

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.

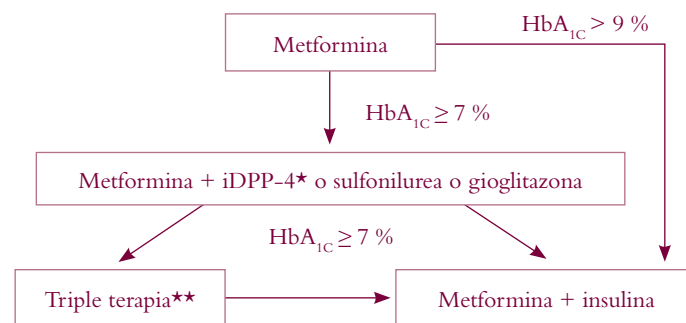
En este sentido, hemos mantenido la metformina, ya que la tolera bien y puede considerarse el antidiabético oral de primera elección en pacientes con DM2 y CI estable¹⁴.

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) + gliptazone o metformina + sulfonilurea + gliptazone

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>.