

# 26

## Insuficiencia cardiaca

Aproximadamente el 50 % de las muertes relacionadas con la diabetes (DM) son atribuibles a las manifestaciones macrovasculares. La insuficiencia cardiaca (IC) es el síndrome final común de diversas cardiopatías: hipertensiva, isquémica y/o alteraciones asintomáticas de la función ventricular<sup>1</sup>. Es más frecuente en el paciente con DM2 y se presenta de forma más precoz y con peor pronóstico ocasionando el mayor número de hospitalizaciones en el paciente anciano con diabetes<sup>2,3</sup>.

La ADA estima que el 50 % de los pacientes con DM tendrán IC a lo largo de su vida<sup>4</sup>. La DM predispone a la IC y la IC a la DM. En sujetos ancianos diabéticos, y sobre todo en las mujeres diabéticas, con frecuencia un signo indirecto de isquemia coronaria aguda se manifiesta por la aparición de desestabilización clínica de IC.

### Fisiopatología

Desde hace décadas se alude a la existencia de una miocardiopatía propia y exclusiva de la DM, con alteraciones y cambios específicos a nivel cardiaco, independientemente de la coexistencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular asociados. Constituye la denominada miocardiopatía diabética<sup>5</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico de IC se establece ante la asociación de signos y síntomas típicos (Tabla 1) y la evidencia objetiva de disfunción ventricular. La

historia clínica y el examen físico siguen siendo fundamentales para el diagnóstico, aunque muchos signos y síntomas de IC son inespecíficos y no permiten discriminar esta entidad de otros problemas clínicos.

El electrocardiograma y la determinación de los péptidos natriuréticos son las principales pruebas complementarias que ayudan a descartar el diagnóstico de IC. Un electrocardiograma estrictamente normal tiene un valor predictivo negativo muy elevado. Los péptidos natriuréticos tienen un valor predictivo negativo similar<sup>6</sup>. Los valores de péptidos natriuréticos están influenciados por las múltiples comorbilidades por lo que tienen bastante limitación en la confirmación diagnóstica de IC.

La mayor utilidad de la radiografía de tórax es la exclusión de otras enfermedades pulmonares. El ecocardiograma sigue siendo la prueba de imagen de elección para evaluar a los pacientes con sospecha clínica de IC.

**Tabla 1** Síntomas y signos típicos y atípicos de IC

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

## Tratamiento

Los principales objetivos en la atención del paciente diabético con cardiopatía son la reducción del número de eventos cardiovasculares y de la mortalidad a corto y largo plazo, además de intentar mantener la máxima funcionalidad y calidad de vida posible.

Prevenir el posible desarrollo de 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. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) ha demostrado un gran poder preventivo de IC en la DM, especialmente cuando existe algún grado de hipertensión arterial (**GRADO A**). Los bloqueadores beta, contraindicados hace décadas, son de elección obligatoria en la IC, especialmente con disfunción sistólica (**GRADO A**). Las estatinas presentan también evidencias inequívocas (**GRADO B**)<sup>1</sup>.

## Tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con IC

En pacientes con edad avanzada y alta comorbilidad son aceptables objetivos de control glucémico en torno a HbA1c 7,5-8 %<sup>7</sup>. La hipoglucemia grave puede producir arritmias, eventos isquémicos o ictus y se asocia a un incremento de la mortalidad. **GRADO D**.

Las sulfonilureas (SU), glinidas e insulina, aumentan el riesgo de hipoglucemia, y deben usarse con precaución. Desde hace décadas existen ciertas dudas respecto a la seguridad cardiovascular de las SU, recientes análisis y estudios sugieren mayor riesgo de IC con SU que con otros grupos terapéuticos<sup>8</sup>.

Las glitazonas están contraindicadas por el riesgo de retención hidrosalina que precipita o agrava una IC<sup>9</sup> (**GRADO A**). La metformina se puede utilizar en pacientes DM2 con IC clase III-IV de la NYHA, siempre que estén estables, debiendo suspenderse en las fases de reagudización o agravamiento<sup>9</sup>. **GRADO C**.

Los iDPP4 muestran un buen perfil de seguridad cardiovascular. El estudio Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin (TECOS)<sup>10</sup> con sitagliptina, demostró que no hubo diferencias en la hospitalización por insuficiencia cardiaca (HR 1,00; IC 95 % 0,83 a 1,20).

En un análisis post-hoc del estudio Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE)<sup>11</sup> con alogliptina, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el ingreso por insuficiencia cardiaca frente a placebo.

No existen ensayos clínicos concluyentes sobre la seguridad cardiovascular de la vildagliptina. Se recomienda no tratar con vildagliptina a pacientes con IC clase III-IV de la NYHA (**GRADO B**).

La saxagliptina en el estudio The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus trial (SAVOR TIMI)<sup>12</sup> presentó un incremento en la frecuencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el grupo tratado (3,5 % frente a 2,8 %; HR 1,27;  $p = 0,007$ ). Se recomienda no tratar con saxagliptina a pacientes DM2 con cualquier grado de IC. **GRADO A**.

En el caso de los iSGLT2, se debe ser muy prudente en su uso en pacientes tratados con diuréticos de asa por la posible deplección hídrica, hipotensión e incluso síncope<sup>1</sup>, lo que inicialmente limitaba su indicación en este tipo de pacientes, sin embargo los resultados del estudio Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME)<sup>13</sup> con empagliflozina, han demostrado una reducción de eventos, desestabilización por IC y muerte cardiovascular en pacientes con DM2 con ECV asociada. La empagliflozina generó una reducción de un 35 % en las hospitalizaciones por IC (**GRADO B**).

El estudio CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS y CANVAS Renal) con canagliflozina<sup>14</sup> en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, ha confirmado los datos de seguridad cardiovascular en el objetivo primario si bien con aumento de algunos eventos adversos como las amputaciones distales y fracturas.

Por último, respecto a los estudios con ArGLP-1, merece destacarse la neutralidad del estudio Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA)<sup>15</sup>. El estudio Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular Outcome Results (LEADER) con liraglutida en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular mostró que las muertes de causa cardiovascular fueron menores en el grupo del liraglutida (219 pacientes —4,7 %—) que en el grupo placebo (278-6,0 %), siendo el HR 0,78 y, así mismo, las frecuencias de IAM, AVC y hospitalización con IC fueron más bajas (sin significación estadística) en el grupo del liraglutida que en el grupo control<sup>16</sup>. **GRADO B**.

El estudio Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSC-CEL)<sup>17</sup> revela que no es inferior al placebo en seguridad CV y una similar eficacia al utilizar exenatida una vez a la semana en paciente con (DM2) con y sin ECV asociada.

En último lugar, el estudio SUSTAIN<sup>18</sup> con semaglutida en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular también demuestra beneficios cardiovasculares. Mostró un 26 % menor riesgo del objetivo compuesto primario, a expensas de un 39 % de descenso de los AVC y un 26 % de IAM pero sin diferencias a nivel de MCV.

## Bibliografía

1. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind, M. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J med* 2015; 373;18.
2. Dinesh Shah A, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105-13.
3. Hell, S.H. Heart Failure. The frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes. *Diab Care* 2003;26:2433-41.
4. ADA. Standards of medical care in diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S64-74.
5. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev.* 2013;18(2):149-66.
6. Ponikovski P, Voors A, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
7. 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.
8. 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. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001992. eCollection 2016.
9. 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.
10. 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.
  11. 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.
  12. 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(14):1.317-1.326.
  13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22): 2.117-2.128.
  14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW., de Zeeuw D, Fulcher G, et al for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
  15. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2.247-2.257.
  16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322.
  17. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239.