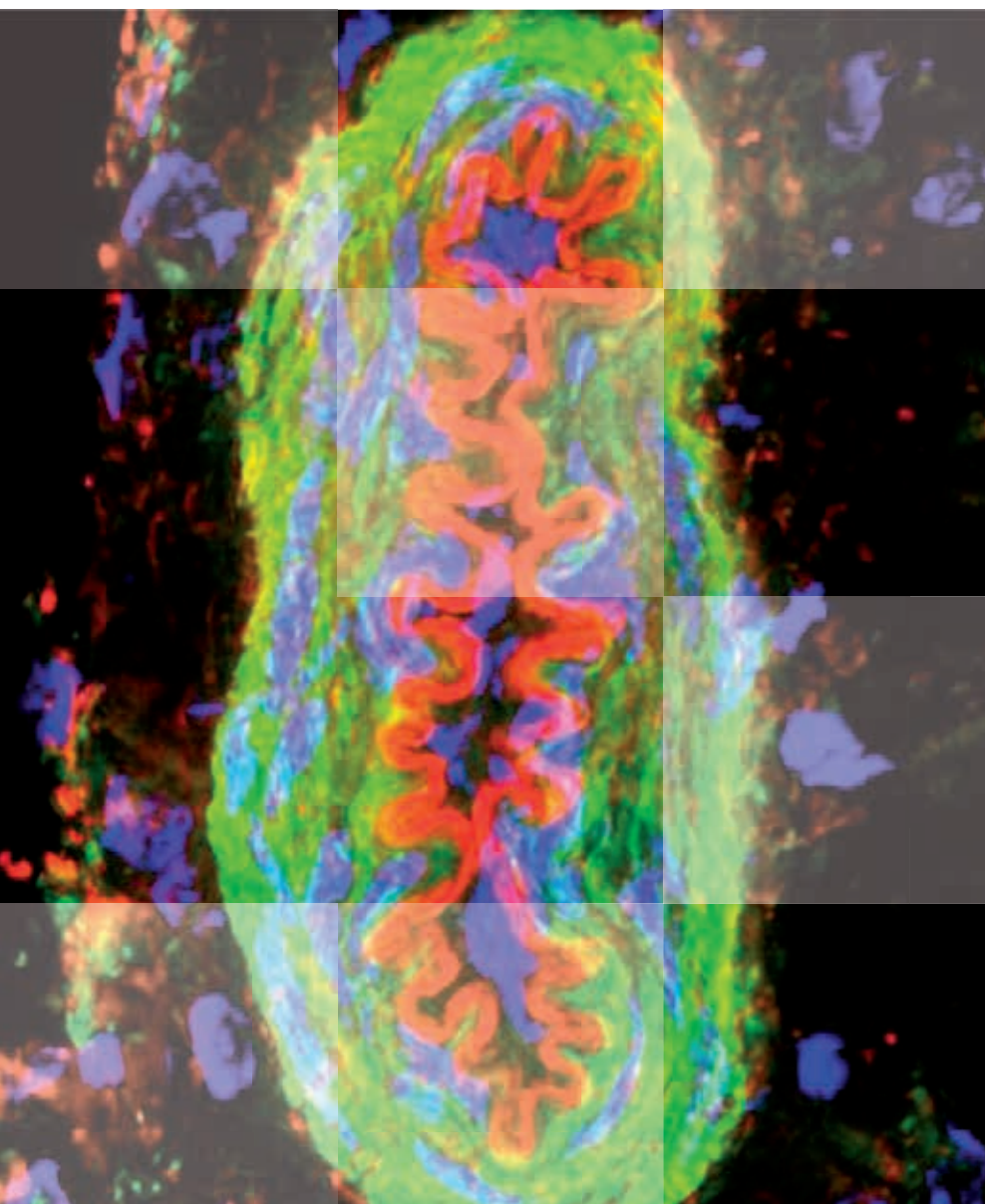


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O Diabetes práctica



La diabetes que le interesa al cardiólogo (2)

Coordinador:

José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:

Lorenzo Fácila Rubio

José Manuel Forcada Sainz

José Manuel Millaruelo Trillo

José Luis Torres Baile

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica



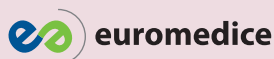
Director:
José Manuel Millaruelo Trillo

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



Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
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, la portada es una imagen de la insuficiencia cardíaca. El estrechamiento de las arteriolas conducen a la falta de sangre oxigenada que fluye a los músculos del corazón.

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.

SUMARIO:

Contínium en la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético	2
José Manuel Millaruelo Trillo	
Importancia del control de la glucemia durante el síndrome coronario agudo	9
Lorenzo Fácila Rubio	
Enfoque del paciente diabético con cardiopatía isquémica	15
José Luis Torres Baile, José Manuel Forcada Sainz	

Contínium en la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético

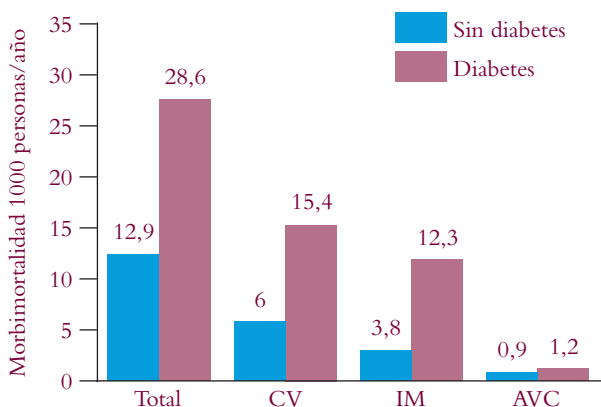
José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza. RedGDPS Aragón

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye un aspecto clave en el manejo y tratamiento de la diabetes. Como sabemos, su presencia potencia el efecto de los otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y multiplica de 2 a 4 veces el riesgo de eventos cardiovasculares (figura 1), dependiendo de la localización de estos y también del sexo de los pacientes (relativamente, su influencia es más importante en las mujeres¹).

Superado el falso concepto de equivalencia de la diabetes a la presencia de ECV tras el metaanálisis de Bulughapitiya² y, en España, el trabajo de Cano et al.³, no podemos infravalorar su importancia, por lo que pretendemos desarrollar este trabajo siguiendo el modelo del contínium de la ECV. Este concepto fue desarrollado por Dzau en el año 1991 y ha sido adaptado a diferentes situaciones, en este caso, la diabetes.

Figura 1. Influencia de la diabetes en la morbimortalidad cardiovascular asociada a otros factores de riesgo cardiovascular



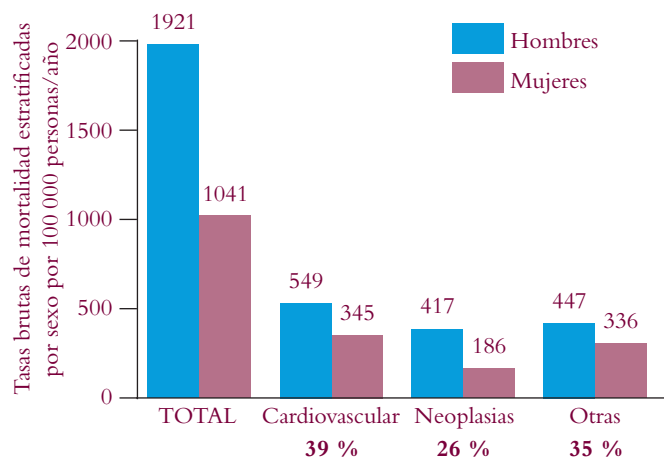
AVC: accidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio.

Tomada de la referencia 1.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES EN EL SIGLO XXI

Afortunadamente, gracias a los esfuerzos de diagnóstico más precoz y manejo más estricto de la glucemia y otros FRCV, a los avances en técnicas cardiológicas de diagnóstico de imagen y de intervencionismo, y a la mejora en el conocimiento de la enfermedad por parte de profesionales y pacientes, ahora podemos afirmar que el porcentaje siempre comentado de que la ECV supone el 80 % de las muertes en diabetes se ha convertido, según distintas series, en aproximadamente un 50 % (figura 2). Sigue siendo una cifra muy importante, por lo que debemos centrar nuestros esfuerzos en rebajarla. Ha disminuido la mortalidad global por diabetes y la específica por causas cardiovasculares⁴⁻⁶.

Figura 2. Causas de mortalidad



Tomada de la referencia 3.

Pero también debemos considerar que los pacientes diabéticos tienen, globalmente, unas expectativas de vida similares a la población no diabética. Se encuentra una diferencia muy notable en contra de la población diabética cuando se considera la población de mediana edad, con la importante repercusión en años de vida perdidos⁷.

Por último, hay que intentar compatibilizar los conceptos. La prevalencia de la diabetes y sus complicaciones, incluidos ingresos hospitalarios o necesidades de revascularización, es cada vez mayor. Ello es debido, sobre todo, a la menor mortalidad, ya que el aumento de la incidencia es más discreto, pero la morbimortalidad intrínseca de la diabetes ha descendido⁸.

El concepto de continuo cardiovascular fue introducido por Dzau en 1991. Nos habla de la progresión hasta la ECV desde la presencia de los factores de riesgo. Con el paso de los años se ha ido modificando (figuras 3 y 4), sobre todo a raíz de los conocimientos de la importancia del eje renina-angiotensina-aldosterona. Se habla de continuo cardiorrenal y de la aparición de los grandes estudios cardiovasculares desde mediados de los noventa, cuando se confirmaban los beneficios del tratamiento de los FRCV y del uso de ciertos fármacos vasoactivos en fases más avanzadas del proceso.

Se va a utilizar este concepto para tratar los aspectos fundamentales de la ECV y la diabetes, haciendo hincapié en los conocimientos recientes y en los aspectos de interrelación, no siempre satisfactoria, de los médicos de Atención Primaria y la Cardiología, en los distintos momentos evolutivos de la enfermedad en el paciente.

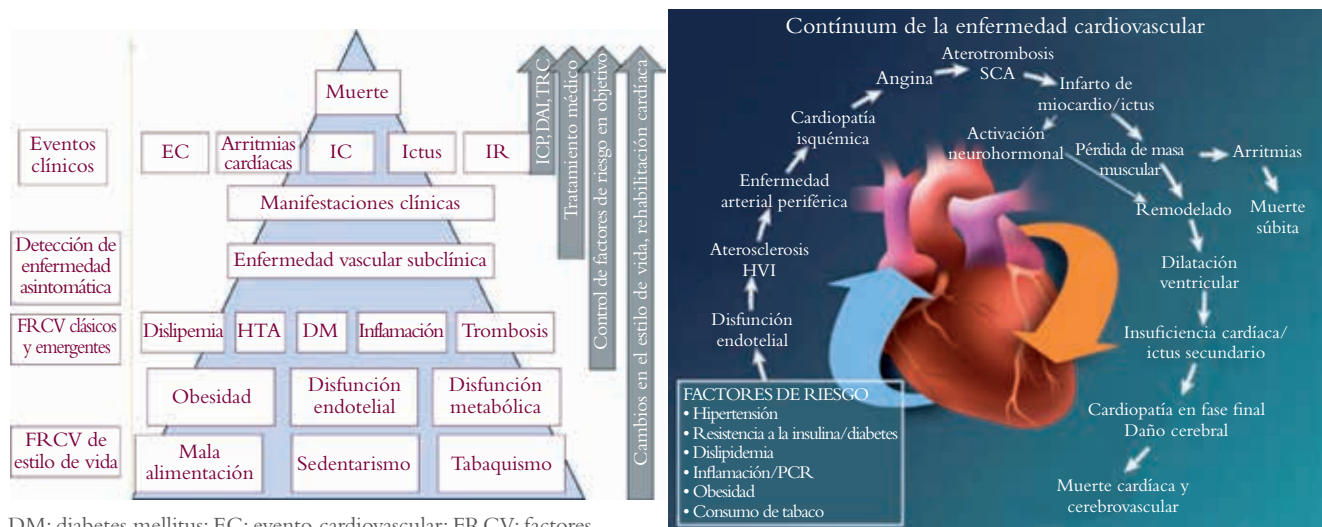
Así, se podría considerar al paciente diabético en una situación de diagnóstico reciente, con su enfermedad más evolucionada, en ambos casos con la constelación acompañante de otros FRCV, con la sospecha de una ECV silente, tras un evento cardiovascular reciente que algunas veces precede al diagnóstico de la diabetes o con la evolución de este hasta fases terminales de una patología cardiovascular.

LA FASE INICIAL

Ya en el momento del diagnóstico de diabetes, el paciente presenta, de una manera prácticamente constante, una constelación de FRCV (dislipemia, hipertensión arterial [HTA] y tabaquismo) y unos hábitos poco saludables (dieta inadecuada, sedentarismo) que, sin duda, han precipitado la aparición de la enfermedad. Desde la introducción de los nuevos objetivos para su diagnóstico, nada que ver con la época del UKPDS, la presencia de complicaciones micro o macrovasculares ha disminuido notablemente, pero su constatación no supone en absoluto una rareza, sobre todo de estas últimas.

Por causas «multifactoriales», el control de los FRCV no es óptimo, muchas veces ni siquiera adecuado⁹, en todos los países y en distintos ámbitos sanitarios. Incluso, en ocasiones algunos fármacos, como las estatinas, se utilizan más en prevención primaria que en secundaria; todo un contrasentido. Pero es que la relación entre presencia de FRCV y los eventos objetivados dista de ser lineal o simple¹⁰, y se encuentran trabajos que plantean varios interrogantes. Quizás el más destacado sea el ADDITION, en el que el control estricto de los FRCV desde el inicio de la

Figuras 3 y 4. Distintos enfoques del modelo de Dzau



DM: diabetes mellitus; EC: evento cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; IR: insuficiencia renal.

PCR: proteína C reactiva; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; SCA: síndrome coronario agudo.

diabetes diagnosticada por *screening* frente a la práctica habitual no mostró disminución de los eventos, como se podía esperar¹¹.

Ello puede explicar, por lo menos en parte, que, respecto al manejo de los FRCV, existen dos posturas que, aunque no son específicas de médicos de familia o cardiólogos, son aceptadas en muy distinta proporción en ambos ambientes profesionales.

Existen los defensores de utilizar las guías de práctica clínica (GPC) «al pie de la letra», teniendo menos en cuenta otras circunstancias, como la calidad intrínseca de estas o las peculiaridades del paciente. También están los que son demasiado escépticos y nunca encuentran evidencias suficientes para justificar la primera postura. Sería muy deseable poder profundizar en las razones de unos y otros y así acercar posturas, que aparecen distantes e incluso conflictivas cuando el paciente transita de la Atención Primaria a la especializada, con el consiguiente descrédito de los profesionales, unos y otros. Pero lo más importante es que la incertidumbre que se genera en el paciente le acarrea desconfianza y, probablemente, influya en la mala cumplimentación.

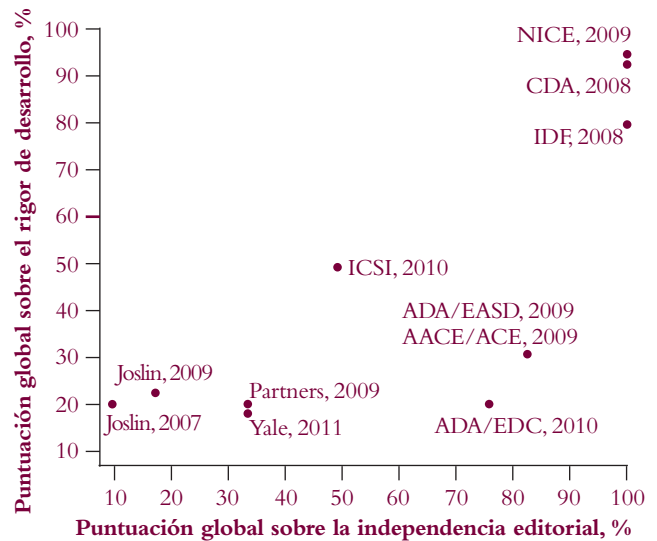
La primera postura es defendida de modo prácticamente unánime por las Sociedades Científicas de las especialidades relacionadas, que no encuentran demasiadas dificultades para trasladar la eficacia (resultados de los estudios clínicos aleatorizados) a la eficiencia (sus resultados en la vida real de los pacientes). Es, sin duda la doctrina que se difunde en congresos y revistas científicas, aunque existen muy pocos (si es que hay alguno) estudios que comparen los resultados de su práctica con los del seguimiento menos riguroso de sus postulados.

Los que comparten otra visión de las cosas tienen más dificultades en defender sus convicciones, pues pocos foros les son permitidos y a menudo se les despacha con el despectivo término de «practicantes de la inercia clínica», sin espacio para el conocimiento compartido y la crítica constructiva. Aprovecho este espacio para hacer mención de diversas referencias bibliográficas que objetivan las dudas que se nos pueden plantear con el seguimiento rígido de las GPC¹²⁻¹⁵ (figura 5).

EL PACIENTE DIABÉTICO CON EVENTO CARDIOVASCULAR

La atención propiamente compartida del paciente diabético suele comenzar cuando este ha sufrido algún evento cardiovascular o cuando hay sospecha por parte del médico de familia de una sintomatología que puede sugerir enfermedad habitualmente subclínica. Esta última situación es, en mi opinión, un tema no bien resuelto por falta de sensibilidad en el manejo de los pacientes diabéticos en la fase que diríamos

Figura 5. Rigor e independencia en el desarrollo de las guías de práctica clínica de diabetes



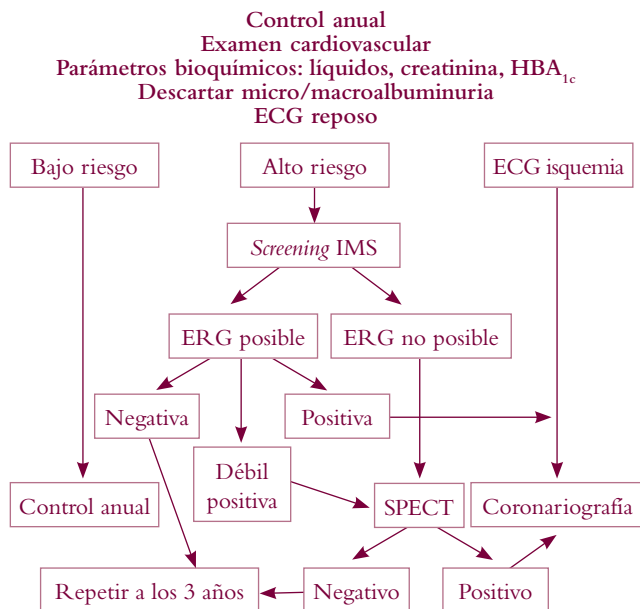
AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ACE: American College of Endocrinology; ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; EDC: College of Diabetes Educators; ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement; IDF: International Diabetes Federation; NICE: National Institute for Clinical Excellence. Tomada de la referencia 14.

«de prevención primaria» y por falta de medios materiales o de personal o motivación cuando son derivados a las consultas especializadas. El paso del paciente asintomático al paciente con evento, sin ninguna duda tributario «de prevención secundaria» en el caso de que este no haya sido fatal, es demasiado brusco, y parece posible hacer algo más de lo que realizamos actualmente en este intervalo de tiempo, que suele ser prolongado.

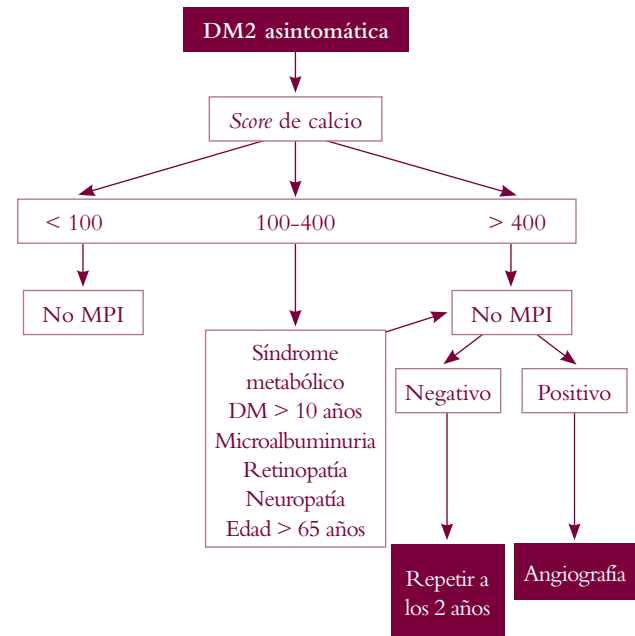
Los criterios de diagnóstico de isquemia silente en el paciente diabético deberían ser consensuados¹⁶ y de obligado cumplimiento. Estos han ido siendo modificados con el paso del tiempo con la aparición de técnicas más precisas en el ámbito especializado o con la práctica más habitual del índice tobillo-brazo en Atención Primaria. Existen distintos protocolos que, con el paso del tiempo, incluyen pruebas más sofisticadas (figuras 6 y 7), que pueden ir desde la conocida prueba de esfuerzo a la detección de calcio coronario en los lugares en los que existan los medios necesarios. Nos parece de gran interés el documento de evaluación de la Agencia Catalana, que valora aspectos de eficacia y efectividad y también costes.

Otra situación no frecuente, pero tampoco esporádica, es la aparición de diabetes en un paciente con ingreso reciente por cardiopatía isquémica. Es bien conocido el aumento de riesgo cardiovascular (RCV) ya en los estadios prediabéticos, con un incremento de riesgo progresivo¹⁷. Esta situación

Figuras 6 y 7. Distintos enfoques evolutivos en el diagnóstico de la isquemia silente.



ECG: electrocardiograma; ERG: ergometría (prueba de esfuerzo); IMS: isquemia miocárdica silente; SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica. Modificadas de la referencia 16.



DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; MPI: monitorización de la perfusión miocárdica.

avala a los que preconizan que la diabetes es una ECV con hiperglucemia. Su manejo no debe diferir de la situación más frecuente en la que la diabetes precede al evento isquémico.

Como decíamos, el paciente tipo que compartimos médicos de familia y cardiólogos es el que ya ha sufrido un evento, probablemente un infarto agudo de miocardio. En este caso, los ambiciosos objetivos de las GPC tienen su indicación indiscutible, pero existen algunos matices que es preciso señalar.

En cuanto al control glucémico, los distintos metaanálisis surgidos en los últimos años han mostrado que un control glucémico estricto no presenta beneficio para la prevención de la enfermedad macrovascular³⁰ y se pueden considerar adecuados valores algo por encima de los de control mas intensivo. Pero ello no debe implicar solo una «dejación de funciones» y, teniendo en cuenta otras características del paciente, como su edad, tiempo de evolución de la diabetes y otras de carácter psicosociológico, se deben tolerar pequeñas variaciones sobre los objetivos mayoritariamente consensuados.

Las ideas fundamentales son utilizar fármacos seguros para el sistema cardiovascular y evitar las hipoglucemias, ya que, sobre todo tras el estudio ACCORD, sabemos de sus efectos deletéreos. Quizás pensamos que los episodios hipoglucémicos se producen casi en exclusiva en los pacientes estrictamente controlados, pero un reciente estudio¹⁸ nos muestra que se

da en el amplio espectro de los pacientes, incluso en los que presentan cifras de control elevado inaceptables.

En cuanto a la necesidad de un control adecuado de la tensión arterial, también se han producido cambios recientes que muchas veces no son tenidos en cuenta a la hora de dar la información a los pacientes. Las evidencias más recientes no avalan la necesidad de conseguir como objetivo 130/90 mmHg, y se acepta que 140/85 mmHg pueden ser las cifras adecuadas. Existe un aspecto a tener muy en cuenta en los pacientes diabéticos que presentan cardiopatía isquémica y que indica el peligro de reducir en exceso la tensión arterial diastólica en estos pacientes¹⁹.

Merece una mención especial la relación entre la diabetes y la HTA. Se sabe que, al menos, 2/3 de los pacientes diabéticos son también hipertensos, y que el desarrollo de ambas entidades clínicas suele ser simultáneo, aunque a veces la HTA puede preceder a la diabetes. Hay varios mecanismos que subyacen en esta asociación. La insulimorresistencia a través de la vía del óxido nítrico, el estímulo simpaticomimético de la hiperinsulinemia, el efecto sobre la capa muscular vascular y la retención de sodio y el efecto sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona podrían explicarlo. La potencia relativa de estos mecanismos y su efecto tanto en el tono muscular vascular como en su estructura pueden diferir según las circunstancias fisiopatológicas y tener distinta

importancia en los diferentes fenotipos de la enfermedad. La obesidad es el principal factor de confusión que comparten habitualmente la diabetes y la HTA. Por otra parte, en edades avanzadas, las diferencias entre las consecuencias de la HTA en pacientes diabéticos y no diabéticos se atenúa.

La presencia de la diabetes implica un aumento del RCV en el paciente diabético. El sexo (varón), la edad y el índice de masa corporal son factores de riesgo independientes para el desarrollo de HTA. También influye la duración de la diabetes, mientras que una buena función renal resulta protectora. Tanto las complicaciones macrovasculares como, especialmente, las microvasculares son más prevalentes entre los pacientes diabéticos que, además, presentan HTA (figura 8).

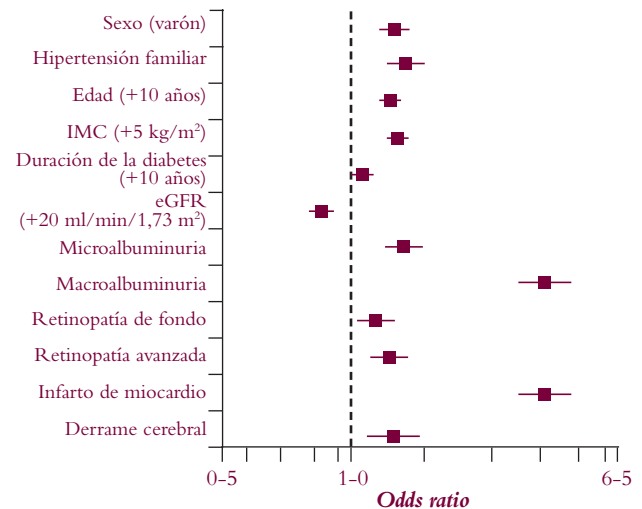
Como se indicaba, el cambio producido en las cifras objetivo de control se debe a que, aunque en estudios observacionales parecía haber un beneficio, al disminuir la tensión arterial hasta 130/80 mmHg, esto no se comprobó cuando se hacían estudios aleatorizados. Por ello, para no tratar a muchos pacientes de una manera innecesaria, para no aumentar gratuitamente el número de visitas y controles (no solo el número de fármacos recomendados) y para evitar posibles interacciones farmacológicas, se recomiendan las nuevas cifras objetivo de 140/85 mmHg, una vez demostrada, además, la existencia del efecto de la llamada curva J.

En cuanto a la selección de los fármacos a utilizar para el tratamiento de la HTA en el paciente diabético, deberemos tener en cuenta su eficacia, su seguridad y, especialmente en esta situación, que tengan un perfil metabólico favorable, esto es, que no eleven la glucemia ni los lípidos.

Esta postura parece la más razonable, a pesar de que en el metaanálisis Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration no hubo diferencias en los resultados entre los fármacos utilizados, dependiendo estos únicamente de la reducción de la tensión arterial obtenida.

Por lo ya comentado en la fisiopatología, la importancia del mecanismo del eje renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes diabéticos hace muy recomendable —indispensable podría decirse— utilizar inhibidores de este (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o los más recientes y mejor tolerados bloqueadores de este (antagonistas de los receptores de la angiotensina II), que evitan, entre otros problemas, la tos que puede aparecer en el tratamiento con los primeros. Seguramente será necesario añadir otros fármacos y, en este caso, los antagonistas del calcio o los diuréticos de tipo tiazídico a dosis bajas parecen ser los de elección. En los casos de tensión arterial inicial elevada, es conveniente empezar ya con una asociación desde el principio del tratamiento^{20,21}.

Figura 8. Características asociadas con la hipertensión arterial en pacientes con diabetes tipo 2



eGFR: filtración glomerular estimada; IMC: índice de masa corporal. Modificada de la referencia 21.

Las cifras objetivo de colesterol para prevención secundaria en diabéticos oscilan según distintas sociedades científicas entre 100 mg/dl y 70 mg/dl, existiendo en los ensayos que las avalan mínimas diferencias en resultados como ingresos hospitalarios o mortalidad cardiovascular, pero no en mortalidad total²².

Sería imperdonable olvidarnos, como es frecuente, de la importancia del tabaco como FRCV y de importancia como principal factor de riesgo atribuible poblacional en nuestro país. El consejo breve ha demostrado cifras de hasta un 10 % de abandono del hábito anualmente y, si este es compartido y reforzado en las consultas de Atención Primaria y especializada, es probable que el éxito sea mayor²³.

En todo este razonamiento no debería verse ningún afán economicista; no es ese mi planteamiento. Pero sí hay que tener en cuenta, y muchos estudios lo avalan, que el coste de los fármacos y el número de tomas al día limitan en gran manera la adherencia al tratamiento, y esta se relaciona, como bien sabemos, con los eventos clínicos y el número de hospitalizaciones.

LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DE LARGA EVOLUCIÓN

Con el paso de los años, que afortunadamente son muchos gracias a los fármacos que se utilizan de forma habitual (estatina, antiagregante, betabloqueante e inhibidor del eje

renina-angiotensina-aldosterona), el paciente precisará de técnicas intervencionistas, cuyos resultados sabemos que son menos satisfactorios en los pacientes diabéticos²⁴. Existe un gran debate a nivel cardiológico sobre el tipo de técnica a utilizar y la vigencia de la postura conservadora utilizando solo fármacos, sin que exista una postura única al respecto y cuyas conclusiones escapan al ámbito de este trabajo.

Hay que recordar la influencia de seguir una dieta adecuada y, sobre todo, del ejercicio, ya que ambos mantienen sus efectos favorables incluso en estos estadios avanzados de la ECV²⁵.

Hasta ahora hemos hablado en exclusiva de factores biológicos, cifras objetivo y tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, pero no querría terminar, dado que es un aspecto que pocas veces se explicita, sin mencionar la importancia de otros factores psicosociales²⁶ en el desarrollo y pronóstico de la cardiopatía isquémica. Probablemente, el médico de familia esté en una mejor posición para valorarlos por el conocimiento más profundo y prolongado del paciente, pero no debería ser óbice para que fuese también investigado por el cardiólogo. Una pregunta de difícil respuesta es qué hacer con un paciente cuyas circunstancias personales son la causa de que su RCV esté aumentado y tenga más dificultades para poder practicar unos hábitos dietéticos y de ejercicio adecuados, e incluso comprar sus medicamentos o acudir a las citas.

Como resumen, hay que señalar que la diabetes aumenta el riesgo de muerte súbita, el riesgo de tener una ECV a lo largo de la vida²⁷ y el riesgo de muerte tras el infarto o tras haber sufrido una intervención coronaria. Es decir, la diabetes es la peor compañía a lo largo de toda la vida de la ECV, por lo que, como señala siempre Jaacko Tuomilehto, la prevención de esta es la mejor prevención de la ECV²⁸.

PUNTOS CLAVE

- La mortalidad cardiovascular de la diabetes ha disminuido, aunque el aumento de la prevalencia de la diabetes distorsione la letalidad cardiovascular de esta, que aparece magnificada.
- La diabetes confiere un mayor riesgo para ECV antes, después y durante el evento. La prevención ideal es evitar la diabetes.
- El manejo compartido del paciente diabético da lugar a situaciones de contradicción de mensajes e incertidumbre y desconfianza por parte del paciente.
- El manejo de las GPC, individualizando los objetivos según las características del paciente y adoptando los nuevos y cambiantes conocimientos, parece la mejor estrategia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
2. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
3. Cano J, Baena-Diez J, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
4. Gregg E, Cheng Y, Saydah S. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 2012;35:1252-7.
5. Campbell P, Newton C, Patel A, Jacobs E, Gapstur S. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 2012;35:1835-44.
6. Lind M, Garcia-Rodriguez L, Booth G, Cea-Soriano L, Shah B, Ekeröth G. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia* 20 Jun 2013. doi:10.1007/s00125-013-2949-2. [Epub ahead of print]
7. Taylor K. 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;36:2366-71.
8. Gulliford M, Charlton J. Is relative mortality of type 2 diabetes mellitus decreasing? *Am J Epidemiol* 2009;169:455-61.
9. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.
10. Regidor E, Franch J, Seguí M, Serrano R, Rodríguez-Artalejo F, Artola S. Traditional risk factors alone could not explain the excess mortality in patients with diabetes: a national cohort study of older Spanish adults. *Diabetes Care* 2012;35:2503-9.
11. Griffin S, Borch-Johnsen K, Davies M, Khunti K, Rutten G, Sandbæk A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with

- type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-67.
12. Mühlhauser I, Meyer G. Evidence base in guideline generation in diabetes. *Diabetologia* 2013;56:1201-9.
 13. Montori V, Wang Y, Alonso-Coello P, Bhagra S. Systematic evaluation of the quality of randomized controlled trials in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1833-8.
 14. Bennett W, Odelola O, Wilson L, Bolen S, Selvaraj S, Robinson K. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:27-36.
 15. Vigersky R. A review and critical analysis of professional societies' guidelines for pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12:246-54.
 16. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin J, Moulin P. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab* 2004;30:3S3-18.
 17. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
 18. Lipska K, Warton E, Huang E, Moffet H, Inzucchi S, Krumholz H, et al. HbA1c and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: The Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* 2013 Jul 30. [Epub ahead of print]
 19. Zhao W, Katzmarzyk P, Horswell R, Wang Y, Li W, Johnson J, et al. Aggressive Blood Pressure Control Increases Coronary Heart Disease Risk Among Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2013 Jun 11. [Epub ahead of print]
 20. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
 21. Ferrannini E, Cushman W. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601-10.
 22. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One* 2013;8:e65174.
 23. Qin R, Chen T, Lou Q, Yu D. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: Meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 2013;167:342-50.
 24. Currie C, Peyrot M, Morgan C, Poole C, Jenkins-Jones S, Rubin R, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1279-84.
 25. Lin C, Li C, Liu C, Lin W, Fuh M, Yang S, et al. Impact of lifestyle-related factors on all-cause and cause-specific mortality in patients with type 2 diabetes: the Taichung Diabetes Study. *Diabetes Care* 2012;35:105-12.
 26. Östgren C, Sundström J, Svennblad B, Lohm L, Nilsson P, Johansson G. Associations of HbA1c and educational level with risk of cardiovascular events in 32,871 drug-treated patients with Type 2 diabetes: a cohort study in primary care. *Diabet Med* 2013;30:e170-7.
 27. Franco O, Steyerberg E, Hu F, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1145-51.
 28. Tuomilehto J. Type 2 Diabetes Is a Preventable Disease. Lifestyle Is the Key. *Journal of Medical Sciences* 2010;3:82-6.

Importancia del control de la glucemia durante el síndrome coronario agudo

Lorenzo Fácila Rubio

Servicio de Cardiología. Consorcio Hospital General de Valencia

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han demostrado que la presencia de glucemia elevada al ingreso (> 140 mg/dl en la definición recomendada en las guías de práctica clínica de la American Heart Association [AHA] y el American College of Cardiology [ACC]) ocurre en el 51-58 % de los pacientes que se presentan con infarto agudo de miocardio (IAM), y se asocia a una mayor morbimortalidad independientemente de que el paciente sea diabético no. Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que explican este efecto deletéreo cardiovascular que se ha relacionado con este peor pronóstico. También se ha determinado que el control de la glucemia en estos pacientes mejora dicho pronóstico, pero todavía no hay suficiente evidencia científica que haya demostrado que un control estricto de esta tenga los mismos resultados a pesar de estar recomendado por la guías del ACC, la AHA, la American Diabetes Association y la American Association of Clinical Endocrinologists.

MECANISMOS RELACIONADOS CON EL EFECTO PERJUDICIAL DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

En respuesta al estrés durante un síndrome coronario agudo (SCA), se produce un aumento de las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol y glucagón) y se disminuye la secreción de insulina y su sensibilidad en los receptores periféricos, lo que provoca un aumento de la gluconeogénesis, gluconeogénesis y síntesis de ácidos grasos. Estos últimos inhiben la oxidación de la glucosa y son tóxicos para el miocardio isquémico, lo que ocasiona un mayor daño de la membrana celular, arritmias y depresión de la contractilidad (tabla 1). También se ha demostrado una alteración de los mecanismos de coagulación y agregabilidad plaquetaria (tabla 2) por la cual los pacientes diabéticos presentan un estado de hipercoagulabilidad, mayor resistencia a los antiagregantes (ácido acetilsalicílico y clopidogrel) y mayor riesgo

Tabla 1. Efectos de la hiperglucemia sobre el miocardio isquémico

1. Aumento de la presión arterial sistodiastólica y QT prolongado que revierten al controlar la glucemia
2. Alteración de la perfusión (disminución de la circulación colateral, de la vasodilatación del endotelio y de la reperfusión espontánea con aumento del tamaño del infarto agudo de miocardio)
3. Eliminación del preconditionamiento y estimulación de apoptosis
4. Activación de proteínas proinflamatorias (proteína C reactiva, factor de necrosis tisular α y la interleucina 6) y reducción de la respuesta inmune
5. Activación de metaloproteinasas y la formación de especies reactivas de oxígeno. Aumento de la concentración de ácidos grasos libres, incremento de la resistencia a la insulina e inadecuado metabolismo de la glucosa por parte del miocardio, lo que eleva el consumo de oxígeno y empeora la isquemia

Tabla 2. Efecto de la hiperglucemia sobre el estado trombotico

1. Plaquetas: aumento de la adhesividad y agregabilidad plaquetaria por incremento de la actividad del tromboxano A2, de una mayor liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas y de un incremento de la expresión de los receptores IIb-IIIa por el fibrinógeno
2. Hipercoagulabilidad: la expresión de la antitrombina y la proteína C (bloqueadores de la coagulación) está reducida
3. Fibrinólisis: la apolipoproteína A, homóloga del plasminógeno, está elevada. Esta circunstancia facilita un estado competitivo entre ambas proteínas que disminuye la fibrinólisis, a lo que contribuye, además, un aumento del factor tisular activador del plasminógeno

de reestenosis tras angioplastia por un incremento de la disfunción endotelial, provocado por la hiperglucemia (HG) y la hiperinsulinemia que promueven diferentes mecanismos bioquímicos y celulares, como los que se ilustran en la figura 1, lo que produce estrés oxidativo en la pared vascular y la consecuente disfunción endotelial.

VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Han sido ingentes las publicaciones relacionadas con el impacto pronóstico negativo de la HG tras un SCA, desde metaanálisis hasta datos obtenidos de ensayos clínicos pasando por registros observacionales. A continuación se resumen los más importantes.

En el año 2000, Capes et al.¹ apreciaron un incremento casi de cuatro veces de mortalidad en diabéticos si estos ingresaban con una glucemia mayor de 110 mg/dl, mientras que el riesgo no llegaba a duplicarse si su glucemia estaba por encima de 180 mg/dl. Más de 140 000 pacientes con IAM fueron estudiados en el Cooperative Cardiovascular Project², que demostró un aumento lineal de la mortalidad en relación con las cifras de glucemia en los no diabéticos, mientras que en diabéticos no existió esa correlación (solo se mostró un incremento por encima de 240 mg/dl). Esta relación entre la HG y el aumento de mortalidad fue con-

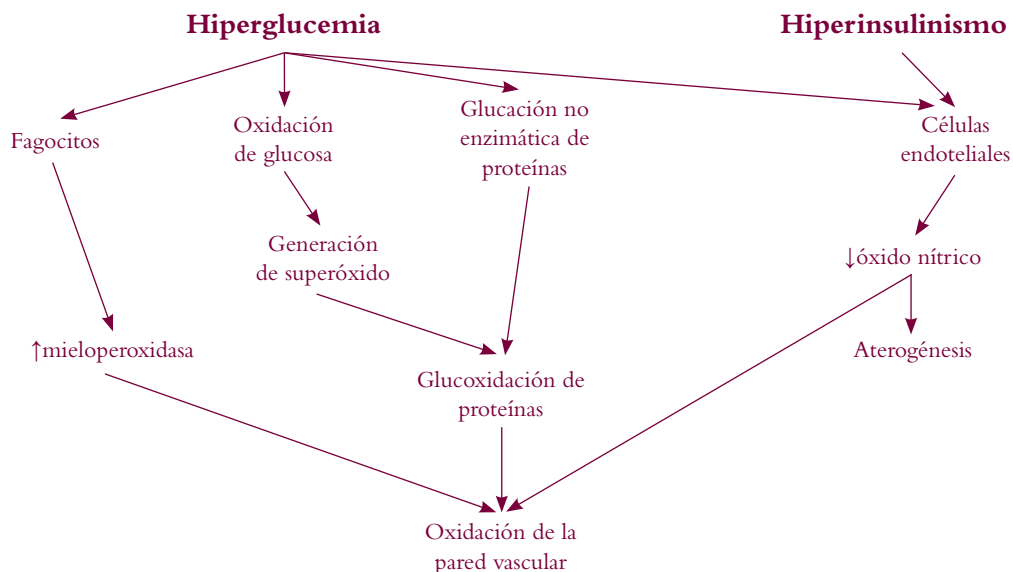
firmada también en estudios clínicos aleatorizados como el CREATE-ECLA (ensayos clínicos aleatorizados)³ y el HI-5 (Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction)⁴. El registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), con 13 526 pacientes con cualquier SCA, también demostró la asociación entre mortalidad e HG en ayunas: la mortalidad intrahospitalaria y a seis meses comparada con valores de glucemia < 100 mg/dl fue mayor para 100-125 mg/dl, para 126-199 mg/dl, para 200-299 mg/dl (5 veces) y para \geq 300 mg/dl (8 veces) tanto en diabéticos como en no diabéticos. También la aparición de insuficiencia cardíaca, *shock* cardiogénico y hemorragia fue más frecuente en los pacientes con niveles más elevados de glucemia⁵.

A su vez, las modificaciones de glucemia durante el ingreso se han considerado con impacto pronóstico. Así, Goyal et al. evaluaron el efecto del cambio de glucemia entre el ingreso y las primeras 24 horas, y demostraron que, si se incrementaba dicho valor, aumentaba la mortalidad a 30 y 180 días⁶.

CONTROL ESTRICTO DE LA GLUCEMIA: EVIDENCIAS

Teóricamente, la corrección de la HG con insulina debería tener importantes beneficios; sin embargo, los estudios clínicos que han evaluado el efecto de la intervención metabólica en pacientes con SCA han dado lugar a

Figura 1. Vías metabólicas y bioquímicas por las que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia inducen estrés oxidativo y disfunción endotelial en la diabetes mellitus tipo 2



resultados contradictorios, ya que, tal y como se observa en la tabla 3, los beneficios del control estricto de la glucosa mediante insulina i.v. mostrados en el estudio DIGAMI⁷ no se han confirmado en el estudio posterior DIGAMI 2⁸. Tampoco se ha observado una mejoría de la mortalidad en ensayos realizados en diabéticos y no diabéticos con HG⁴, e incluso sin estas dos premisas³. Las perfusiones de glucosa-insulina-potasio (GIK) no han te-

nido efecto e incluso, en un análisis combinado de dos grandes estudios clínicos aleatorizados⁹, han sido perjudiciales. Quizá una de las explicaciones surja de que en pacientes críticamente enfermos hay un riesgo elevado de episodios relacionados con la hipoglucemia cuando se usa un tratamiento intensivo de insulina, y esta hipoglucemia aumenta claramente la mortalidad y otras complicaciones por diversos mecanismos (figura 2) en pacientes que

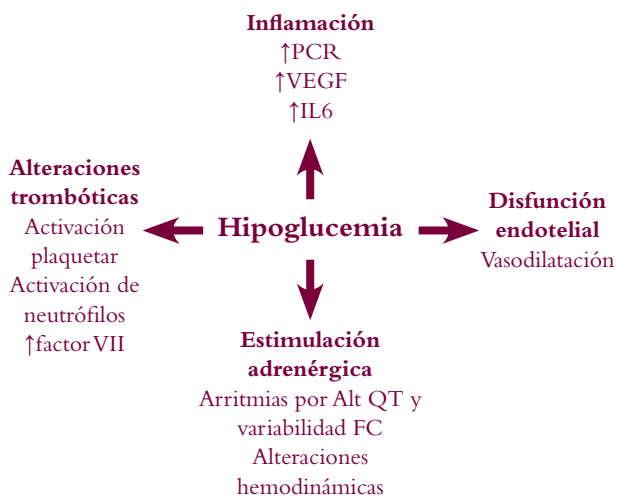
Tabla 3. Evidencia de control intensivo de la glucemia tras un síndrome coronario agudo

Ensayo	n	Pacientes	Tratamiento	Objetivos	Eficacia del control	Seguimiento
DIGAMI	620	IAM con DM o glucemia > 200 mg/dl	Glucosa e insulina en perfusión 24 h y múltiples dosis de insulina durante 3 o más meses	126-196 mg/dl	La glucemia media fue más baja en el grupo de tratamiento (173 frente a 210)	El 19 % de mortalidad frente al 26 % a favor del tratamiento
DIGAMI 2	1253	IAM con DM o glucemia > 200 mg/dl	Grupo 1: glucosa e insulina en perfusión 24 h y múltiples dosis de insulina durante 3 o más meses Grupo 2: glucosa e insulina en perfusión 24 h y luego tratamiento convencional Grupo 3: tratamiento convencional	126-180 mg/dl en el hospital para el grupo 1 y 2 Tratamiento a largo plazo para el grupo 1: 90-126 mg/dl	Sin diferencias de control entre los tres grupos	Sin diferencias
HI-5	244	IAM con DM o glucemia > 140 mg/dl	Perfusión de dextrosa e insulina al menos 24 horas frente a tratamiento convencional	72-180 mg/dl	Sin diferencias en la media de glucosa a las 24 horas	Sin diferencias en mortalidad Menor incidencia de IC y reinfarcto en el tratamiento
CREATE-ECLA	20 201	SCACEST: no se requiere DM ni hiperglucemia	GIK durante 24 h frente a tratamiento convencional	Ninguno	La glucemia media en el grupo GIK fue menor que en el control (155 frente a 135 mg/dl)	Sin diferencias en mortalidad aunque sí en necesidad de revascularización

DM: diabetes mellitus; GIK: glucosa + insulina + potasio; IAM: infarto agudo de miocardio; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

han sufrido un SCA. En la mayoría de los estudios, los pacientes sometidos a tratamiento intensivo presentaron más episodios de hipoglucemia; por tanto, el posible efecto beneficioso del control estricto con insulina se diluye debido a la aparición de hipoglucemias que pueden ser mortales en estos pacientes más frágiles.

Figura 2. Alteraciones relacionadas con la hipoglucemia en el paciente con síndrome coronario agudo



Alt QT: alteración del intervalo QT; FC: frecuencia cardíaca; IL6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Por todo lo anteriormente expuesto, no disponemos de una respuesta definitiva sobre cómo debe ser el manejo de glucosa en pacientes con SCA, incluidos el umbral de tratamiento y la concentración de glucosa que se debe alcanzar: por lo tanto, la estrategia de control «estricto pero no demasiado estricto» de la glucosa en pacientes con SCA es el enfoque más práctico. En la fase aguda es razonable (tal y como dicen las guías de práctica clínica) manejar la HG (es decir, mantener unas concentraciones de glucosa sanguínea ≤ 200 mg/dl), pero evitar totalmente la hipoglucemia. Esto puede requerir en muchos de los pacientes realizar una perfusión de insulina ajustada por dosis con monitorización de la glucemia. En el enfermo crítico, según las recomendaciones de Pérez et al.¹⁰, la glucemia deberá estar lo más próxima posible a 110 mg/dl, y generalmente < 140 mg/dl. Estos pacientes requerirán habitualmente insulina i.v.

Por lo común, el paciente se encuentra en inestabilidad metabólica. Existe tendencia a cambios bruscos e importantes de los requerimientos de insulina, por lo cual, junto con el riesgo de desarrollar hipoperfusión tisular, el tratamiento mediante insulina s.c. no es apropiado. La insulina regular i.v., por su rapidez de acción y corta vida media (4-5 min), así como por la predictibilidad del efecto hipoglucemiante, es la forma de administración de la insulina más aconsejable en estas situaciones. Aunque aún se sigue utilizando la combinación de GIK, la infusión de la insulina mediante bomba de infusión i.v. es el sistema recomendado por ser el más eficiente, seguro y fácil de utilizar para el control de la glucemia. Consiste en la administración de insulina rápida, habitualmente en una concentración de 1 UI/ml de solución salina al 0,9 %. Existen múltiples protocolos, pero no hay estudios que los comparen entre sí. No obstante, los que utilizan escalas dinámicas para la administración de la insulina según las glucemias son los que suelen ofrecer mejores resultados en términos de control glucémico y baja frecuencia de hipoglucemias. La frecuencia de monitorización de la glucemia es lo más importante a la hora de tener en cuenta la seguridad de este. Otros factores importantes relacionados con la seguridad son: utilización de tasas de infusión relativamente bajas en el rango de las glucemias próximas a la euglucemia, establecer objetivos menos estrictos (al menos inicialmente) y contemplar la actuación en caso de hipoglucemia y las situaciones en las que se debe avisar al médico. Sin embargo, para implantar un protocolo adecuado hay que considerar las características de la Unidad de Críticos y adaptarlo a ella, así como la formación e información de los distintos actores que participan en el proceso del paciente, porque si no, por muy eficaz que sea, estará abocado al fracaso. El protocolo instaurado en el Consorcio Hospital General de Valencia (Unidad de Diabetes), se basa en la administración de 100 UI de insulina regular en 1000 ml de ClNa al 0,9 % a un ritmo de infusión determinado (que se modificará según la respuesta) y aporte de glucosa de 10 g/h, y con control de glucemia horaria hasta tres controles adecuados y luego cada 2 horas. En este algoritmo hay tres ritmos de infusión (el 1 menos intensivo y el 3 más intensivo), comenzando con el ritmo 1 (velocidades de infusión entre 0 y 8 ml/h) en todos los pacientes excepto en aquellos diabéticos que llevaban tratamiento con más de 80 UI el día antes del ingreso, que comenzarían con el ritmo 2 (0,5 a 16 ml/h según la glucemia) y se incrementa a un nivel superior si no se consiguen los objetivos en más de 3 horas o se reduce a un ritmo inferior si la glucemia es menor de 80 mg/dl durante 2 horas. Ritmo 3: entre 1 y 42 ml/h.

Cuando el paciente está estable, el paso de insulina i.v. a insulina s.c. es muy importante. Hay que tener en cuenta que la vida media de la insulina i.v. es de 4-5 min, su efecto es de 20 min y a los 30-60 min los valores son indetectables. Por ello, hay que mantener la infusión i.v. al menos hasta 2 horas después de haber administrado la insulina s.c. de acción rápida (regular o análogos de rápida) o hasta 2-4 h después de la insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH), *neutral protamine lispro* (NPL), glargina o detemir. En cuanto a la dosis necesaria, se calcula según la dosis administrada en las últimas 4-8 h (el 75-80 % de la dosis estimada). Es básico conocer que las pautas basadas en insulina de acción rápida (*sliding scales*) son obsoletas (aunque aún se utilizan en muchos servicios hospitalarios) e ineficaces debido a su enfoque «reactivo», ya que tratan la HG existente, pero no la previenen y no consideran los diferentes componentes de la secreción fisiológica de la insulina y, por tanto, la sustitución fisiológica. En general, dejan de administrar insulina por debajo de un valor determinado, por encima del cual se indican dosis crecientes de insulina rápida (lo que no cubre las necesidades basales de insulina), y, especialmente en los pacientes insulino pénicos, favorecen el desarrollo de episodios de HG e hipoglucemia.

Por otro lado, las dos dosis de insulina NPH/NPL o mezclas fijas de NPH/NPL con rápida o análogos de rápida son las más utilizadas en los pacientes con diabetes tipo 2 en régimen ambulatorio y permiten un control aceptable en muchos pacientes; no obstante, condicionan el riesgo de hipoglucemia en la madrugada y antes de la comida, y de HG basal y antes de la cena, y no permiten el ajuste preprandial según la glucemia y la cantidad de hidratos de carbono a ingerir, lo que obliga a distribuir los hidratos de carbono de forma acorde al perfil de insulinemia.

Por último, las pautas basal-bolo son las que reproducen de forma más precisa la secreción fisiológica de la insulina, ya que permiten diferenciar claramente los requerimientos basales y nutricionales. La insulina basal sustituye la secreción de insulina en situación de ayuno y la insulina nutricional sería la insulina que es necesaria para cubrir cualquier nutriente. Además de estas, los pacientes requieren a menudo dosis de insulina suplementarias o de corrección para tratar las HG inesperadas. Por lo tanto, la insulina s.c. se puede dar como dosis programada (insulina basal más insulina nutricional) y dosis suplementarias de corrección para cubrir cualquier HG por encima de los objetivos de control, según los resultados de la medición de glucemia. Este algoritmo de corrección no debe confundirse con la pauta *sliding scales* de dosis de insulina

regular. Esta es la pauta más recomendada actualmente; sin embargo, aún no se aplica en la totalidad de los hospitales y es obligación de los profesionales que nos encargamos del proceso intentar instaurarla de una manera educativa, basada en la evidencia científica.

De cara al alta hospitalaria, es razonable medir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) y la glucemia en ayunas en todos los pacientes sin diabetes conocida que han desarrollado HG durante la fase aguda. Si los datos no son concluyentes para el diagnóstico, puede ser necesario además realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral después del alta, preferiblemente a partir de los cuatro días tras la fase aguda¹¹. En pacientes diabéticos es muy importante su determinación, pues nos indica cómo ha estado el control en los últimos meses y nos permite optimizar el tratamiento al alta. Sigue sin conocerse cuál es la mejor estrategia terapéutica para reducir de forma específica el riesgo de mortalidad asociado a la HbA_{1C} , aparte de las estrategias de prevención secundaria (tratamiento antiplaquetario, reducción drástica de los lípidos, control de la presión arterial, cambios en el estilo de vida y rehabilitación cardíaca), que deben implementarse en todos los supervivientes de un IAM. No se sabe si un control más intensivo y precoz de la glucemia con fármacos orales proporciona una mayor protección cardiovascular, un aspecto que se está estudiando en este momento. Los datos iniciales de los primeros estudios no son muy halagüeños.

PUNTOS CLAVE

- La HG no controlada durante la fase aguda de una enfermedad cardiovascular empeora el pronóstico en diabéticos o no (produce disfunción endotelial, alteraciones de la agregación, etc.).
- El control muy estricto de la glucemia en el SCA puede producir hipoglucemias que, en estos pacientes, pueden ser mortales.
- En la fase aguda es razonable mantener unas concentraciones de glucosa sanguínea ≤ 200 mg/dl evitando totalmente la hipoglucemia.
- La única opción de control en el enfermo crítico es la insulina rápida i.v. administrada con control intensivo con algoritmos consensuados.
- Tras la fase crítica durante la hospitalización, la mejor opción es basal-bolo, evitando la insulina rápida s.c. en monoterapia.
- La determinación de HbA_{1C} es razonable antes del alta tras un SCA en los diabéticos para ajustar el tratamiento previo al ingreso y en los no diabéticos para el diagnóstico precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;35:773-8.
2. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-86.
3. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al.; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-46.
4. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction (HI5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765-70.
5. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA, Van de Werf F, Montalescot G, Granger CB, et al.; for the GRACE investigators. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2009;169:402-9.
6. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J* 2006;27:1289-97.
7. Malmberg K, Ryden L, Efendric S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
8. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
9. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007;298:2399-405.
10. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Med Clin (Barc)* 2009;132(12):465-75.
11. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al.; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.

Enfoque del paciente diabético con cardiopatía isquémica

José Luis Torres Baile¹, José Manuel Forcada Sainz²

¹Médico de familia. Centro de Salud Rodríguez Paterna. Logroño

²Cardiólogo. Hospital San Pedro. Logroño

CASO CLÍNICO

Varón de 61 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) desde hace nueve años e hipertensión arterial (HTA) desde hace seis años. Siguió tratamiento higienicodietético para ambas patologías desde su diagnóstico y precisó tratamiento para la DM2 con metformina. Más tarde se le añadió glimepirida para mejorar el control glucémico. Inició el tratamiento antihipertensivo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina a los seis meses del diagnóstico de HTA. La presión arterial (PA) estaba adecuadamente controlada hasta hace dos años, cuando se le agregaron 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Trabaja de comercial para una empresa de automóviles. Se divorció hace cuatro años y vive solo. Tiene dos hijos, a los que ve una o dos veces al mes.

Ha sido fumador de 20 cigarrillos/día hasta hace nueve meses. No bebe.

Desde hace tres años lleva una vida sedentaria y se le ha diagnosticado también obesidad.

Antecedentes familiares

Madre hipertensa y diabética. Falleció a los 80 años de accidente cerebrovascular. Su padre falleció de un infarto de miocardio a la edad de 59 años y no sabe si tenía enfermedades o factores de riesgo cardiovascular previos. Tiene otro hermano con HTA.

Motivo de consulta

Acude para ver los resultados de la analítica y el fondo de ojo. Nos comenta que ayer mientras caminaba notó una presión en la región torácica anterior con irradiación al cuello que le obligó a pararse. Tuvo sudoración y sensación de

mareo. Tras dos o tres minutos de estar sentado se recuperó. Regresó a su casa sin volver a tener dolor.

Al venir hoy a la consulta ha vuelto a tener la misma presión en el tórax y sudoración, que aún persisten ligeramente cuando lo recibimos.

Realizamos un electrocardiograma (ECG), que muestra un ritmo sinusal a 85 lpm. Intervalo PR: 190 ms. Descenso del segmento ST: 2 mm en II, III, AVF y V4-V6. Intervalo QT corregido: 398 ms.

Exploración física

Consciente y orientado sin claros signos de insuficiencia cardíaca (IC). PA: 160/90 mmHg. Auscultación cardiopulmonar: frecuencia cardíaca a 85 lpm, ligero soplo sistólico regurgitante en el ápex. Crepitantes finos bibasales. Saturación de oxígeno: 94 %.

Pruebas complementarias

Analítica

Glucemia: 171 mg/dl; hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}): 7,9 %; colesterol total (CT): 235 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL): 52 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL): 134 mg/dl; triglicéridos: 167 mg/dl; creatinina: 1,01 mg/dl; filtrado glomerular (CKD-EPI): 78 ml/min; índice de albúmina/creatinina: 8 mg/g. El resto de la analítica fue normal.

Fondo de ojo

Retinopatía no proliferativa.

DECISIÓN TERAPÉUTICA

Ante el cuadro referido y los hallazgos del ECG, se canaliza una vía periférica, se administran 300 mg de ácido acetilsalicílico, 300 mg de clopidogrel y dos pulsaciones de solinitrina sublingual, y se le deriva estable y sin dolor al hospital. PA: 130/80 mmHg.

A su llegada al hospital está asintomático, el ECG es normal y la radiografía de tórax muestra ligeros signos de edema intersticial y de aumento de la presión venocapilar pulmonar. El dolor torácico ha durado en torno a 25 minutos.

En la exploración física destaca un soplo de insuficiencia mitral 2/4 y ligeros crepitantes bibasales. PA: 150/95 mmHg. La saturación de oxígeno se mantiene en torno al 90-91 %.

La analítica muestra como dato destacable una glucemia de 397 mg/dl, sin cetoacidosis.

Se decide su ingreso en la Unidad Coronaria, donde se administra oxigenoterapia, doble tratamiento antiagregante, anticoagulación con enoxaparina en dosis de 1 mg/kg cada 12 horas, furosemida intravenosa, nitroglicerina intravenosa y enalapril vía oral para mantener la PA en torno a 120/80 mmHg, con una PA media no menor de 80 mmHg. Asimismo, precisa insulinización por vía endovenosa durante las primeras 24 horas con controles cada hora para evitar hipoglucemias. El pico de troponina T es de 105 ng/l.

El ecocardiograma pone de manifiesto un ventrículo izquierdo ligeramente dilatado e hipertrófico, con acinesia inferoposterior y lateral basal medial y apical. Fracción de eyección (FE) < 40 %. Insuficiencia mitral ligera-moderada por dilatación del anillo y tensión del aparato subvalvular mitral.

En las primeras 24 horas se le realiza una coronariografía, que muestra dominancia derecha y enfermedad coronaria de tres vasos, multisegmento, con vasos distales de calibre aceptable-limítrofe.

Con el tratamiento arriba descrito, se consigue su estabilidad hemodinámica, con desaparición de los signos de IC izquierda y adecuado control glucémico. No se han presentado complicaciones arrítmicas, mecánicas ni isquémicas. El paciente permanece durante el ingreso clínicamente estable.

Se orienta el caso como un paciente diabético, hipertenso y exfumador, afecto de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) Killip II, con enfermedad coronaria de tres vasos y FE ligeramente disminuida,

por lo que se prefiere como mejor opción terapéutica la revascularización quirúrgica, que se realiza en un plazo de tres semanas con triple pontaje: doble injerto de arteria mamaria interna a descendente anterior y circunfleja-obtusa marginal y vena safena a coronaria derecha.

Tratamiento al alta hospitalaria

Ácido acetilsalicílico: 100 mg/24 h; bisoprolol: 5 mg/12 h; candesartán: 16 mg/24 h; eplerenona: 25 mg/24 h; atorvastatina: 40 mg/24 h; metformina: 850 mg/12 h y nitroglicerina sublingual si se presenta dolor torácico, según pauta.

Dieta de 1500 kcal, hiposódica y baja en grasas de origen animal y ejercicio físico regular aeróbico: caminar de 60 a 90 minutos al día.

EVOLUCIÓN

El paciente acude a la consulta de su médico de familia, está estable y asintomático. Se solicitan nuevos análisis de sangre y orina (glucosa: 165 mg/dl; CT: 162 mg/dl; c-HDL: 50 mg/dl; c-LDL: 70 mg/dl; HbA_{1c}: 7,9 %; creatinina: 1 mg/dl; potasio: 3,8 mmol/l; filtrado glomerular: 74 ml/min). El resto de la analítica era normal.

En cuanto a la exploración física, peso: 83 kg; talla: 169 cm; índice de masa corporal (IMC): 29,06 kg/m²; PA: 130/80 mmHg y auscultación cardíaca rítmica a 60 lpm, sin soplos. El resto de la exploración resultó sin cambios respecto a otras anteriores.

Decidimos añadir sitagliptina al tratamiento, insistimos en la importancia de que el paciente siga las recomendaciones de dieta y ejercicio y lo citamos con nuevos análisis a los dos meses.

El paciente vuelve a la consulta en la fecha indicada. Está contento porque se ha reincorporado a su trabajo, en el que ha sido muy bien recibido, y no ha notado ningún problema tras el evento coronario sufrido. Además, ha sacado tiempo para practicar ejercicio físico y ha reducido su peso tres kilogramos. No refiere síntomas de hipoglucemia, ni efectos secundarios farmacológicos.

La PA es de 125/75 mmHg, el IMC es de 28,01 kg/m² y la auscultación cardíaca es rítmica a 56 lpm.

Los nuevos análisis reflejan una glucemia de 122 mg/dl; HbA_{1c}: 7,2 %; CT: 156 mg/dl; c-HDL: 52 mg/dl;

c-LDL: 68 mg/dl; potasio: 3,6 mmol/l. El resto está dentro de los parámetros normales.

Decidimos continuar con el mismo tratamiento.

A los 6 meses es visitado en Cardiología, el ecocardiograma muestra disminución de los diámetros ventriculares, aumento de la FE al 55 % y disminución de la insuficiencia mitral, que ahora es mínima-ligera. Se mantiene el mismo tratamiento, insistiendo en continuar como norma de vida la dieta y el ejercicio físico regular.

COMENTARIO

Este paciente ha sufrido un SCASEST que le ha ocasionado una ligera IC (Killip II) controlada en las primeras 24-36 horas. En la fase aguda ha presentado una descompensación hiperglucémica importante y ha precisado un manejo cuidadoso con insulina endovenosa. Desde los clásicos estudios DIGAMI, se contempla la utilización de la insulina endovenosa en el síndrome coronario agudo (SCA). En el primer estudio DIGAMI¹ se demostró una reducción de mortalidad en el grupo de control estricto de la glucemia mediante tratamiento con insulina endovenosa en las primeras 24 horas tras el infarto. Sin embargo, en el estudio DIGAMI 2² esto no pudo demostrarse. Hoy en día se considera la terapia con insulina endovenosa en la fase aguda del SCA únicamente con el objeto de alcanzar la normoglucemia lo antes posible³, utilizando infusión de insulina con o sin potasio cuando los niveles de glucosa son superiores a 11 mmol/l (198 mg/dl)⁴.

Este caso revela, como suele ser habitual en el diabético tipo 2, la presencia de enfermedad coronaria generalizada. También presenta, además de disfunción ventricular, IC de grado ligero. En estas circunstancias, la mejor opción de revascularización es la quirúrgica, que ha demostrado un mejor pronóstico a largo plazo frente al intervencionismo coronario percutáneo en el grupo de pacientes diabéticos³.

Los pacientes diabéticos, fruto de la mayor extensión y gravedad de su enfermedad coronaria, presentan una mayor incidencia de disfunción ventricular (con o sin IC) que los pacientes no diabéticos. El estudio CHARM⁵ puso de manifiesto que el candesartán reduce un 23 % la mortalidad y la morbilidad cardiovascular (muerte cardiovascular y número de hospitalizaciones por IC) tanto en enfermos con FE disminuida como en los que presentan una FE normal (CHARM preservado), además de tener otros beneficios en el diabético, como la regresión de la retinopatía diabética en el paciente con DM2⁶. En los últimos años ha aumentado la evidencia acerca de los beneficios del bloqueo del

eje renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con IC tras infarto.

También se conoce el fenómeno de «escape» de la aldosterona tras un tiempo de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, mejor controlado con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

El estudio EPHEsus⁷ objetivó en pacientes diabéticos que habían sufrido un infarto de miocardio, con una FE del 40 % y sin IC, una reducción de la mortalidad total del 15 % en el grupo tratado con eplerenona al finalizar el seguimiento y de un 31 % en los 30 primeros días tras infarto, el período con mayor mortalidad y complicaciones.

Una vez estabilizado el paciente y dado de alta, nuestra actuación debe ir encaminada a controlar, además de la glucemia, todos los factores de riesgo cardiovascular.

La relación entre complicaciones y control glucémico se estableció en el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁸, que puso de manifiesto que una disminución del 0,9 % de la HbA_{1c} en el grupo control intensivo comparado con el grupo control (un 7,0 frente a un 7,9 %) se asoció a una reducción significativa del riesgo de complicaciones microvasculares y a un descenso del 16 %, en este caso no significativo, del riesgo de infarto de miocardio en pacientes diabéticos con diagnóstico reciente. El seguimiento observacional del UKPDS a los 10 años de finalizar la intervención demostró que el control glucémico intensivo añadió beneficios macrovasculares y de mortalidad total a los beneficios microvasculares, con una reducción del 15 % en la incidencia de infarto de miocardio y del 13 % en todas las causas de mortalidad⁹.

Por otra parte, estudios posteriores realizados en pacientes con una DM de años de evolución, con un mayor riesgo cardiovascular y con un alto porcentaje de complicaciones cardiovasculares¹⁰⁻¹² no encontraron beneficios cardiovasculares con la intensificación del tratamiento para la glucemia. El estudio ACCORD se interrumpió prematuramente porque hubo un exceso de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa en el grupo de tratamiento intensivo. Se ha especulado sobre si este exceso de mortalidad se debe en parte a la agresividad del tratamiento para reducir la HbA_{1c} en el grupo intensivo en un período corto de tiempo, a cambios en el régimen de tratamiento o a las hipoglucemias.

Diversos metaanálisis muestran una reducción de infarto de miocardio no fatal y de eventos cardiovasculares mayores en el grupo de control intensivo de la glucemia,

sin reducción de la mortalidad total. El metaanálisis de Turnbull et al.¹³ concluye que un descenso del 1 % de la HbA_{1c} puede estar asociado a una reducción del 15 % del riesgo de padecer un infarto de miocardio no fatal y de un 9 % de eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo, en el análisis de subgrupos los pacientes que tenían una enfermedad cardiovascular previa no se beneficiaron del tratamiento intensivo.

La hipoglucemia es el efecto secundario más limitante en el tratamiento de la DM. Afecta a la calidad de vida y puede producir miedo a nuevos episodios. En ocasiones el paciente lo vive con ansiedad, lo que dificulta un control glucémico adecuado. La hipoglucemia grave se ha relacionado con un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares como arritmias, cardiopatía isquémica (CI) o accidentes cerebrovasculares y con deterioro cognitivo.

En nuestro caso, el paciente tiene una actitud positiva respecto a su enfermedad, con adherencia al tratamiento y capacidad de autocuidado. Además, tiene una buena calidad de vida, por lo que el objetivo de control glucémico sería conseguir una HbA_{1c} lo más próxima al 7 %, evitando en la medida de lo posible las hipoglucemias y otros efectos adversos del tratamiento.

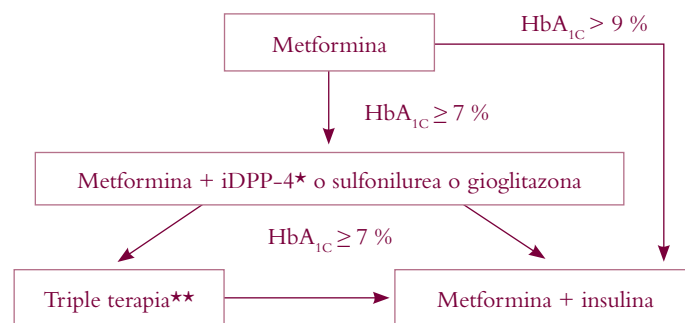
En este sentido, hemos mantenido la metformina, ya que la tolera bien y puede considerarse el antidiabético oral de primera elección en pacientes con DM2 y CI estable¹⁴.

La metformina reduce la gluconeogénesis hepática y favorece la captación periférica de la glucosa por el músculo y el tejido graso. Asimismo, tiene un perfil cardiovascular favorable por su efecto antiaterogénico a través de la reducción de los marcadores de la inflamación, el aumento de la fibrinólisis y la disminución de la agregación plaquetaria y del fibrinógeno, y también reduce la disfunción endotelial. La metformina mejora el perfil lipídico, reduciendo los triglicéridos y, en menor medida, el CT y el c-LDL.

Como segundo fármaco podemos optar por cualquiera de los antidiabéticos disponibles en la actualidad. No existen conclusiones claras en los estudios ni en las diferentes guías de práctica clínica que aconsejen un fármaco en concreto como segunda opción. Un esquema de tratamiento puede ser el propuesto por Alonso-García et al.¹⁵ para pacientes diabéticos tipo 2 con CI y sin IC (figura 1).

La elección del medicamento debe hacerse de forma individualizada y basándonos, entre otras cosas, en las evidencias disponibles en cuanto a la reducción de la morbimortalidad, su eficacia a corto y largo plazo para controlar la glucemia, los efectos secundarios, contraindicaciones e interacciones medicamentosas, la facilidad de uso y el coste. Todo ello sin olvidar que la decisión tiene que tomarse junto con el paciente, que aportará sus preferencias una vez informado, y de esta manera conseguiremos una mejor adherencia al tratamiento. En concreto, nuestro paciente prefiere en este momento no utilizar fármacos cuya vía de administración no sea la oral.

Figura 1. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica, sin insuficiencia cardíaca



*Considerar un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 si el índice de masa corporal > 35 kg/m².
 ** Considerar metformina + inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) + glioglitazona o metformina + sulfonilurea + glioglitazona

iDPP-4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.
 Modificado de Alonso-García et al.¹⁵.

Podemos usar un secretagogo. El mayor inconveniente es que producen más hipoglucemias al asociarse a metformina que otras alternativas, y que provocan aumento de peso. Al elegir una sulfonilurea conviene utilizar una de segunda generación, como la gliclazida de liberación retardada o la glimepirida, ya que provocan menos hipoglucemias y pueden darse en una sola toma diaria. Como alternativa podemos considerar una glinida.

La pioglitazona actúa de una forma similar a la metformina, mejorando la sensibilidad periférica a la insulina y reduciendo la producción hepática de glucosa. Tiene estudios de seguridad en diabéticos con CI¹⁶ y bajo riesgo de provocar hipoglucemias. En cambio, produce retención de líquidos y aumento de peso. Como tenemos que añadir un fármaco a la metformina, consideramos como mejor opción uno que tenga un mecanismo de acción diferente para mejorar la eficacia y minimizar los efectos secundarios.

Los inhibidores de la α -glucosidasa, aunque no producen hipoglucemias ni aumento de peso, no son una buena opción debido a su menor eficacia para disminuir la glucemia en comparación con los demás antidiabéticos, al aumento de los efectos secundarios gastrointestinales al asociarlos con metformina y a su posología.

La elección de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 se basa en que la reducción de la HbA_{1c} es similar a la de otros fármacos orales cuando se asocian a metformina¹⁷ y en que tienen un efecto neutro sobre el peso, así como escasos efectos secundarios, y, al depender su acción de la ingesta, se reduce en gran medida la aparición de hipoglucemias.

Nuestro paciente tiene sobrepeso y está motivado para reducirlo, ha sufrido un evento cardiovascular y, además, trabaja de comercial y utiliza frecuentemente el coche, por lo que un fármaco que nos asegure un bajo riesgo de hipoglucemias es fundamental¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;25:2626-32.
2. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
3. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al.; Grupo de Trabajo sobre Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares: versión resumida. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(5):525. e1-64.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes. Management of hyperglycaemia in acute coronary syndromes. Clinical guideline 130. 2011. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/cg130>.
5. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al.; for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
6. Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al.; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-93.
7. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year-follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
11. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
12. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
13. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). 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.
15. Alonso-García A, García-Soidán FJ, Lisbona-Gil A. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia cardíaca estable o cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)* 2010;134(13):596-9.
16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; 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.
17. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-8.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update) clinical guideline. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf>.