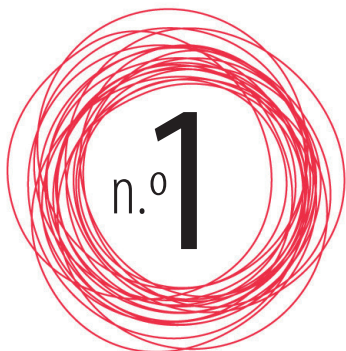


Monografías de la redGDPS



Coordinador: M. Mata

Insuficiencia cardiaca:
la frecuente y «olvidada»
complicación de la
diabetes mellitus tipo 2

Autores: S. Artola y P. Conthe

actividad
acreditada con

0,9
créditos

 Con el aval de
Fundación
redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

Monografías de la redGDPS



Coordinador

Manel Mata Cases

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià del Besòs (Barcelona)

Insuficiencia cardiaca: la frecuente y «olvidada» complicación de la diabetes mellitus tipo 2

Autores

Sara Artola Menéndez

Médico de Familia. Centro de Salud José Marvá. Madrid

Pedro Conthe Gutiérrez

Jefe de Sección de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Índice

1	Introducción	3
2	Fisiopatología del daño cardíaco en la diabetes mellitus. Mecanismos implicados. La controvertida miocardiopatía diabética	4
3	Dificultades para reconocer la insuficiencia cardíaca en la práctica clínica en el paciente con diabetes mellitus. Limitaciones del diagnóstico clínico. Rendimiento de las pruebas complementarias	9
4	Consideraciones pronósticas y posibilidades de prevención: datos provenientes de registros observacionales y de intervención en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca	11
5	Tratamiento del paciente con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Consideraciones para la práctica clínica	13
6	Fármacos antidiabéticos en el paciente con insuficiencia cardíaca o alto riesgo de padecerla: estudios de seguridad cardiovascular realizados con los nuevos fármacos antidiabéticos	15
7	Conclusiones	19
8	Mensajes clave	21
9	Bibliografía	22

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo, y su prevalencia crece anualmente en diversas sociedades con distinto grado de desarrollo. Los factores que más han contribuido a este incremento son el envejecimiento poblacional, el sedentarismo y el aumento de la obesidad¹⁻³. Los problemas cardiovasculares son mucho más prevalentes en la población con DM que en la que no sufre esta enfermedad, sobre todo en el caso de la DM tipo 2 (DM2), que representa más del 90% de todas las diabetes, implica un riesgo entre 2 y 5 veces mayor de padecer una patología cardiovascular y supone la principal causa de mortalidad³⁻⁵. La enfermedad vascular aterosclerótica que afecta a determinados órganos diana (en especial el corazón, el cerebro, el riñón y las arterias periféricas) ocasiona una gran diversidad de circunstancias clínicas comunes en la evolución natural de la enfermedad que, aunque no son específicas de la DM2, en estos pacientes ocurren más precozmente, de forma más severa y tienen peor pronóstico⁶, sobre todo en las mujeres con diabetes respecto a las no diabéticas. Los registros de mortalidad de población diabética en Estados Unidos, tanto los más antiguos como los más recientes, revelan que, mientras que en los hombres se ha registrado un tímido descenso de la mortalidad, en las mujeres diabéticas la tasa de mortalidad se ha elevado un 15,2% en los últimos años^{6,7}.

En torno al 50% de todas las muertes relacionadas con la DM son atribuibles a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad, y ello viene condicionado por el aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca, más frecuente en los pacientes con DM que en los individuos sin ella³⁻⁶. La insuficiencia cardiaca se asocia a una mortalidad más prematura, un mayor número de hospitalizaciones, ingresos de mayor duración y un mayor coste sanitario por hospitalizaciones.

La presencia concomitante de una constelación de factores de riesgo comúnmente asociados a la DM2 (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad abdominal, etc.), arrastrados en cierta medida por el binomio obesidad-sedentarismo, contribuye a la aparición de daño vascular en diversas localizaciones. Asimismo, el control metabólico deficiente o no óptimo en los pacientes con DM favorece a largo plazo el desarrollo de complicaciones, tanto microvasculares, que afectan a arteriolas y capilares (nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética) y comprometen gravemente la calidad de vida del paciente, como macrovasculares, que afectan a las arterias de calibre grande y mediano (vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía coronaria), e influyen sensiblemente en la mayor morbimortalidad de la población diabética⁵⁻⁷. La insuficiencia cardiaca como síndrome final común de diversas cardiopatías es más habitual en el paciente con DM2⁸, aparece de forma más precoz y con peor pronóstico, y ocasiona el mayor número de hospitalizaciones en el paciente anciano con DM³⁻⁸.

La abundante evidencia disponible hoy en día permite avanzar que un tratamiento multifactorial y precoz de la DM dirigido a obtener el control de todos los factores de riesgo cardiovascular asociados al trastorno cardiometabólico (hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, obesidad, etc.) retrasa el desarrollo de las complicaciones, disminuye la mortalidad y aumenta la esperanza y la calidad de vida de estos pacientes^{3,4,8,9}.

Fisiopatología del daño cardíaco en la diabetes mellitus. Mecanismos implicados. La controvertida miocardiopatía diabética

La diabetes mellitus (DM) se define como un conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia crónica y otras alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas que se producen como consecuencia de un defecto en la secreción de la insulina, en su acción o en ambas circunstancias. Actualmente la DM2 es considerada además un factor de riesgo cardiovascular fundamental. Es sin duda un factor de riesgo independiente, incluso tras realizar un ajuste para otras variables como la hipertrofia ventricular izquierda, el tabaquismo, la dislipemia y la hipertensión arterial, entre otros factores. Por tanto, hoy en día se reconoce que la DM2 no sólo es una alteración del metabolismo hidrocarbonado y lipídico, sino que en gran medida es y debe ser contemplada como una enfermedad eminentemente cardiovascular, por sus complicaciones y su pronóstico vital. Hace más de 40 años, en el estudio Framingham¹⁰ ya se constató que los sujetos con DM tenían un riesgo mayor de sufrir insuficiencia cardíaca (IC) a lo largo del tiempo que los sujetos no diabéticos, y también se observó que la presencia de DM triplicaba la tasa de enfermedad cardiovascular ajustada a la edad en las mujeres y aproximadamente la duplicaba en los hombres¹⁰.

Para valorar el daño cardíaco que se produce en la DM, hay que reconocer que los factores de riesgo que coexisten con la DM2 (e incluso en situaciones previas a ésta) son también factores que favorecen la aparición de arterioesclerosis y tienen un papel importante en la génesis del daño cardíaco que acompaña a la DM2. Por ello, aparte de la propia glucotoxicidad (de la que hablaremos posteriormente), merecen destacarse los siguientes factores: tabaco, obesidad, sedentarismo, hipertensión arterial y dislipemia¹⁰. Todos ellos tienen además un efecto sinérgico con el metabolismo glucémico alterado, y pueden inducir daño cardíaco precoz; de ahí que clínicamente sea necesaria una visión global en su reconocimiento y en el abordaje preventivo y terapéutico de todos los factores de riesgo cardiovascular habitualmente presentes en los sujetos con DM2. Llegados a este punto, merece la pena hacer una breve revisión de los principales factores implicados:

- **Obesidad.** Se estima que más del 90% de los diabéticos tienen un índice de masa corporal superior a 27 kg/m². La adiposidad visceral que se produce con la edad se asocia a un aumento en la prevalencia de DM2. La obesidad ocasiona daño cardíaco tanto directa como indirectamente a través de la predisposición a la cardiopatía hipertensiva e isquémica, además de incrementar de manera considerable el riesgo de sufrir IC.
- **Dislipemia.** Posiblemente sea el factor de riesgo que más contribuye a acelerar la aterogénesis en los pacientes con DM2⁹ y que determina la elevada incidencia de cardiopatía isquémica, tanto clínica como subclínica. Las alteraciones propias de la DM2 incluyen el aumento de los triglicéridos y del colesterol LDL (partículas pequeñas, densas y más aterógenas) y el descenso del colesterol HDL. Con frecuencia se la denomina «dislipemia aterogénica».

- **Hipertensión arterial.** Se estima que al menos un 80% de los individuos diabéticos padecerán a lo largo de su vida hipertensión arterial y que, a su vez, el 50% de los sujetos hipertensos presentan alguna forma de alteración del metabolismo hidrocarbonado¹⁰. La hipertensión arterial, considerada desde tiempos de Gregorio Marañón una situación prediabética, desempeña sin duda un papel fundamental en la progresión de los trastornos cardiovasculares en los pacientes con DM2, y en especial a nivel renal y cerebral. La mortalidad cardiovascular es mayor en los diabéticos que en los no diabéticos ante cualquier valor de presión arterial sistólica, disparándose el exceso de riesgo absoluto cuando se incrementa la cifra de presión arterial sistólica por encima de 140/90 mmHg³. La hipertensión arterial está involucrada en las principales complicaciones cardiovasculares, que determinan el pronóstico y la calidad de vida en la DM2, y aunque se sabe que con la reducción de las cifras de presión arterial se obtiene un gran beneficio, el nivel óptimo de control ha sido un tema de constante controversia en la última década. En todo caso, se requiere una individualización de los objetivos. El mayor riesgo que tienen los diabéticos de padecer IC se debe en gran medida a la alta prevalencia de hipertensión arterial no controlada óptimamente³⁻⁸.
- **Tabaquismo.** Es el principal factor de riesgo cardiovascular modificable. Se ha demostrado su efecto sinérgico con la DM en cuanto a morbimortalidad, produciendo un daño cardiovascular directo.

Además de estos factores clásicos, el sedentarismo, la obesidad y la propia carga genética familiar e individual, entre otros, favorecen la aparición de daño cardiovascular en el paciente con DM2.

Indudablemente, la hiperglucemia crónica con mayor o menor grado de resistencia insulínica (RI), el aumento del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en el endotelio arterial son los elementos cruciales de inducción de daño cardíaco en el paciente con DM2. La RI suele preceder a la aparición clínica de la DM2 y se produce como consecuencia de los trastornos en el metabolismo de los ácidos grasos. Una mayor liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación sistémica incrementa y estimula la formación de triglicéridos y disminuye la producción de colesterol-HDL por el hígado. El mal control glucémico en los sujetos diabéticos eleva el riesgo de tener IC, habiéndose estimado que un aumento del 1% en el valor de la hemoglobina glucosilada incrementa un 12-17% el riesgo de sufrir un episodio de IC¹¹⁻¹⁴. Se estima que la presencia de diabetes adelanta unos 10 años la edad media de aparición de IC^{2,5}. Otros factores importantes relacionados con la aparición de IC aparecen recogidos en la tabla 1.

En la figura 1 se esquematizan las principales alteraciones descritas en los pacientes con DM, tanto desde el punto de vista molecular y bioquímico como desde el punto de vista de las alteraciones patológicas del corazón diabético y las manifestaciones clínicas resultado de la alteración vascular acelerada en el paciente con diabetes, generalmente en presencia de otros factores potencialmente generadores de daño cardíaco.

Es frecuente que los diabéticos presenten con el paso del tiempo el síndrome clínico de IC. La American Diabetes Association estima que el 50% de los pacientes con DM tendrán

Tabla 1. Factores relacionados con la aparición de insuficiencia cardiaca

- Edad avanzada
- Duración de la diabetes mellitus
- Mal control glucémico (hemoglobina glucosilada >9%)
- Presencia de enfermedad coronaria
- Presencia de enfermedad arterial periférica
- Presencia de microalbuminuria y/o fallo renal
- Empleo de insulina

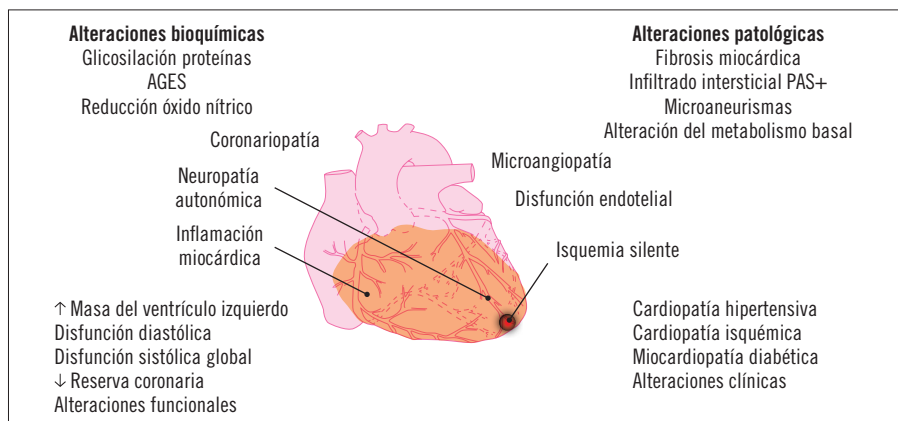


Figura 1. Mecanismos y factores inductores de daño cardíaco en la diabetes mellitus

IC a lo largo de su vida². Ello ocurre como consecuencia del remodelado de las células miocárdicas y las alteraciones del transporte del calcio (secundario a la acumulación de lípidos en la membrana celular), con un incremento tanto del grosor y rigidez arterial como de la masa del ventrículo izquierdo (con disfunción diastólica), y en algunas ocasiones de la función ventricular contráctil (con disfunción sistólica) (figura 2).

En una revisión reciente, Seferovic et al.¹¹ han especulado sobre dos formas de reacción a la glucotoxicidad/lipotoxicidad propia de la DM: o con una respuesta predominantemente fibrogénica (hiperplasia de fibroblastos condicionada por la RI) o con una respuesta predominantemente apoptótica, condicionada por el mayor daño inducido en el miocito (figura 3).

La controvertida miocardiopatía diabética

Mediante la realización de exploraciones ecográficas con Doppler a pacientes diabéticos jóvenes, aparentemente sanos y asintomáticos, se ha visto que pueden detectarse signos de disfunción ventricular asintomática hasta en el 75% de los casos¹⁵. Por ello no sorprende que, desde hace décadas, algunos autores hayan postulado la existencia de

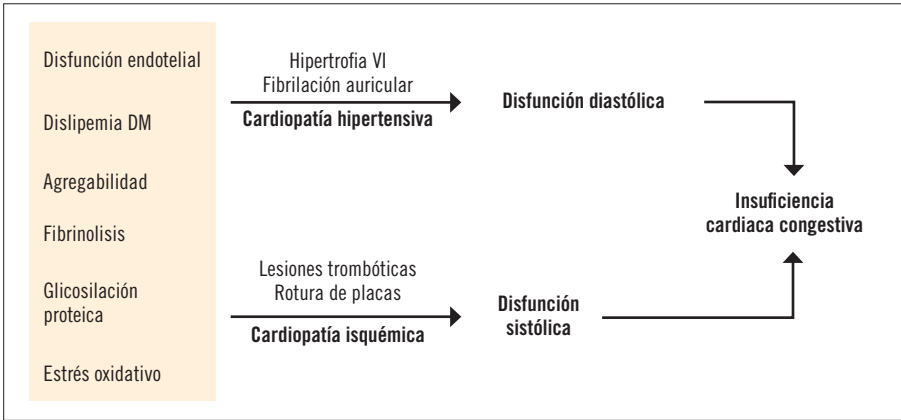


Figura 2. Evolución característica del paciente con diabetes mellitus tipo 2 desde la cardiopatía hipertensiva y/o cardiopatía isquémica hacia un cuadro clínico final de insuficiencia cardiaca congestiva con función sistólica deprimida o conservada

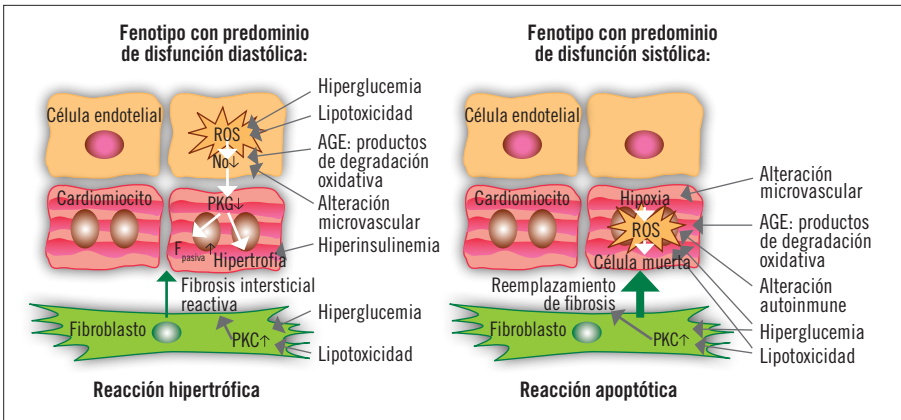


Figura 3. Dos tipos de reacciones del corazón en la diabetes mellitus tipo 2 a lipotoxicidad y glucotoxicidad y otros factores implicados. Modificado de Seferovic et al. Eur Heart J. 2015; 36(27): 1.718-1.727.

una miocardiopatía propia y exclusiva de la DM, con alteraciones y cambios cardiacos específicos, independientemente de la coexistencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular asociados (ya mencionados); nos referimos a la denominada «miocardiopatía diabética»¹⁶⁻²⁴.

Desde el siglo pasado, se discute si existe una cardiopatía propia de la diabetes o se trata más bien de un conjunto de procesos en los que predomina la acción de múltiples

factores de riesgo habitualmente presentes y que, junto con la hiperglucemia, inducen una arterioesclerosis precoz. Clínicamente es asimismo difícil diferenciar una posible miocardiopatía diabética cuando más de la mitad de los pacientes con DM presentan enfermedad coronaria y la mayoría son hipertensos. En la práctica, se ha venido denominando «miocardiopatía diabética» a un conjunto de procesos patogénicos inespecíficos, propios de la arterioesclerosis, pero que en la DM2 aparecen de forma más precoz y acentuada. La patogenia de la cardiopatía diabética podría explicarse por los repetidos hallazgos en modelos experimentales que demuestran un aumento de la masa y rigidez del ventrículo izquierdo, así como alteraciones funcionales cardíacas (prolongación de las fases de contracción y del tiempo de relajación isovolumétrica), junto con disminución de la velocidad de acortamiento de las fibras miocárdicas y elevación de presiones telediastólicas. Todo ello ha sido demostrado repetidas veces de forma experimental y posteriormente en pacientes diabéticos, en múltiples estudios¹⁶⁻²². Ello concuerda con el hecho mencionado de que, si se realizara un estudio ecocardiográfico reglado en la mayoría de los sujetos diabéticos asintomáticos, se demostraría que existe algún grado de disfunción ventricular diastólica y, en un porcentaje inferior, disfunción sistólica incluso sin expresividad clínica de IC.

Por último, tanto la disfunción diastólica como la disfunción ventricular izquierda con disminución inicial del llenado ventricular se han considerado formas de miocardiopatía inicial antes de que aparezca expresividad clínica y en cuya evolución da lugar a un daño clínicamente más evidente, en ocasiones con disfunción sistólica, asociada o no a cardiopatía isquémica clínicamente manifiesta (con o sin evento coronario). Todos estos mecanismos se esquematizan en la figura 4.

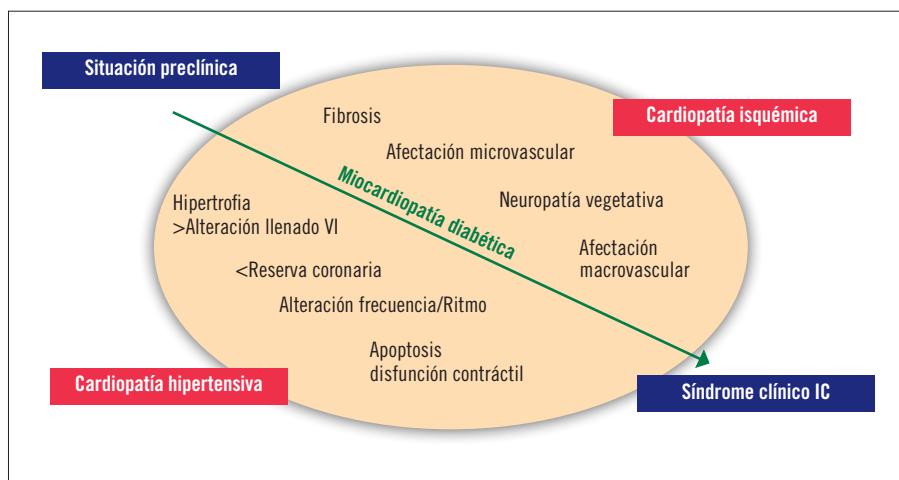


Figura 4. Principales mecanismos atribuidos a la miocardiopatía diabética

Dificultades para reconocer la insuficiencia cardiaca en la práctica clínica en el paciente con diabetes mellitus. Limitaciones del diagnóstico clínico. Rendimiento de las pruebas complementarias

A lo largo de su vida, muchos pacientes con DM2 desarrollarán algún tipo de enfermedad cardiaca; con la evolución de la enfermedad, presentarán signos de cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica y/o alteraciones asintomáticas de la función ventricular detectables en pruebas específicas, siendo muchas veces consecuencia –o solapándose con él– del propio proceso de envejecimiento acelerado condicionado por la presencia de DM2 y por la coexistencia habitual de otros factores de riesgo cardiovascular presentes en estos pacientes, que ya se han comentado pormenorizadamente en el capítulo anterior. Ello facilita la aparición más precoz de insuficiencia cardiaca (IC), con mayor o menor expresividad clínica, durante las últimas décadas de la vida, incluso en pacientes sin eventos coronarios^{3-5,7,8,10}. A menudo resulta difícil reconocer la IC en la DM2, sobre todo en pacientes de edad avanzada y con comorbilidad²³⁻²⁷. La IC diastólica es bastante característica de la mujer anciana con DM2, observándose este tipo de disfunción aguda ocasionalmente como expresión de isquemia coronaria aguda transitoria. La IC sistólica en los sujetos diabéticos, igual que en los no diabéticos, es más característica de pacientes más jóvenes con cardiopatía isquémica tras un episodio coronario agudo o una cardiopatía valvular evolucionada^{4,7,8}. Los signos y síntomas de la IC pueden ser atípicos o difíciles de distinguir de los de otras comorbilidades que también provocan retención hidrosalina y fatigabilidad. Por ello, para confirmar el diagnóstico suelen requerirse exploraciones complementarias^{26,27}. Para el diagnóstico de IC, la Sociedad Europea de Cardiología²⁷ propone hacer una valoración clínica, un electrocardiograma (ECG) y, habitualmente también, una radiografía de tórax (en especial cuando la presentación es aguda). El diagnóstico de IC se establece ante la asociación de signos y síntomas típicos (tabla 2) y la evidencia objetiva de disfunción ventricular. Diagnosticar una IC basándose en signos y síntomas es particularmente difícil²⁵⁻²⁷. La historia clínica y el examen físico siguen siendo una herramienta fundamental para el diagnóstico de la IC, ya que muchos signos y síntomas de la IC son inespecíficos y no permiten discriminar esta entidad de otros problemas clínicos. Un ECG rigurosamente normal tiene un valor predictivo negativo muy elevado, y se reducen muchísimo las posibilidades de que estemos ante una IC (probabilidad <2% si la presentación es aguda y <10-14% si no es aguda)²⁴. La radiografía de tórax tiene poca utilidad para la confirmación diagnóstica de IC²³⁻²⁷: en muchas ocasiones mostrará signos de congestión venosa pulmonar, pero también puede ser normal (incluso sin cardiomegalia) en pacientes con disfunción ventricular severa. La mayor utilidad de la radiografía de tórax es que permite descartar otras enfermedades pulmonares que justifiquen los signos y síntomas del paciente^{26,27}. El ECG y los péptidos natriuréticos tienen un valor predictivo ne-

Tabla 2. Signos y síntomas típicos y atípicos de la IC

Síntomas	Signos
Típicos	Más específicos
<ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Ortopnea • Disnea paroxística nocturna • Menor tolerancia al ejercicio • Fatiga, dificultad de recuperación tras el ejercicio • Edema de tobillos 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la presión venosa yugular (ingurgitación) • Reflujo hepatoyugular • Tercer ruido (ritmo de galope) • Desplazamiento lateral del latido de punta • Soplos cardíacos
Menos típicos	Menos específicos
<ul style="list-style-type: none"> • Tos nocturna • Sibilancias • Aumento de peso (>2 kg/semana) • Pérdida de peso (en IC avanzada) • Sensación de plenitud • Anorexia • Confusión (especialmente en ancianos) • Depresión • Palpitaciones • Síncope 	<ul style="list-style-type: none"> • Edemas periféricos (sacro, escrotal, tobillo) • Crepitantes pulmonares • Taquicardia • Pulso irregular • Taquipnea • Hepatomegalia • Ascitis • Caquexia

gativo similar^{26,27}. Así, unas concentraciones normales en un paciente sin tratamiento específico hacen muy improbable el diagnóstico de IC, pudiendo evitar la práctica de un ecocardiograma y obligando a buscar otras causas no cardíacas que expliquen la sintomatología. El ecocardiograma sigue siendo la prueba de imagen de elección para evaluar a los pacientes con sospecha clínica de IC²⁷. Permite obtener información sobre la anatomía y la función cardíacas (volúmenes, función ventricular izquierda sistólica y diastólica, función valvular, presión de la arteria pulmonar, pericardio). La valoración de la función sistólica mediante la estimación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es un dato clave. Por el contrario, no existe ningún parámetro ecocardiográfico que, de forma aislada, estime la función diastólica de un modo lo suficientemente preciso como para garantizar el diagnóstico de IC con una FEVI preservada. En este escenario clínico, el ecocardiograma puede ser muy útil, al identificar alteraciones estructurales (en especial datos de hipertrofia del ventrículo izquierdo y dilatación de la aurícula izquierda) y funcionales (por ejemplo e' , ratio E/e' , ratio E/A). La existencia de estas alteraciones incrementa la probabilidad diagnóstica de IC con FEVI preservada. La hipertrofia del ventrículo izquierdo es considerada un marcador indirecto útil de disfunción diastólica. La ausencia de hipertensión arterial, diabetes o enfermedad coronaria previa y un ECG completamente normal son factores en contra del diagnóstico de IC. La coexistencia de fibrilación auricular apoyaría el diagnóstico de IC en pacientes con o sin DM. Una aproximación prácti-

ca para estimar de forma indirecta la función diastólica es valorar el tamaño de la aurícula izquierda, que estará incrementado cuando exista un aumento persistente de la presión en dicha cavidad, reflejo de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. La dilatación de la aurícula izquierda se asocia (en ausencia de regurgitación mitral) a la duración e intensidad de la disfunción diastólica. Ambos parámetros pueden ser razonablemente estimados con ecocardiografía clínica o de «bolsillo»²⁸. El diagnóstico de IC en el paciente con DM suele ser aún más complejo, especialmente en el paciente mayor y cuando existe obesidad mórbida.

En conclusión, a pesar de sus limitaciones, la historia clínica y la exploración física siguen siendo las herramientas fundamentales para la sospecha diagnóstica de IC. El ECG y la determinación de los péptidos natriuréticos son las principales pruebas complementarias para poder descartar el diagnóstico de IC. Los valores de péptidos natriuréticos están influidos por las múltiples comorbilidades, por lo que tienen un papel bastante limitado en la confirmación diagnóstica de la IC. El ecocardiograma es el *gold standard* para la estimación de la función ventricular, aunque a menudo los datos que aporta pueden ser difíciles de interpretar, sobre todo cuando la FEVI está preservada.

Consideraciones pronósticas y posibilidades de prevención: datos provenientes de registros observacionales y de intervención en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca

La enfermedad cardiaca marca indudablemente el pronóstico del paciente con diabetes mellitus (DM) y supone la principal causa de morbimortalidad^{2,7,8,10}. La diabetes no sólo aumenta el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria, sino que también eleva la tasa de mortalidad, hasta el punto de que la mayoría de los pacientes mueren por causas cardiovasculares, a menudo a edad temprana. Además de las formas clínicas tradicionales (infarto agudo de miocardio, angina de pecho, muerte súbita, etc.), también es más frecuente la isquemia silente. La prevalencia de enfermedad subclínica de la arteria coronaria en la población diabética es alta, como refleja el hecho de que la tasa a largo plazo de infarto agudo de miocardio y muerte cardiovascular sea comparable a la de los pacientes no diabéticos con una historia documentada de infarto de miocardio; de todos modos, este aspecto ha sido objeto de debate en la comunidad científica y parece ser aplicable principalmente a los pacientes con una larga evolución de la diabetes (más de 10 o 15 años). El valor real de los programas de cribado para detectar la enfermedad arterial coronaria subclínica en pacientes con diabetes mediante pruebas no invasivas también ha sido motivo de debate. Para establecer cuál puede ser la prueba más coste-efectiva en la detección de enfermedad coronaria (EC) en esta población, se diseñó hace años el estudio DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics)³⁰. La principal conclusión del DIAD fue

que la búsqueda activa de isquemia no mostró valor para modificar la evolución clínica ni el pronóstico de los pacientes diabéticos asintomáticos. El auténtico reto consiste en identificar con precisión a aquellos pacientes diabéticos sin historia de episodio isquémico previo y en los que, tras un estudio básico (anamnesis y examen físico, electrocardiograma y radiografía de tórax), pueda estar indicado realizar pruebas adicionales de búsqueda de isquemia coronaria para un diagnóstico de la cardiopatía coronaria. Existen revisiones recientes que han intentado delimitar el esfuerzo diagnóstico para buscar una isquemia silente en pacientes sin clínica evidente³¹.

En cualquier caso, estratificar el riesgo del paciente con DM estimando los factores clínicos predictores de isquemia silente (en pacientes asintomáticos con DM2) parece juicioso. Puede estimarse que la presencia de diabetes adelanta alrededor de 10 años la edad media de aparición de insuficiencia cardiaca (IC)^{9,10}. Éste es un fenómeno más acentuado en la población femenina. Los factores más fuertemente asociados al desarrollo de IC en el diabético adulto ya se han mencionado en capítulos anteriores (tabla 1).

Puede decirse que el pronóstico de la IC con expresión clínica manifiesta en los pacientes con DM2 es con frecuencia desfavorable, incluso si se trata de disfunción diastólica, multiplicando hasta por 4 la mortalidad en comparación con sujetos no diabéticos^{28,32}. En los pacientes con disfunción sistólica el pronóstico es especialmente desfavorable, tanto a corto como a largo plazo, sobre todo cuando la disfunción es secundaria a cardiopatía isquémica, con una mayor probabilidad y riesgo de desarrollar *shock* cardiogénico y muerte súbita, incrementando la mortalidad hasta un 35% al año²⁸. Los estudios clásicos de intervención realizados en pacientes con diagnóstico de IC con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y betabloqueadores han constatado una mortalidad superior en los subgrupos de pacientes diabéticos. El mal control glucémico en los individuos diabéticos parece aumentar el riesgo de tener IC. Hay que considerar que la DM predispone a la IC y la IC a la DM. Sin embargo, en la actualidad la relación existente entre la IC y la DM todavía no está suficientemente aclarada, y además de los factores mencionados en capítulos previos, podría responder a la hiperactividad neurohumoral secundaria al cuadro de IC. El porcentaje de pacientes con DM en los registros de IC clásicos ha sido muy variable, desde un 15 hasta un 43%^{29,30,32,33}, tanto en pacientes con enfermedad coronaria demostrada como en individuos sin ella, y a menudo sin diferenciar entre DM tipo 1 y tipo 2. En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios a partir de registros hospitalarios y se ha observado que una gran parte de los sujetos diabéticos ancianos tienen IC diastólica, siendo este tipo de disfunción más típico de la mujer anciana diabética^{32,33}. Como ya se ha señalado, la disfunción ventricular sistólica en los pacientes con DM2 es más característica de sujetos más jóvenes con historia de evento coronario. El registro RICA estimó que aproximadamente un 43% de los sujetos ingresados en los servicios de medicina interna con el diagnóstico de IC son diabéticos^{32,33}. En los ancianos diabéticos, y sobre todo en las mujeres diabéticas, un signo indirecto de isquemia coronaria aguda se manifiesta con frecuencia por la aparición de desestabilización clínica de IC.

Respecto al control metabólico en los pacientes diabéticos con IC, cabe destacar los estudios que han relacionado el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con el pronóstico

de estos pacientes¹¹⁻¹³. La relación entre los niveles de HbA_{1c} y los eventos en pacientes con IC avanzada presenta sin embargo una curva en J, como muestran algunos registros en los que tener una HbA_{1c} baja (<6,5-7%) supone un peor pronóstico, mientras que los pacientes con niveles de HbA_{1c} por encima de 7,3% tienen una mayor supervivencia¹²⁻¹⁴. Este hecho, observado en varios registros y ensayos, pone de manifiesto una relación compleja entre el control glucémico, la HbA_{1c} y la supervivencia en los pacientes con IC y DM. Los niveles de HbA_{1c} son un marcador del estado metabólico global, que también pueden verse influidos por otros factores como la desnutrición proteica y el estrés metabólico, habituales en pacientes con IC avanzada, lo que podría explicar que unos niveles superiores de HbA_{1c} se relacionen con un mejor pronóstico. Asimismo, unos valores muy bajos de HbA_{1c} pueden relacionarse con una mayor presencia de hipoglucemias y desnutrición, lo que también implica un peor pronóstico. No debe olvidarse la paradoja de la obesidad, que, como es sabido, constituye un factor de mejor pronóstico en pacientes con IC²⁸. Por todo ello, en los últimos años, tanto en pacientes con IC como en pacientes diabéticos hospitalizados por otras causas, se ha transmitido un mensaje de precaución en cuanto a realizar un control muy intensivo de la glucemia, siendo aconsejables niveles de en torno a 140 mg/dL en situación basal y 180 mg/dL en fase posprandial, como norma general². En cuanto al punto de vista meramente clínico del paciente diabético con IC, no existen rasgos diferenciales en la expresividad clínica.

Tratamiento del paciente con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus. Consideraciones para la práctica clínica

Los principales objetivos en la atención del paciente diabético con insuficiencia cardiaca (IC) son la reducción del número de eventos cardiovasculares y la disminución de la mortalidad a corto y largo plazo, además de intentar mantener la máxima funcionalidad y calidad de vida posible. Conseguir un óptimo control glucémico y de otros factores de riesgo sólo será una meta cuando el paciente tenga una cierta expectativa vital, y siempre deberán individualizarse los objetivos y tratamientos^{2,27}. Este grupo de población de alto riesgo debe recibir una adecuada prevención cardiovascular a fin de evitar futuros eventos cardiovasculares. Parece evidente que existe un amplio margen de mejora en la prevención cardiovascular de los individuos diabéticos. Prevenir el desarrollo de IC en la diabetes mellitus (DM) es un aspecto prioritario, e incluye la prevención de la cardiopatía isquémica mediante un control apropiado de la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. La información disponible sobre la utilidad de diversos fármacos (supresores del eje renina-angiotensina, aldosterona y betabloqueadores) en pacientes con IC deriva de ensayos clínicos realizados en pacientes con fracción de eyección deprimida (la clásicamente llamada «insuficiencia cardiaca sistólica»), pero por el momento no existen datos claros sobre el efecto pronóstico de estos fármacos en pacientes con «insuficiencia car-

diaca diastólica»²⁸. La información que tenemos sobre los resultados de los fármacos antes mencionados en pacientes diabéticos con IC con función sistólica deprimida no procede de estudios específicamente diseñados para población con DM, sino de los ensayos clínicos generales sobre IC, en los que se han realizado análisis *post hoc* en los subgrupos de pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado²⁸. Además, en todos los casos el diagnóstico de diabetes se establecía por la historia clínica, y sin hacer distinciones entre la DM1 y la DM2. Los datos extraídos del análisis de subgrupos indican una eficacia similar del tratamiento convencional de la IC²⁸.

El tratamiento farmacológico de la IC en los pacientes diabéticos se basa en general en la administración de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), bloqueadores beta-adrenérgicos, espironolactona o eplerenona, así como en diuréticos de asa y digital en los casos en que los síntomas no responden a los fármacos anteriores. Por tanto, hasta el momento no se ha demostrado que haya diferencias en el esquema terapéutico de la IC entre los pacientes con IC diabéticos y no diabéticos. Se reconoce que los diuréticos son los fármacos que más rápida y eficazmente mejoran los síntomas congestivos en los pacientes con IC, aunque no existen ensayos clínicos que hayan estudiado su efecto sobre el pronóstico y la mortalidad, pues resulta realmente difícil prescindir de ellos en los estudios y en la práctica real. Puesto que los diuréticos pueden elevar los valores de glucemia en pacientes con DM2, sobre todo en altas dosis, en estos pacientes es necesario hacer una titulación cuidadosa de la dosis mediante el uso de la dosis mínima eficaz, así como realizar los controles iónicos y de función renal preceptivos²⁸. Los IECA son los fármacos que primero demostraron una mejora en la supervivencia de los pacientes con IC con fracción de eyección deprimida y en los casos de disfunción ventricular asintomática. Estos datos también son aplicables a los pacientes con DM2. Parece razonable que la dosis máxima tolerada de IECA sea la opción más apropiada en la mayoría de los pacientes. El empleo de un IECA para iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial en estos pacientes es de elección, salvo que existan contraindicaciones, ya que se ha demostrado ampliamente su eficacia tanto en la prevención de la disfunción ventricular (incluso asintomática) como en el tratamiento de ésta⁴. Varios estudios³⁴ han demostrado también la eficacia de los IECA en la reducción de la mortalidad y de la tasa de reingresos, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. El sustrato del beneficio inducido por IECA en los sujetos con DM e IC son la disminución de la presión diastólica del ventrículo izquierdo, del diámetro del ventrículo derecho, y la prevención y regresión de la hipertrofia del miocardio. Con la administración de IECA se reducen los niveles de angiotensina, dando lugar a una mejoría en la función de las células miocárdicas, además de prevenir la aparición de importantes cambios en la matriz colágena. El empleo tanto de IECA como de ARA-II en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda se encuentra sobradamente avalado por la literatura científica²⁸. En cuanto a los bloqueadores beta-adrenérgicos, hace décadas que pasaron de estar contraindicados en la IC a ser fármacos de elección obligatoria por su efecto pronóstico muy favorable en pacientes con IC y disfunción sistólica. Durante mucho tiempo también se consideró que la diabetes era una contraindicación relativa para

su utilización, pero en la actualidad los bloqueadores beta-adrenérgicos muestran un efecto favorable en los pacientes con DM2, con hipertensión arterial o cardiopatía isquémica, y por lo general cuando existe disfunción sistólica. Algunos betabloqueadores específicos, como el carvedilol²⁸, son capaces de disminuir los niveles de hemoglobina glucosilada, la agregación plaquetaria y la viscosidad de la sangre, además de mejorar el perfil lipídico y reducir la tasa de muerte súbita. Se desconoce si el control metabólico de la diabetes puede hacer regresar las alteraciones miocárdicas y de la microcirculación coronaria a largo plazo en el paciente con enfermedad ya establecida. El tratamiento más eficiente de la IC en los sujetos diabéticos (al igual que de la enfermedad coronaria) es su adecuada prevención.

Fármacos antidiabéticos en el paciente con insuficiencia cardiaca o alto riesgo de padecerla: estudios de seguridad cardiovascular realizados con los nuevos fármacos antidiabéticos

Prevenir el posible desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) en el paciente con DM2 a lo largo de la evolución de la enfermedad requiere llevar a cabo un control integral y estrecho de todos los factores de riesgo modificables^{3,8,9}, además de insistir en el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), que han demostrado un gran poder preventivo de la IC en la DM, especialmente cuando existe hipertensión arterial. También las estatinas como fármacos casi sistemáticamente utilizados en la mayoría de los pacientes diabéticos cuentan con evidencias inequívocas de su capacidad preventiva².

El tratamiento de la hiperglucemia en el paciente con DM e IC merece algún comentario pormenorizado. En la tabla 3 se recoge la evidencia disponible sobre los beneficios y riesgos de los antidiabéticos en pacientes con DM e IC. Básicamente debe evitarse el empleo de fármacos antidiabéticos con efectos perjudiciales como las tiazolidindionas (glitazonas) en los pacientes diabéticos con cualquier grado de IC, dado que aumentan el riesgo de retención hidrosalina y, por tanto, el riesgo de empeoramiento de la IC y de descompensación y hospitalización. En pacientes con IC estabilizada puede usarse metformina si la función renal es normal o mayor de 30 mL/min (filtrado glomerular estimado), pero debe suspenderse en pacientes inestables u hospitalizados (grado B de recomendación de la American Diabetes Association)³.

Desde hace décadas existen ciertas dudas respecto a la seguridad cardiovascular de las sulfonilureas, y algunos análisis y estudios recientes sugieren un mayor riesgo de IC con SU que con otros grupos terapéuticos^{35,36}. Sin embargo, en el estudio ADVANCE, que comparó gliclazida con el tratamiento estándar³⁷, se observó neutralidad en cuanto a la enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular y total, aunque dado que la IC

Tabla 3. Beneficios y riesgos de los antidiabéticos en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca

	Reducción de mortalidad	Beneficios cardiovasculares	Efectos sobre la hospitalización por IC	Precauciones en la IC
Metformina	Sí (UKPDS)	Sí (UKPDS)	Efecto neutro	Contraindicada si FG <30 mL/min
Sulfonilureas	Efecto neutro (ADVANCE)	Efecto neutro (ADVANCE)	?	Contraindicadas si FG <30 mL/min
Glitazonas	No	Sí (Proactive, IRIS)	Aumento	Contraindicadas
iDPP-4	Efecto neutro	Efecto neutro	Aumento con alogliptina (EXAMINE) y saxagliptina (SAVOR) Efecto neutro de sitagliptina (TECOS)	No usar ni alogliptina ni saxagliptina
aGLP-1	Liraglutida sí (LEADER) Lixisenatida no (ELIXA)	Liraglutida sí (LEADER) Efecto neutro de lixisenatida (ELIXA)	Efecto neutro	Contraindicada si FG <30 mL/min
iSGLT-2	Empagliflozina sí (EMPA-REG)	Empagliflozina sí (EMPA-REG)	Reducción con empagliflozina (EMPA-REG)	No usar si FG <60 mL/min Riesgo de depleción de volumen
Insulina	Efecto neutro de glargina (ORIGIN)	Efecto neutro de glargina (ORIGIN)	Efecto neutro de glargina (ORIGIN)	

aGLP-1: análogos del péptido similar al glucagón tipo 1; FG: filtrado glomerular; IC: insuficiencia cardiaca; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

no se incluyó en la variable principal ni en las secundarias, no podemos ni confirmar ni refutar su seguridad en estos pacientes, ni siquiera tras una prolongada evolución posterior al cierre del estudio³⁸. En los últimos años también se ha generado una cierta incertidumbre en torno al uso de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP-4), debido a su posible efecto adverso de inducir un mayor número de hospitalizaciones por IC, a pesar de que se consideran fármacos seguros desde el punto de vista cardiovascular global³. Esta incertidumbre surgió al publicarse los resultados de dos estudios recientes, el SAVOR-TIMI 53³⁹ y el EXAMINE⁴⁰, ambos llevados a cabo a petición de la Food and Drug Administration (FDA) para evaluar la seguridad cardiovascular de estos fármacos en poblaciones de alto riesgo cardiovascular.

El estudio SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus), realizado con saxagliptina, alertó sobre el posible riesgo aumentado de IC al usar este fármaco, pues se detectó un incremento significativo en la frecuencia de hospitalizaciones por IC en el grupo tratado con saxagliptina (3,5 frente a 2,8%; *hazard ratio* [HR] 1,27; intervalo de confianza del 95%: 1,07-1,51; $p=0,007$)³⁹. Sin embargo, no se incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares mayores combinados (HR 1,0), que era el objetivo fundamental del estudio. Análisis posteriores *ad hoc* parecen indicar que los ingresos por IC afectaron a los pacientes más susceptibles, que inicialmente tenían mayor riesgo de IC (en especial antecedentes de IC, un filtrado glomerular ≤ 60 mL/min o niveles basales de pro péptido natriurético cerebral N-terminal [NT-proBNP] elevados).

Por su parte, el estudio EXAMINE (EXamination of cArDiovascular outcoMes with AlogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome), realizado con alogliptina⁴⁰, mostró una tendencia no significativa al incremento de hospitalizaciones por IC con alogliptina. El menor número de pacientes del estudio EXAMINE seguramente contribuyó a que el pequeño incremento observado (del 3,1% con alogliptina, frente al 2,9% con placebo; OR 1,07) no fuera estadísticamente significativo. Por otra parte, no se sabe si este menor incremento se debe al distinto diseño de los estudios, a las diferentes características de las poblaciones o a su menor duración. A pesar de ello, en Estados Unidos el Comité de Seguridad de la FDA dictaminó la obligación de añadir esta información de seguridad sobre el riesgo de hospitalización por IC en la ficha técnica de ambos fármacos⁴¹. En el momento actual se desconocen exactamente las causas de estos hallazgos, y aunque no se descarta que puedan deberse al azar, se piensa en una posible interacción negativa con el uso concomitante de algunos IECA e iDPP-4 en pacientes susceptibles.

Respecto a la sitagliptina, molécula de referencia en este grupo terapéutico, los resultados del estudio TECOS (Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin)⁴² descartaron un posible efecto adverso de clase, demostrando que la sitagliptina es un iDPP-4 seguro desde el punto de vista cardiovascular. En el TECOS se reclutaron 14.671 pacientes mayores de 50 años con DM2 y enfermedad vascular previa, y una hemoglobina glucosilada de entre el 6,5 y el 8% (media de 7,2%); la media de edad fue de 65,5 años y la duración de la diabetes, de 11,2 años. La variable principal de estudio fue el desarrollo combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable. El TECOS tuvo un seguimiento medio de 3 años y concluyó al alcanzar el número de eventos establecido previamente en el protocolo. No se observaron diferencias significativas respecto a placebo en la seguridad cardiovascular, y el estudio demostró, entre otros parámetros, que no hubo diferencias en la hospitalización por IC respecto a placebo (HR 1,00; intervalo de confianza del 95%: 0,83-1,20). Debe señalarse que el diseño del estudio no pretendía demostrar diferencias en el control glucémico y, por tanto, los pacientes del grupo control recibieron fármacos adicionales para alcanzar o mantener el objetivo de hemoglobina glucosilada. En resumen, el TECOS ha conseguido demostrar la no inferioridad de sitagliptina frente a pla-

cebo en cuanto a la variable principal compuesta de eventos cardiovasculares y sin incremento de hospitalizaciones por IC. La ausencia de inducción de riesgo de desestabilización por IC demostrada con sitagliptina en el TECOS concedería a este iDPP-4 una preferencia respecto a otros iDPP-4 en pacientes con IC o alto riesgo de padecerla. Sin embargo, aún debe determinarse la seguridad a largo plazo de la linagliptina (estudio CAROLINA); en el caso de la vildagliptina, al no estar comercializada en Estados Unidos, no hay ningún estudio en marcha sobre seguridad cardiovascular.

En cuanto a los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), hay que decir que estos fármacos han entrado con fuerza en el campo de la DM y la IC debido a los resultados beneficiosos observados en el estudio EMPA-REG⁴³, que demostró una reducción de eventos, desestabilización por IC y muerte cardiovascular en pacientes con DM2 de alto riesgo; más concretamente, en el grupo de empagliflozina se observó una reducción del 35% en las hospitalizaciones por IC. Paradójicamente, no se encontraron diferencias sustanciales dosis-respuesta entre las dosis de empagliflozina utilizadas en el estudio (10 o 25 mg). Es objeto de controversia qué tipo de cambios metabólicos o hemodinámicos pueden justificar estos resultados, y en principio no son extrapolables a toda la familia de este grupo terapéutico²⁸. Recientemente se han presentado los datos renales del EMPA-REG Outcome, en el que se ha observado también una reducción en la progresión de la enfermedad renal crónica⁴⁴. Habrá que esperar a la finalización de los estudios actualmente en marcha con otros fármacos del grupo para hacer una valoración más completa.

Por último, respecto a los estudios con análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1), por el momento cabe destacar la neutralidad observada en el ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome), que fue el primer estudio realizado sobre la seguridad cardiovascular de los aGLP-1⁴⁵. En el ELIXA, lixisenatida no evidenció beneficios cardiovasculares frente a placebo en pacientes con evento coronario previo, pero tampoco aumentó el riesgo de eventos secundarios adversos (hipoglucemias). Más recientemente, el estudio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results), llevado a cabo en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, ha constatado que hubo menos muertes de causa cardiovascular en el grupo tratado con liraglutida (219 pacientes; 4,7%) que en el grupo que recibió placebo (278; 6,0%), siendo la HR 0,78; las frecuencias de infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares y hospitalización por IC fueron más bajas en el grupo de liraglutida, pero sin alcanzar la significación estadística⁴⁶. Hay otros estudios en marcha con otros fármacos del grupo que permitirán confirmar o no los beneficios observados con liraglutida, aunque, dados los resultados negativos obtenidos con lixisenatida, no parece que exista un efecto de clase.

Finalmente, y en relación con el tratamiento insulínico, sólo disponemos del estudio ORIGIN, en el que se comparó la glargina con el tratamiento estándar y se observó neutralidad en cuanto a la mortalidad total y cardiovascular y los eventos cardiovasculares mayores. La variable principal incluyó la hospitalización por IC pero no como variable secundaria, por lo que, como no se ha reportado en la publicación original, desconoce-

mos el impacto específico en esta complicación⁴⁷. En diferentes estudios poblacionales el tratamiento se asocia a una mayor presencia de IC, hecho que probablemente refleje el sesgo de indicación, ya que la insulina se utiliza como último recurso y como alternativa a otros antidiabéticos contraindicados en pacientes con pluripatología, incluyendo la IC³⁴.

Conclusiones

El individuo con DM2 debe ser considerado un paciente con mayor predisposición a padecer insuficiencia cardiaca a lo largo de su vida, motivo por el cual hay que establecer unas medidas generales, unos objetivos terapéuticos individualizados y un plan preventivo integral, asumido también por el propio paciente. La presencia concomitante de una constelación de factores de riesgo comúnmente asociados a la DM2, arrastrados en cierta medida por la frecuente asociación del binomio obesidad-sedentarismo, favorece en gran medida la aparición de fallo cardiaco de génesis multifactorial en la población con DM2. La IC como síndrome final común de diversas cardiopatías es más habitual en el paciente con DM2⁸, aparece de forma más precoz y con peor pronóstico, y ocasiona el mayor número de hospitalizaciones en el paciente anciano con DM2.

Existen diversos mecanismos moleculares, celulares y tisulares implicados en la DM capaces de inducir daño cardiaco, ya que causan un mayor remodelado de las células miocárdicas, con un incremento tanto del grosor como de la masa del ventrículo izquierdo y de la rigidez arterial, que afectan a la función ventricular. La disfunción ventricular izquierda con disminución inicial del llenado ventricular se ha descrito como una forma de miocardiopatía diabética precoz, antes incluso de que aparezca expresividad clínica, que en su evolución acaba produciendo un daño clínicamente más evidente, y sólo en ocasiones con disfunción sistólica, asociada o no a cardiopatía isquémica clínicamente manifiesta. El diagnóstico de IC basado en signos y síntomas es especialmente difícil en el paciente con DM2 y comorbilidad. La historia clínica y el examen físico siguen siendo las estrategias fundamentales para el diagnóstico. Un electrocardiograma rigurosamente normal tiene un valor predictivo negativo muy elevado, reduciéndose muchísimo las posibilidades de que estemos ante una IC. La radiografía de tórax y los péptidos natriuréticos tienen relativamente poca utilidad para la confirmación diagnóstica de IC. El ecocardiograma es considerado el *gold standard* para valorar la función ventricular, aunque a menudo los datos aportados por esta prueba pueden ser difíciles de interpretar, en especial cuando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo está preservada. La hipertrofia del ventrículo izquierdo y el crecimiento de la aurícula izquierda pueden ser considerados marcadores indirectos útiles de disfunción diastólica.

Un gran reto en la práctica clínica es el de identificar a aquellos pacientes diabéticos sin antecedentes de episodio isquémico previo y en los que, tras un estudio básico y ante sospecha de IC, pueda estar indicado realizar pruebas adicionales de búsqueda de isquemia coronaria para un diagnóstico de la cardiopatía coronaria.

El pronóstico de la IC en los pacientes con DM2 es con frecuencia desfavorable. Más del 40% de los sujetos ingresados con el diagnóstico de IC son diabéticos. Paradójicamente, en los pacientes hospitalizados con IC y DM2 no es recomendable un control muy intensivo de la glucemia, siendo aconsejables como norma general unos niveles de en torno a 140 mg/dL en situación basal y 180 mg/dL en la fase posprandial. Los principales objetivos en la atención del paciente con DM2 y cardiopatía son la reducción del número de eventos cardiovasculares y la disminución de la mortalidad a corto y largo plazo, además de intentar mantener la máxima funcionalidad y calidad de vida posible con el menor número posible de hospitalizaciones por desestabilización de la IC. El control metabólico deficiente o no óptimo en los pacientes con DM favorece, a largo plazo, el desarrollo de IC, pero el mayor beneficio se obtiene con la intervención multifactorial sobre todos los factores de riesgo cardiovascular, y no sólo con el control de la glucemia. El manejo terapéutico de la IC no difiere del de los pacientes no diabéticos; en cambio, la presencia de IC sí condiciona en gran medida la elección del tratamiento antidiabético.

El tratamiento farmacológico de la IC en los pacientes diabéticos se basa en general en la administración de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), betabloqueadores, espirolactona o eplerenona, con individualización terapéutica. En cuanto al tratamiento antidiabético, ante cualquier grado de IC debe evitarse el empleo de fármacos con efectos perjudiciales como las tiazolidindionas (glitazonas). Puede usarse metformina si la función renal es normal o mayor de 30 mL/min, aunque debe suspenderse en pacientes inestables u hospitalizados. Respecto al empleo de los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP-4), la ausencia de riesgo de inducir desestabilización por IC demostrada con sitagliptina (estudio TECOS) concedería a este iDPP-4 una posición de preferencia respecto a otros fármacos del mismo grupo en estos pacientes con IC o alto riesgo de padecerla.

En cuanto a los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), empagliflozina ha demostrado (estudio EMPA-REG Outcome) una reducción de eventos, desestabilización por IC y muerte cardiovascular en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular previa, aunque de momento los mecanismos no se conocen bien, por lo que habrá que esperar a la publicación de los resultados de los estudios actualmente en marcha con canagliflozina y dapagliflozina. Respecto a la canagliflozina, recientemente la Food and Drug Administration ha publicado un aviso sobre su seguridad⁴³, que deberá seguirse atentamente para ver si se confirma.

Entre los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1), en los pacientes diabéticos en prevención secundaria lixisenatida ha confirmado su seguridad cardiovascular (estudio ELIXA), mientras que con liraglutida (estudio LEADER) se han logrado reducciones significativas de la mortalidad total y cardiovascular, y también, aunque en este caso sin alcanzar la significación estadística, una menor frecuencia de infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares y hospitalización por IC.

Mensajes clave

- 1 El control metabólico deficiente o no óptimo en los pacientes con diabetes mellitus favorece, a largo plazo, el desarrollo de insuficiencia cardiaca, y, por otra parte, cerca de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen diabetes mellitus tipo 2.

- 2 Un gran reto es identificar a aquellos pacientes diabéticos en los que, tras un estudio básico, pueda estar indicado realizar pruebas adicionales de búsqueda de isquemia coronaria como causa de insuficiencia cardiaca sintomática o asintomática.

- 3 El manejo terapéutico de la insuficiencia cardiaca en un paciente con diabetes mellitus tipo 2 no difiere del que recibe un no diabético; sin embargo, la presencia de insuficiencia cardiaca sí condiciona la elección concreta del tratamiento antidiabético.

- 4 En los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus no es recomendable un control muy intensivo de la glucemia, siendo aconsejables como norma general unos niveles en torno a 140 mg/dL en situación basal y 180 mg/dL en fase posprandial.

- 5 El mayor beneficio preventivo se obtiene con una intervención multifactorial sobre todos los factores de riesgo cardiovascular, y no sólo con el control de la glucemia.

- 6 El estudio TECOS, al haber demostrado su seguridad en la insuficiencia cardiaca, concedió a la sitagliptina una cierta preferencia respecto a otros iDPP-4 en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca, o con alto riesgo de padecerla.

Bibliografía

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55(1): 88-93.
2. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbj S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 18.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016; 39(Supl 1): S1-S2.
4. Ryden 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(1): 88-136.
5. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodríguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 105-113.
6. Alabas OA, Hall M, Dondo TB, Rutherford MJ, Timmis AD, Batin PD, et al. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Jun 15. Doi: 10.1136/jech-2016-207402.
7. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001; 24(9): 1.614-1.619.
8. Bell DS. Heart failure. The frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(8): 2.433-2.441.
9. Gæde P, Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes*. 2004; 53(Supl 3): S39-S47.
10. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974; 34(19): 29-34.
11. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015; 36(27): 1.718-1.727, 1.727a-1.727c.
12. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(5): 422-428.
13. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, et al. HbA1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008; 51(12): 2.197-2.204.
14. Parry HM, Deshmukh H, Levin D, Van Zuydam N, Elder DH, Morris AD, et al. Both high and low HbA1c predict incident heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Heart Fail*. 2015; 8(2): 236-242.
15. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015; 314(1): 52-60.
16. Kasner M, Westermann D, López B, Gaub R, Escher F, Kühl U, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and crosslinking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(8): 977-985.
17. Francis GS. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? *Heart*. 2001; 85(3): 247-248.
18. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res*. 2006; 98(5): 596-605.
19. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care*. 2003; 26(10): 2.791-2.795.

20. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev.* 2013; 18(2): 149-166.
21. Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 4.
22. Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, Bronzwaer JG, Van der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation.* 2006; 113(16): 1.966-1.973.
23. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(4): 300-305.
24. Bell David SH. Heart failure: a serious and common comorbidity of diabetes. *Clinical Diabetes.* 2004; 22(2): 61-65.
25. Montero M, Conthe P, Román SP, García Alegría J, Forteza-Rey J; Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). Comorbilidad de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca en los servicios de medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2010; 210: 149-158.
26. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Marteles M, Pérez-Calvo JI, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, Armengou-Arxé A, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *QJM.* 2014; 107(12): 989-994.
27. Trullàs JC, Casado J, Morales-Rull JL. Dificultad del diagnóstico de insuficiencia cardíaca en el paciente con comorbilidad. *Rev Clin Esp.* 2016; 216(5): 276-285.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016. Published on advance May 2016.
29. Torres Macho J, García de Casasola G, Conthe Gutiérrez P. Ecocardiografía clínica básica en medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2012; 212: 141-146.
30. 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): 1.547-1.555.
31. De la Hera JM, García-Ruiz JM, Delgado E. Diabetes y cribado de enfermedad coronaria: ¿dónde centramos el esfuerzo? *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68(10): 830-833.
32. Trullàs JC, Miró Ò, Formiga F, Martín-Sánchez FJ, Montero-Pérez-Barquero M, Jacob J, et al.; members of the RICA and EAHFE registries. The utility of heart failure registries: a descriptive and comparative study of two heart failure registries. *Postgrad Med J.* 2016; 92(1-087): 260-266.
33. Montero-Pérez-Barquero M, Formiga F, Manzano L. About the RICA registry in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(8): 846.
34. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(10): 843-851.
35. Genuth S. Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? No, it's time to move on! *Diabetes Care.* 2015; 38(1): 170-175.
36. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med.* 2016; 13(4): e1001992.
37. 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(24): 2.560-2.572.
38. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care.* 2016; 39(5): 694-700.

39. 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(18): 1.579-1.588.
40. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez 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(9.982): 2.067-2.076. [Epub 2015 Mar 10].
41. Food and Drug Administration. Panel Wants New DPP-4 Inhibitor Labels. Cardiovascular data warrant new risk information for saxagliptin and alogliptin adviser (nota de prensa). Disponible en: <http://www.medpagetoday.com/PublicHealthPolicy/Clinical-Trials/50990>
42. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 232-242.
43. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG Outcome Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2.117-2.128.
44. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al.; EMPA-REG Outcome Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jun 14. [Epub ahead of print]
45. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Díaz R, Dickstein K, et al. ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J*. 2015; 169(5): 631.e7-638.e7.
46. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jun 13. [Epub ahead of print]
47. Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, Owens D. Early treatment with basal insulin glargine in people with type 2 diabetes: lessons from ORIGIN and other cardiovascular trials. *Diabetes Ther*. 2016; 7(2): 187-201.

Edita:



©2016 EDICIONES MAYO, S.A.

Aribau, 168-170

08036 Barcelona

López de Hoyos, 286

28043 Madrid

ISBN: 978-84-9905-215-1

Depósito legal: B-19.224-16

Reservados todos los derechos. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 7021970/93 2720447).

www.edicionesmayo.es

Esta monografía está acreditada como curso de formación continuada para profesionales médicos

Acceso al curso

<http://monografiasredgdps.almirallmed.es>

- Introduzca sus datos en el formulario de inscripción para registrarse en el curso.
- Acceda a la monografía en pdf y a su evaluación, compuesta por 10 preguntas con 4 posibles respuestas donde solo 1 es la correcta.
- Para aprobar el curso y descargarse el diploma acreditado deberá contestar correctamente a 8 de las 10 preguntas. Dispondrá de 2 oportunidades.

Periodo lectivo

Octubre 2016 - Septiembre 2017

Secretaría técnica

secretaria@actualizaciondm2.es

Tel. 932 090 255

Lunes a jueves: 9.00 a 11.00 h y 15.30 h a 17.30 h.

Viernes: 9.00 h a 11.00 h.



Actividad acreditada por el Consell Català de Formació
Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación
Continuada del Sistema Nacional de Salud con
0,9 créditos y 5 horas de formación

