Estrategia diagnóstica y cribado de cardiopatía coronaria en el paciente diabético

Almudena Castro Conde
Coordinadora de la Unidad de Rehabilitación Cardíaca del Hospital La Paz. Madrid
Presidenta de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología

El riesgo cardiovascular está aumentado en los pacientes diabéticos, como se demuestra en numerosos estudios[1]. De hecho, se ha llegado a postular que el riesgo cardiovascular de un paciente diabético equivale al riesgo de un paciente coronario[2]: el infarto agudo de miocardio (IAM) es de dos a cuatro veces más frecuente en la población diabética y la mortalidad por IAM es mayor en los pacientes diabéticos. Asimismo, en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) es más frecuente la isquemia silente, la muerte súbita y, cuando se diagnostica la enfermedad coronaria (EC), ésta suele estar en un estadio más avanzado.

Diversos factores podrían contribuir a explicar el aumento de la incidencia de coronariopatía en los pacientes diabéticos: la dislipemia, la hipertensión arterial, las alteraciones de la fibrinólisis, entre otros, se observan comúnmente asociados a la DM2. De hecho, el estado proinflamatorio y la disfunción endotelial aparecen en estadios relativamente tempranos de la enfermedad. Pero ¿cuál es el mecanismo disparador de este proceso? ¿En qué medida la hiperglucemia per se contribuye al desarrollo y progresión de la EC en los pacientes con DM2? ¿En qué medida la resistencia a la insulina per se contribuye al desarrollo y progresión de la EC en los pacientes con DM2? ¿Qué papel juega la inflamación en la fisiopatología del proceso?

De forma experimental y clínica se ha obtenido evidencia de que la resistencia a la insulina, y la hiperinsulinemia resultante de ella, es el factor disparador de los fenómenos inflamatorios y las alteraciones metabólicas que favorecen el desarrollo de la enfermedad macrovascular[3-5].

Ante estos datos es razonable preguntarnos si debemos anticiparnos en los pacientes diabéticos y tener una estrategia de cribado de la EC en esta población. ¿Por qué realizar un diagnóstico precoz? Porque, en teoría, esta estrategia mejoraría el pronóstico. Acorde con este razonamiento, se publican las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre la diabetes y la EC en 2007[6] (figura 1), guías que hasta la publicación de este artículo no han sido actualizadas, a pesar del cambio de los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes en 2010[7].

Estas guías tienen sus limitaciones en ambas ramas, tanto en la del paciente con EC ya establecida en el que hay que hacer un cribado para descartar la DM2 como en la rama del paciente diabético en el que hay que descartar la presencia de EC.

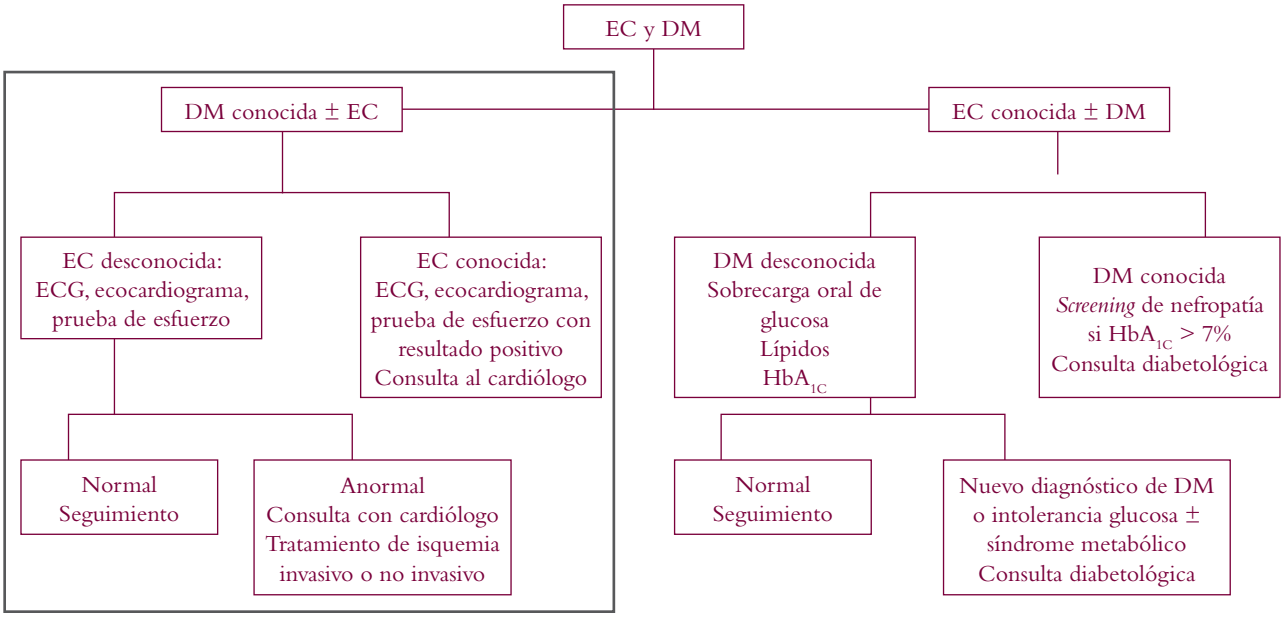
En el capítulo que aquí se desarrolla, se trata de abordar precisamente este último grupo de pacientes, mediante el repaso de la evidencia hasta ahora disponible sobre la actitud diagnóstica ante el paciente diabético en cuanto a la búsqueda de EC.

En las guía europeas antes mencionadas, nos dicen que a todo paciente diabético se le debería hacer una ergometría sin tener en cuenta la clínica, probabilidad pretest, electrocardiograma basal, edad, sexo, capacidad funcional, etc. Muchos pacientes pueden entrar en el grupo de probabilidad pretest baja, por lo que los resultados de la ergometría deben interpretarse de forma diferente, ya que la probabilidad de falsos positivos en este grupo es muy alta. La solución a esto sería entonces encontrar una técnica de imagen no invasiva que aumentara la sensibilidad y especificidad de la ergometría convencional.

Para elegirla, habría que plantearse antes qué requisitos debe cumplir una prueba para que sirva como método de despistaje o cribado. Estos requisitos son, entre otros:

1. La prevalencia de la enfermedad en estudio debe tener suficiente magnitud para justificar el estudio a toda la población.
2. La prueba debe ser capaz de diferenciar entre riesgo alto y bajo, es decir, diferenciar a los individuos por el pronóstico.
3. Debe haber una estrategia terapéutica eficaz tras el resultado.

Figura 1. Adaptado de The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[6]



DM: diabetes mellitus; EC: enfermerdad coronaria; ECG: electrocardiograma; HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada.
Adaptado de Rydén et al[6].

Para responder a estas preguntas: medir la prevalencia y los factores clínicos predictores de isquemia silente en pacientes asintomáticos con DM2 y establecer también cuál es la prueba más coste-efectiva para el despistaje de EC en esta población, se diseñó el estudio DIAB: *Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study*[8,9].

El estudio incluyó a 1.123 pacientes con DM2 con las siguientes características:

- Asintomáticos.
- Entre 50-75 años.
- Sin EC conocida ni sospecha de ella.

Fueron aleatorizados a dos grupos:

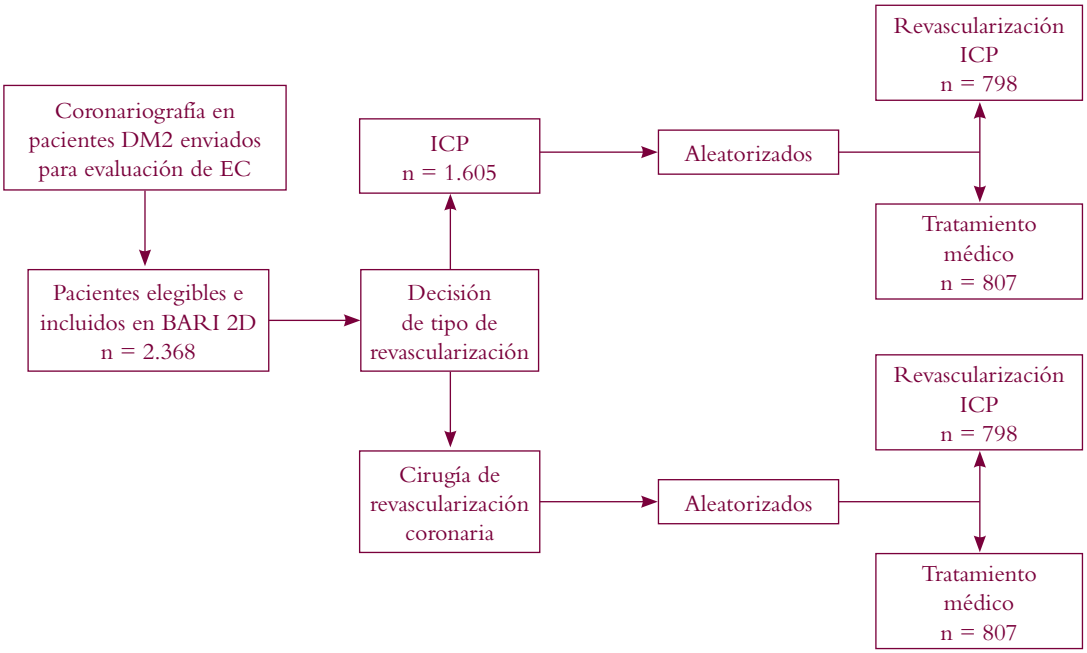
- 562 pacientes a prueba de estrés con adenosina-Tc 99m sestamibi y seguimiento clínico durante cinco años.
- 561 pacientes a seguimiento clínico durante cinco años únicamente.

Ambos grupos recibieron el tratamiento médico habitual. El objetivo primario fue: IAM o muerte cardiovascular. Los resultados fueron publicados en 2009[8] y respondieron a las preguntas anteriores:

1. En cuanto a la prevalencia de EC en la población de pacientes diabéticos, se observó que sólo el 22% del grupo que se sometió al protocolo de cribado tuvo una prueba de estrés patológica; de ellos, la mitad tuvieron defectos de perfusión leves y el 33% moderados. En total, sólo el 6% de la población en cribado tenía isquemia importante. Por tanto, la prevalencia de EC es discutible, ya que no es tan alta como para justificar el estudio a toda la población de diabéticos.
2. La pregunta sobre el valor pronóstico de la prueba también tuvo respuesta en el estudio DIAB: la prueba de estrés (adenosina + perfusión miocárdica) sí sirvió para discriminar el riesgo, pero no sirvió para modificar la evolución clínica. La tasa de eventos acumulada fue del 2,9% con un seguimiento medio de 4,9 años, con una media de eventos por año del 0,6%. En el grupo en el que se realizó el cribado, ocurrieron 7 IAM no fatales y 8 muertes por causa cardiovascular. En el grupo de no cribado ocurrieron 10 IAM y 7 muertes cardiovasculares. El valor predictivo de la prueba de estrés fue sólo del 12%. La tasa de revascularización fue baja en ambos grupos: 5,5% en el grupo de cribado y 7,8% en el grupo de no cribado. La conclusión que se obtuvo de este estudio fue que en la actualidad la población de diabéticos asintomáticos tiene una tasa de acontecimientos coronarios baja y no hubo diferencias significativas en la reducción de estos eventos cuando se realizó prueba de despistaje para isquemia miocárdica durante el seguimiento a cinco años.

3. La última pregunta planteada sobre si existen medidas terapéuticas eficaces para los pacientes con resultado de prueba de despistaje positivo se puede responder con los resultados del DIAB antes comentado, pero también con los resultados de otros grandes estudios:
   3.1. BARI 2D[10] (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*): en él se observó que sometiendo a una revascularización precoz a los pacientes diabéticos con EC, frente al tratamiento médico intensivo de la glucemia y del resto de los factores de riesgo, no mejoró el pronóstico de estos pacientes. En este estudio se incluyeron 2.368 pacientes con DM2 y cardiopatía isquémica estable y se aleatorizaron a dos grupos: uno a revascularización quirúrgica y otro a revascularización percutánea. En cada grupo, a su vez, se aleatorizaban a revascularización y terapia médica intensiva o a sólo terapia médica intensiva (figura 2). La supervivencia a los cinco años fue del 88,3% en el grupo revascularizado y del 87,8% en el grupo tratado médicamente, una diferencia que no alcanzó la significación estadística (p = 0,97). La tasa de eventos cardiovasculares mayores tampoco difirió significativamente entre ambos grupos. La conclusión más importante que se derivó de este estudio fue que a la vista de los resultados lo razonable sería revascularizar sólo a los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica estable que continúan sintomáticos, pese a la terapia médica óptima, y a los que tienen enfermedad multivaso e isquemia extensa inducible.
   3.2. Resultados similares se obtuvieron en el STENO-2 (*Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*)[11]: el objetivo primario de este ensayo abierto paralelo fue un objetivo combinado de muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, ictus no mortal, revascularización y amputación, en pacientes con DM2 y microalbuminuria. Ochenta pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento convencional de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes y 80 a recibir un tratamiento intensivo junto a educación sobre modificación del estilo de vida y tratamiento específico multifactorial de todos y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular. En este estudio se vio cómo la intensificación del tratamiento médico multifactorial de la DM2 redujo en un 50% las complicaciones cardiovasculares y las microvasculares.
   3.3. También en el DIAB se observó una muy baja incidencia de acontecimientos clínicos porque

Figura 2. Diagrama de flujo del estudio BARI 2D



BARI: *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
Modificado de estudio BARI 2D.

en ambos grupos se intensificaron las medidas preventivas de control de los factores de riesgo cardiovascular.

Más recientemente, pruebas no invasivas para la detección de la EC, como la tomografía axial computarizada y la angiografía por tomografía computarizada, han ganado popularidad. Estas pruebas detectan la presencia de aterosclerosis coronaria mediante la medición de la cantidad de calcio en las arterias coronarias y, en algunas circunstancias, por la visualización directa de estenosis luminal. Aunque algunos estudios han encontrado que los pacientes diabéticos asintomáticos tienen una carga de EC mayor[12,13], el papel de estas pruebas más allá de la estratificación del riesgo no está claro. Su uso habitual da lugar a la exposición a la radiación y puede dar lugar a pruebas invasivas innecesarias, como la angiografía coronaria y procedimientos de revascularización. El balance final de los beneficios, costes y riesgos de este enfoque en pacientes asintomáticos es controvertido, especialmente en el entorno moderno de control del factor agresivo de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

Por tanto, en la actualización de enero de 2012 la Asociación Americana de la Diabetes establece lo siguiente[14]:

1. En el paciente diabético se deben evaluar todos los factores de riesgo cardiovascular y estratificar a estos pacientes según el riesgo a 10 años.
2. La isquemia miocárdica debe sospecharse cuando el paciente tenga síntomas sugestivos o electrocardiograma patológico.
3. No existe beneficio clínico demostrado de realizar pruebas de despistaje de isquemia miocárdica a pacientes diabéticos asintomáticos:
   - La isquemia detectada es escasa.
   - El pronóstico global es favorable.
   - El cribado no modifica el pronóstico.
4. La mejor medida en esta población de pacientes es el tratamiento médico intensivo de los factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354:617-21.
2. Booth GL, Kapral M, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet 2006;368:29-36.
3. Duff GL, McMillan GC. The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. J Exp Med 1949;89:611-30.
4. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. Circulation 2002;105:576-82.
5. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care 1992;15:318-68.
6. Rydén L, Standall E, Bartnik M,Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28:88-136.
7. American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33:S62-9.
8. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004;27:1954-61.
9. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547-55.
10. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360(24):2503-15.
11. Gaede P,Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348(5):383-93.
12. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, Bischoff B, Martinoff S, Schömig A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. Diabetes Care 2010;33:1358-63.
13. Choi EK, Chun EJ, Choi SI, Chang SA, Choi SH, Lim S, et al. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. Am J Cardiol 2009;104:890-6.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S11-63.