

PREGUNTA 53

¿Qué tratamiento es más efectivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca?

Manel Mata Cases

Médico de familia. Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

No disponemos de ensayos clínicos específicos de tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) que permitan establecer una recomendación sobre cuál debe ser el tratamiento antidiabético más adecuado. De hecho, en ninguno de los principales estudios de seguridad cardiovascular exigidos por la Food and Drug Administration (FDA) publicados o todavía en marcha se considera esta complicación en la variable principal de resultados cardiovasculares combinados. En general, se trata de pacientes polimedicados que requieren un seguimiento estrecho de su enfermedad cardiológica y en los que el tratamiento de la hiperglucemia, como en tantas otras situaciones, no ha demostrado beneficios en términos de complicaciones crónicas de la enfermedad. A la hora de fijar los objetivos de hemoglobina glucosilada para iniciar o introducir cambios terapéuticos, se debe tener en cuenta la expectativa de vida del paciente evaluando la posibilidad de utilizar estrategias de control glucémico menos estrictas en pacientes ancianos, polimedicados, con diabetes de larga evolución (> 10 años), complicaciones avanzadas o comorbilidad significativa (con especial atención a la insuficiencia renal) o con especial riesgo de desarrollar hipoglucemias¹. En este sentido, el algoritmo de la RedGDPS recomienda que, en pacientes con edad avanzada, alta comorbilidad y expectativa de vida reducida, los objetivos de control glucémico sean menos estrictos, y es aceptable un objetivo de hemoglobina glucosilada del 7,5 % o incluso del 8,5 % (en pacientes mayores de 75 años) como parámetro de referencia para realizar progresión o cambios del tratamiento hipoglucemiante^{1,2}.

En cuanto a los antidiabéticos que se han de utilizar, sabemos que únicamente están contraindicadas las glitazonas por el riesgo de retención hidrosalina y el consiguiente aumento del riesgo de desencadenarla o agravarla², y que la metformina, según la ficha

técnica, no debería emplearse en grados avanzados de la enfermedad (clases III-IV de la New York Heart Association [NYHA]). Sin embargo, la propia European Society of Cardiology (ESC), en su guía de práctica sobre IC, reconoce que se utiliza ampliamente y de manera segura en estos de pacientes, por lo que únicamente señala que debe suspenderse en caso de insuficiencia renal grave².

Para el resto de antidiabéticos, se deben considerar las ventajas e inconvenientes de cada fármaco y las posibles interacciones con los fármacos específicos de la IC y que pueden causar efectos adversos o dificultar el cumplimiento del paciente. Así, por ejemplo, aunque en pacientes obesos podría estar indicado el uso de un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en el segundo o tercer escalón terapéutico, no parecen de entrada los más adecuados en pacientes con IC por sus frecuentes efectos adversos gastrointestinales (náuseas especialmente), pérdida de peso, incremento de la frecuencia cardíaca y el retardo en la absorción de fármacos que pueden afectar al tratamiento de la IC¹. En el caso de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, que podrían ser especialmente útiles en pacientes obesos, también debemos ser muy prudentes y no se recomienda su uso en pacientes tratados con diuréticos de asa por la posible depleción hídrica, hipotensión e incluso síncope¹, lo que sin duda limita su indicación en numerosos pacientes.

En el caso de sulfonilureas, glinidas e insulina, el riesgo de hipoglucemia debe tenerse en cuenta, por lo que es preferible mantener niveles de control glucémico no demasiado estrictos para evitarlas. Debemos recordar que la hipoglucemia grave puede producir arritmias, eventos isquémicos o accidentes cerebrovasculares y se asocia a un incremento de la mortalidad³, aunque no puede descartarse que la hipoglucemia grave sea un marcador de fragilidad y, consecuentemente, de la mortalidad.

Aunque en la ficha técnica de las insulinas se alerta del posible riesgo de IC por retención hidrosalina, en el ensayo clínico ORIGIN, pacientes con riesgo alto de enfermedad cardiovascular más glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de corta duración recibieron insulina glargina o tratamiento estándar (principalmente metformina y sulfonilureas). Durante los 6,2 años de duración del período de seguimiento, no hubo diferencias en las hospitalizaciones por IC entre ambos grupos de tratamiento⁴. Por tanto, en pacientes con IC se debe tener precaución al inicio del tratamiento y ajustar las dosis de los diuréticos si es preciso.

Finalmente, en cuanto a los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), que son un grupo de fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia y que no se asocian a incremento de peso (lo que, inicialmente, los haría preferibles a las sulfonilureas), ha surgido una señal de alerta respecto al riesgo de hospitalización por IC con la saxagliptina, lo que hace que sea prudente no prescribirla en este tipo de pacientes. El reciente documento de posicionamiento de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) recomienda utilizar con precaución los iDPP-4 en pacientes con IC mientras no se disponga de los resultados de ensayos clínicos a largo plazo que confirmen o desmientan este riesgo¹.

A continuación, se comentará la situación específica de la metformina, las glitazonas y los iDPP-4.

METFORMINA E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La metformina está contraindicada en la IC que requiere tratamiento farmacológico en Europa, mientras que en EE. UU., a finales de 2006, la FDA le retiró la contraindicación, con lo que se modificó la ficha técnica. Este cambio se produjo al considerar diferentes estudios observacionales que ponen de relieve que el tratamiento con metformina es seguro en pacientes con IC⁵⁻⁸. En dos estudios observacionales realizados en Escocia (Tayside)⁶ y en EE. UU.⁵ en que se siguieron a estos pacientes durante al menos un año después del alta, se han observado una menor incidencia de hospitalizaciones (*odds ratio* [OR] de 0,87)⁶ y una menor mortalidad por todas las causas con OR de 0,70⁶ y 0,86⁵ en comparación con otros fármacos orales o insulina. Asimismo, en un estudio de casos y controles en el Reino Unido, el tratamiento con metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos se relacionó con una menor mortalidad (OR de 0,65 y 0,72, respectivamente)⁸. En este mismo estudio el uso de otros antidiabéticos o insulina no se asoció con incrementos de la mortalidad por todas las causas⁸.

Ante estos resultados, parece razonable mantener la metformina si el paciente está estable, tal

y como ha reconocido la FDA, y suspenderla temporalmente en las situaciones de reagudización o agravamiento de la IC. En Europa no se ha modificado la ficha técnica; no obstante, como ya se ha dicho antes, la ESC en su guía de práctica sobre IC reconoce que se utiliza ampliamente y de manera segura en estos pacientes⁸, por lo que únicamente señala que ha de suspenderse en caso de insuficiencia renal grave². En un reciente metaanálisis de estudios de cohortes en que se compararon diferentes antidiabéticos no insulínicos frente a la metformina, el riesgo relativo (RR) de IC con las sulfonilureas fue de 1,17 (5 estudios), y cuando se limitó a nuevos usuarios, de 1,22 (2 estudios), aunque no puede descartarse completamente el sesgo de indicación (seguramente se prescribió menos metformina en pacientes con IC más grave por considerarse contraindicada)⁹.

PIOGLITAZONAS E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La aparición de IC o bien su agravamiento, aunque infrecuente, es un efecto colateral por la retención hidrosalina asociada al uso de glitazonas¹⁰⁻¹², especialmente en pacientes tratados con insulina. Por tanto, las glitazonas están contraindicadas en cualquier grado de IC (del I al IV de la clasificación de la NYHA)².

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 E INSUFICIENCIA CARDÍACA

En el estudio SAVOR-TIMI 53, la saxagliptina no incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares combinados (RR: 1,0), que era el objetivo fundamental del estudio; sin embargo, se detectó un aumento en la frecuencia de hospitalizaciones por IC en el grupo tratado con saxagliptina (el 3,5 % frente al 2,8 %; *hazard ratio* de 1,27; $p = 0,007$)¹³⁻¹⁵. En el estudio EXAMINE, con alogliptina, se observó un pequeño incremento (un 3,1 % con alogliptina frente a un 2,9 % con placebo; OR: 1,07), aunque esta pequeña diferencia no fue estadísticamente significativa^{15,16}. Consecuentemente, el Comité de Seguridad de la FDA en EE. UU. ha concluido que se debería añadir el riesgo de hospitalización por IC en la ficha técnica de ambos fármacos¹⁷.

Un metaanálisis que incluía 94 estudios y a 85 224 pacientes también ha objetivado un incremento significativo del riesgo de hospitalización por IC (RR: 1,15), probablemente condicionado por el peso de los ensayos SAVOR-TIMI 53 y EXAMINE¹⁸. Más recientemente, se han dado a conocer los resultados del estudio TECOS con sitagliptina, en los cuales no se ha apreciado incremento del riesgo en esta variable secundaria, por lo que parece que no se trata de un efecto de clase¹⁹.

En el caso de la vildagliptina, la ficha técnica específica que se debe evitar en pacientes con IC de clase III-IV de la NYHA por falta de experiencia²⁰. El

estudio VIVID en pacientes con clase I-III mostró que el tratamiento con vildagliptina frente a placebo no afectaba a la función ventricular izquierda ni empeoraba una IC preexistente; sin embargo, se produjeron más episodios cardíacos en pacientes con clase III²¹. Dado que existieron desequilibrios en el riesgo cardiovascular basal y el número de episodios fue bajo, se considera que los resultados no son concluyentes. No hay ensayos clínicos en pacientes con clase funcional IV de la NYHA²⁰.

En conclusión, y tal como se recoge en la ficha técnica, podemos decir que se debería evitar

la saxagliptina en los pacientes con IC de cualquier clase y la vildagliptina en las clases III-IV. En general también debemos ser prudentes al prescribirlos en pacientes con riesgo elevado de IC como cardiopatía isquémica avanzada, miocardiopatía hipertensiva o insuficiencia renal grave, especialmente si dichos pacientes son de edad avanzada.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase en la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+/-	No hay estudios que valoren específicamente el impacto de diferentes fármacos antidiabéticos en la morbimortalidad cardiovascular o complicaciones crónicas de la diabetes en pacientes con IC
1++	Las glitazonas pueden provocar retención hidrosalina, lo que puede desencadenar o agravar una IC
2+	Estudios observacionales avalan la seguridad del uso de la metformina en pacientes con IC de clase III y IV de la NYHA
3	La insulina puede provocar retención hidrosalina, por lo que puede desencadenar o agravar una IC
1++	Los pacientes con DM2 tratados con saxagliptina tienen un aumento significativo de hospitalizaciones por IC
1+/-	Los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 aumentan los episodios de depleción hídrica, hipotensión y síncope, sobre todo en personas mayores y en tratamiento con diuréticos
1++	Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 se asocian a frecuentes efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, retraso de la absorción de algunos medicamentos y a incremento de la frecuencia cardíaca
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugieren objetivos de hemoglobina glucosilada menos estrictos (7,5-8,5 %) en los pacientes con DM2 e IC
A	Las glitazonas están contraindicadas en cualquier grado de IC
C	Se sugiere mantener la metformina en pacientes con DM2 y IC de clase III-IV de la NYHA siempre que estén estables, y se puede suspender en las fases de reagudización o agravamiento
D	La insulina puede provocar retención hidrosalina, por lo que en pacientes con IC se debe tener precaución al inicio del tratamiento y ajustar las dosis de los diuréticos si es preciso
A	Se recomienda no tratar con saxagliptina a pacientes con DM2 con cualquier grado de IC
B	Se recomienda no tratar con vildagliptina a pacientes con IC de clase III-IV de la NYHA
D	No se recomienda el uso de inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con IC tratados con diuréticos de asa por la posible depleción hídrica, hipotensión y síncope
✓	Se sugiere no utilizar un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en pacientes con IC por sus frecuentes efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, retraso de la absorción de algunos medicamentos e incremento de la frecuencia cardíaca

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
2. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(3):133-73.
3. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35:1897-900.
4. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
5. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583-90.
6. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-51.
7. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007;335:508-12.
8. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213-8.
9. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:129.
10. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:256-63.
11. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007;30:2148-53.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a aleatorised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(1317):1326.
14. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
15. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-88.
16. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Pérez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385(9982):2067-76.
17. FDA Panel Wants New DPP-4 Inhibitor Labels. Cardiovascular data warrant new risk information for saxagliptin and alogliptin, advisers say. [Nota de prensa.] Disponible en: URL: <http://www.medpagetoday.com/PublicHealthPolicy/ClinicalTrials/50990>.
18. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;181:239-44.
19. Merck announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) met primary endpoint. [Nota de prensa: 27 de abril de 2015.] Disponible en: URL: <http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit>.
20. Ficha técnica de la vildagliptina. EMA. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.
21. CV safety of vildagliptin in HF unclear. [Nota de prensa: 26 de mayo de 2013.] Disponible en: URL: <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/HFC/39416>.