

Getting to the Heart of Diabetes. ¿Modifica la condición de diabetes el abordaje, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular?*

Sara Artola Menéndez

Especialista en Medicina Interna. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid)

Las complicaciones cardiovasculares y sus implicaciones en la diabetes continúan siendo un tema de gran controversia. En el último congreso de la American Diabetes Association (ADA), se celebró un simposio en relación con el manejo de la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético. El primer ponente proponía la siguiente cuestión: «¿Se debe realizar cribado de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 asintomáticos?».

Inzucchi presentó los resultados del estudio Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD)¹, que planteaba la utilidad de la realización de *screening* para la detección de enfermedad arterial coronaria en pacientes con DM2. El estudio quería analizar si la realización de *screening* de enfermedad arterial coronaria identificaba pacientes con DM2 con riesgo de presentar eventos y si esto afectaba a su pronóstico. El objetivo primario fue analizar la prevalencia de infarto de miocardio y muerte cardíaca durante el seguimiento. Se incluyeron 1.123 individuos con DM2 entre 50 y 75 años y sin síntomas de enfermedad arterial coronaria. Fueron aleatorizados a realizarse técnicas de cribado (*single photon emission computed tomography* [SPECT] con adenosina) o no. Un 22% presentó hallazgos patológicos, mucho menos que en estudios previos (hasta un 50-60%), quizá porque en el estudio DIAD los pacientes fueron cuidadosamente seleccionados para estar asintomáticos de patología cardiovascular y con electrocardiograma (ECG) basal normal. De los SPECT patológicos, casi tres cuartas partes (73%) mostraba defectos de perfusión, 40% de los cuales fueron catalogados como moderados o severos. El resto (27%) de los hallazgos alterados incluyeron baja fracción de eyección, isquemia transitoria, captación pulmonar del contraste o cambios ECG durante la infusión de adenosina. Aparte del género masculino, la duración de la diabetes y la neuropatía cardíaca autonómica, no se identificaron otros predictores clínicos de isquemia miocárdica².

De las lecciones aprendidas en el DIAD-1 destaca que la isquemia silente se presenta en menos pacientes de los que inicialmente se suponía y que había pocos predictores clínicos útiles para identificar a los posibles pacientes que pudieran beneficiarse del cribado.

En el DIAD-2, en los 358 pacientes aún asintomáticos de la cohorte inicial que fueron reevaluados con imágenes de estrés nuclear a los tres años del estudio inicial se encontró que la proporción de isquemia silente había descendido hasta un 12%. Es decir, el 79% de los estudios anormales en el registro inicial se había normalizado. Aunque un 10% de los estudios normales mostró nuevos defectos, la tendencia general era de menos isquemia a lo largo del tiempo. Un análisis *post hoc* sugería que los pacientes con resolución de la isquemia habían sido tratados (más intensamente) con fármacos para mejorar su riesgo cardiovascular: estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La gran lección del DIAD-2 es que, en contra de lo inicialmente supuesto, los defectos de perfusión miocárdica a menudo mejoran con el tiempo.

El segmento final del DIAD consiste en un análisis de eventos clínicos tras cinco años comparando los sujetos cribados del grupo control (n = 562). En conjunto, la base de eventos cardíacos fue extremadamente baja en todo el estudio (0,6% por año para el objetivo primario de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal). Los test de estrés anormales identificaron a los pacientes con mayor riesgo, con una tasa de eventos con defectos moderados-grandes de aproximadamente el 12% en cinco años. A pesar de ello, la tasa general de eventos entre los pacientes sometidos a cribado y los no cribados fue esencialmente idéntica. Por tanto, el aprendizaje fundamental del DIAD-3 es que el cribado rutinario de eventos cardiovasculares (ECV) para la población diabética asintomática no está indicado.

* Simposio celebrado el sábado 26 de junio en Orlando, durante el 70th Annual Scientific Session de la American Diabetes Association (ADA).

El segundo ponente, el Dr. Darien McGuire, habló sobre «**Revascularización frente a tratamiento médico para la enfermedad coronaria del diabético**». En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), la tasa de ECV fue aproximadamente del 25% durante 12 años, el triple que en la población general. Los diabéticos conocidos o ignorados representan hasta el 50% de los enfermos sometidos a exploraciones cardiovasculares.

En el estudio original Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), hace 20 años, la supervivencia de los diabéticos tras cirugía de revascularización era muy superior que la de angioplastia percutánea (que en aquella época no incorporaba el uso de *stent*). El BARI 2D³ incluyó pacientes con DM y ECV estable, excluyendo los que presentaban síndrome coronario agudo, disfunción sistólica o insuficiencia renal. Los pacientes fueron aleatorizados en un diseño factorial 2*2:

1. A revascularización urgente frente a terapia médica inicial sola, seguida de revascularización futura según los síntomas clínicos.
2. A dos estrategias hipoglucemiantes: una con sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona) y otra con secretagogos o insulina. No se observaron diferencias significativas entre las dos opciones terapéuticas (revascularización frente a tratamiento médico) ni tampoco en las dos ramas de tratamiento antidiabético (sensibilizadores frente a secretagogos o insulina). También se destacó que en la rama de tratamiento farmacológico los objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), presión arterial y control

lipídico se mantenían en un porcentaje sustancial muy alejados del control.

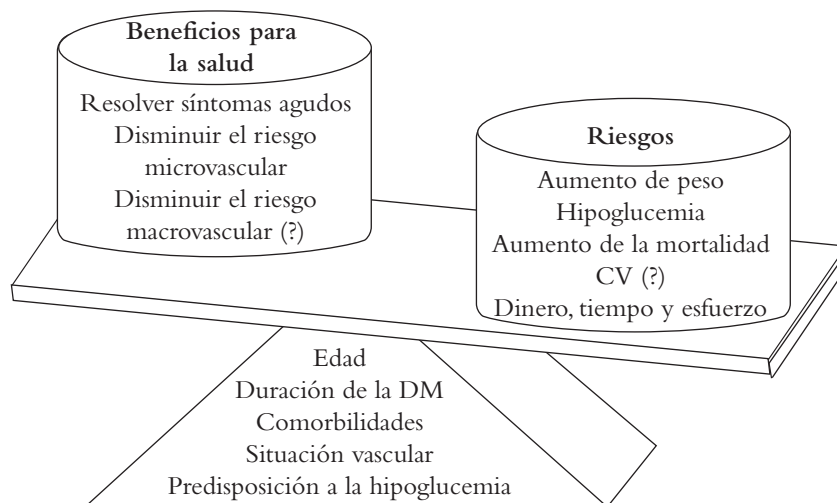
Destacó también que en la clínica la tasa de reestenosis en diabetes se mantiene muy alta (20-25%), así como la aparición de trombosis aguda, que es tres veces más frecuente que en no diabéticos. Se ha sugerido el posible fenómeno de resistencia de las plaquetas a clopidogrel en la DM2. También se comentó la importancia de separar la DM1 y la DM2, ya que es posible que no todos los diabéticos se comporten de la misma manera en relación con la enfermedad cardiovascular.

La última presentación del simposio fue la del Dr. P. Reaven, quien propuso una pregunta muy candente: «**¿La presencia de enfermedad cardiovascular debe modificar los objetivos glucémicos?**».

El abordaje del descenso de la glucemia ha cambiado en los últimos dos años, tras los resultados de grandes ensayos que han sugerido la falta de beneficio e incluso cierto riesgo con un estricto control de la glucemia en pacientes de alto riesgo. Estas publicaciones advierten que debe vigilarse con mayor atención el riesgo de hipoglucemia y su posible relación con las complicaciones cardiovasculares (figura 1).

Los estudios iniciales sobre el control glucémico (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT], Kumamoto, UKPDS) mostraron beneficios en la aparición de complicaciones microvasculares, no así en los macrovasculares. Más

Figura 1: Valorando los riesgos y beneficios del control estricto de la glucemia



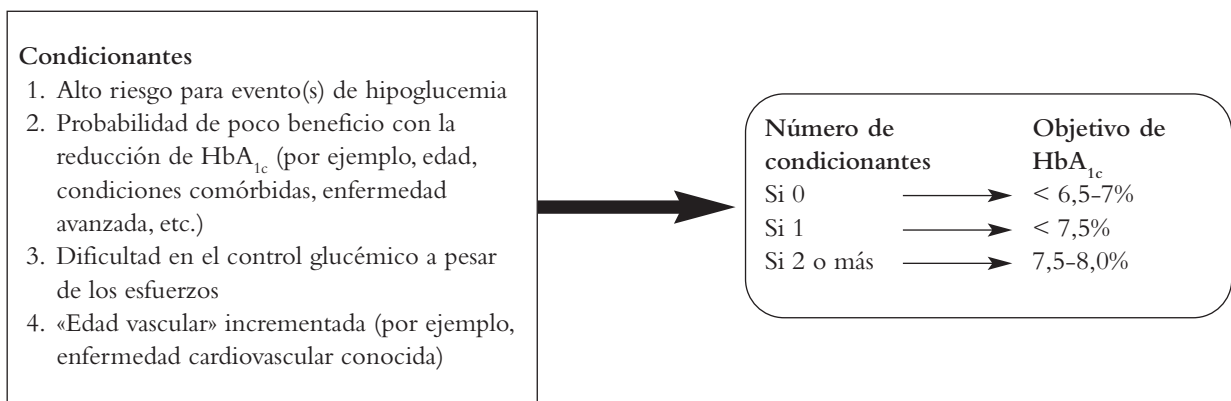
DM: diabetes mellitus; CV: cardiovascular.

recientes, los seguimientos de los estudios DCCT-EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) y post-UKPDS sugieren que con el tiempo los beneficios cardiovasculares finalmente emergen, aunque pueden ser necesarios 15-20 años para alcanzar un resultado significativo. En el EDIC, a pesar de que durante el período de seguimiento los niveles de HbA_{1c} se igualaron en ambos grupos, hubo casi un 50% de reducción en el objetivo cardiovascular de la rama que recibió tratamiento intensivo en el período inicial de intervención. De forma similar, en el post-UKPDS el estricto control con sulfonilureas e insulina se asoció a un 15% de reducción del riesgo relativo de infarto de miocardio, a pesar de que los niveles de HbA_{1c} se igualaron en el seguimiento. Estos datos han sugerido el concepto de «memoria metabólica» o «efecto legado» del control glucémico, es decir, cualquier período de mejor control tiene un beneficio a largo plazo. Conviene destacar también el concepto opuesto; más recientemente acuñado, debe existir un «efecto de mal legado» en el árbol arterial, debido a períodos previos de mal control glucémico. Es decir, que se «paga un precio vascular» por prolongados períodos de hiperglucemia. Los ensayos más recientes se enfocaron a determinar si la casi normalización de la glucemia (HbA_{1c} < 6-6,5%) puede reducir las complicaciones cardiovasculares frente a los objetivos estándar (HbA_{1c} alrededor del 7,5%). Cada uno de los tres grandes ensayos, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), llegó a las mismas conclusiones y de forma casi si-

multánea. La casi normalización de la HbA_{1c} no reduce las complicaciones cardiovasculares. Aunque varios análisis de subgrupos se permiten determinar que aquéllos con menos años de evolución de la diabetes sí presentaban beneficio. Los eventos aumentan exponencialmente a partir de los 15 años de seguimiento. Se presentaron los resultados de varios metaanálisis⁴⁻⁶ posteriores, que incluyen más de 27.000 pacientes y que sugieren una muy modesta (10%) reducción del riesgo relativo en ECV con un control intensivo de la glucemia. Un análisis retrospectivo de Grenfield⁷ indicó que no existe beneficio del estricto control glucémico cuando se presentan muchas comorbilidades y, por otra parte, disminuyen mucho los eventos (*hazard ratio* = 0,58) en diabéticos sin comorbilidades. En el subestudio Risk Factors, Atherosclerosis, and Clinical Events in Diabetes (RACED) del VADT, que seleccionó aquellos pacientes sometidos a medición del calcio intracoronario (CAC: *coronary artery calcium*), se observó que los que tenían CAC > 400 unidades al inicio presentaron más eventos con estricto control glucémico. Pero también fue cierto lo contrario en aquéllos con CAC < 100 unidades. Finalmente, se proponen unos objetivos metabólicos incorporando a los conocidos beneficios del control glucémico estos riesgos emergentes debidos a un control excesivamente estricto (figura 2).

El abordaje del tratamiento de ECV en pacientes con DM y el tratamiento de la DM en pacientes con ECV están actualmente en evolución y los futuros conocimientos permitirán una aproximación más precisa y siempre individualizada.

Figura 2: Objetivos individualizados propuestos de niveles de glucemia basados en las comorbilidades del paciente



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(15):1547-55.
2. Bansal S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Staib LH, et al.; for the DIAD Investigators. Five-Year Outcomes in «High-Risk» Participants in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Study. A Post-Hoc Analysis. *Diabetes Care* 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]
3. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al.; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
4. Control Group, 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(11):2288-98.
5. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151(6):394-403.
6. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
7. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A, Kaplan SH. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151(12):854-60.