

# Prevención de la insuficiencia cardíaca en personas con diabetes

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra). Miembro de la Fundación redGDPS

## IMPORTANCIA Y MAGNITUD DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PERSONAS CON DIABETES

La prevalencia de insuficiencia cardíaca (IC) en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha ido incrementando poco a poco en los últimos años, sobre todo debido al envejecimiento de la población, hasta tal punto que en la actualidad es la segunda complicación cardiovascular (CV) en personas con DM2, después de la arteriopatía periférica. Se calcula que su prevalencia ronda el 15 %, según datos obtenidos de amplias series de pacientes con DM2 del Reino Unido<sup>1</sup>. También se ha observado que la prevalencia de IC no se distribuye por igual en todas las personas con DM2; es más frecuente a medida que aumenta la edad, con mayor duración de la enfermedad y en el sexo femenino<sup>2</sup>. Por otra parte, también es conocido que la prevalencia de la DM2 en personas con IC es tres veces mayor que en personas sin IC<sup>3</sup>. Por todo lo cual, queda patente que existe una clara e intensa interrelación entre la DM2 y el desarrollo de IC.

A todo lo anterior habría que añadir que la IC es la primera causa de ingreso hospitalario en pacientes con DM2, por lo que podemos concluir que la IC conlleva una morbi-mortalidad y un coste sanitario muy elevados<sup>4</sup>.

## FACTORES DE RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

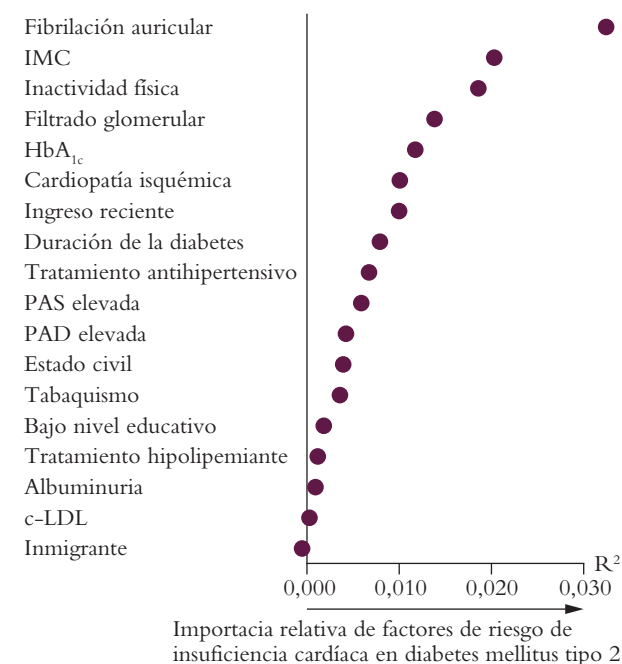
La presencia de diabetes mellitus (DM) por sí misma es un factor de riesgo de desarrollo de IC; sin embargo, no está tan claro el mecanismo por el que induce este riesgo. Desde hace muchos años se habla de la posible existencia de una denominada miocardiopatía diabética, que sería consecuencia de los niveles elevados de glucemia, así como de los productos finales de la glucosilación avanzada, que producirían un daño directo sobre el cardiomiocito. Por el contrario, otros datos apuntan más bien a una asociación de la DM con otros factores de riesgo de IC tales como la hipertensión arterial, la obesidad y la inactividad física. Sin embargo, de lo que no existe ninguna duda es de la gran asociación que existe entre

ambas entidades, por lo que hoy en día la presencia de DM se considera un factor de riesgo de IC por sí mismo<sup>5</sup>.

En un reciente estudio que valoraba el peso relativo de los diferentes factores de riesgo de desarrollo de IC en pacientes con DM2, se observó que la fibrilación auricular, la obesidad, la inactividad física, la insuficiencia renal, la hemoglobina glucosilada y la cardiopatía isquémica son los factores que en mayor medida predicen su desarrollo (figura 1)<sup>6</sup>.

Teniendo en cuenta estos factores, podemos predecir el riesgo que tiene un paciente con DM2 de desarrollar IC en el futuro, por lo que sería aconsejable intentar detectarlos y, a continuación, intentar conseguir un buen control de todos ellos para reducir el desarrollo de IC.

**Figura 1.** Factores de riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 2<sup>6</sup>



c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

## DETECCIÓN PRECOZ DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En un reciente estudio se pudo objetivar que la detección precoz de complicaciones CV en pacientes con DM2 conseguía reducir el desarrollo de nuevos eventos<sup>7</sup>.

En el caso concreto de la IC utilizaremos para la detección precoz datos de anamnesis y exploración física, así como algunas pruebas complementarias de fácil acceso en Atención Primaria.

Mediante la anamnesis y la exploración física podemos realizar un diagnóstico de sospecha de IC. Para ello debemos buscar los síntomas y signos sugerentes de IC, que se resumen en la tabla 1<sup>8</sup>.

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 similar valor predictivo negativo. Los valores de péptidos natriuréticos están influidos por las múltiples comorbilidades, por lo que tienen bastante limitación en la confirmación diagnóstica de la IC. La mayor utilidad de la radiografía de tórax es la exclusión de otras enfermedades pulmonares. El ecocardiograma sigue siendo la prueba de imagen

**Tabla 1.** Síntomas y signos típicos y atípicos de insuficiencia cardíaca<sup>8</sup>

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 cardíacos</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 insuficiencia cardíaca 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>

de elección para hacer el diagnóstico definitivo en aquellos pacientes en los que puedan existir dudas diagnósticas<sup>9</sup>.

## PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En el primer apartado expusimos la gran prevalencia, coste y morbimortalidad aparejada a la IC en pacientes con DM2, a lo que habría que añadir que la tendencia en el futuro será a un incremento progresivo de su prevalencia, por lo que, si no somos capaces de prevenir su desarrollo, se convertirá en un problema sanitario de difícil abordaje. En este sentido sabemos desde hace varios años que mediante el buen control glucémico y del resto de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se reduce la incidencia de IC en pacientes con DM2.

En este sentido disponemos de los resultados del estudio STENO-2, en el que se observó una reducción del 70 % de los ingresos por IC en el grupo de control intensivo de los FRCV frente al grupo de control convencional, en pacientes con DM2 y microalbuminuria<sup>10</sup>. Del mismo modo, en una cohorte de más de 250 000 pacientes suecos con DM2, se observó que en aquellos pacientes menores de 55 años con un buen control de los FRCV el riesgo de desarrollo de IC era cinco veces menor que en los que presentaban un mal control de estos<sup>6</sup>. Por lo tanto, con estos dos estudios queda patente el enorme beneficio del control de todos los FRCV (glucemia, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, tabaquismo, presión arterial y albuminuria) en la prevención de la IC en pacientes con DM2.

Más recientemente han aparecido nuevas estrategias de prevención de la IC en pacientes con DM2, debido a los resultados obtenidos en los estudios de seguridad CV con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). En este sentido, disponemos de los tres estudios realizados con las distintas moléculas: EMPA-REG con empagliflozina<sup>11</sup>, CANVAS con canagliflozina<sup>12</sup> y DECLARE con dapagliflozina<sup>13</sup>.

En los tres estudios con iSGLT2 pudo demostrarse una gran reducción en el riesgo relativo de ingresos por IC, en torno a un 30 % en los tratados con un iSGLT2 frente a placebo<sup>14</sup>; se obtuvo un resultado similar tanto en los pacientes con historia previa de IC como en los que no la presentaban, por lo que podemos decir que el tratamiento con iSGLT2 es capaz de prevenir el desarrollo de IC en pacientes con DM2 (figura 2)<sup>15</sup>. Los resultados en prevención primaria se obtuvieron de acuerdo con los estudios DECLARE y CANVAS, ya que en el estudio EMPA-REG todos los pacientes incluidos ya presentaban una enfermedad CV establecida.

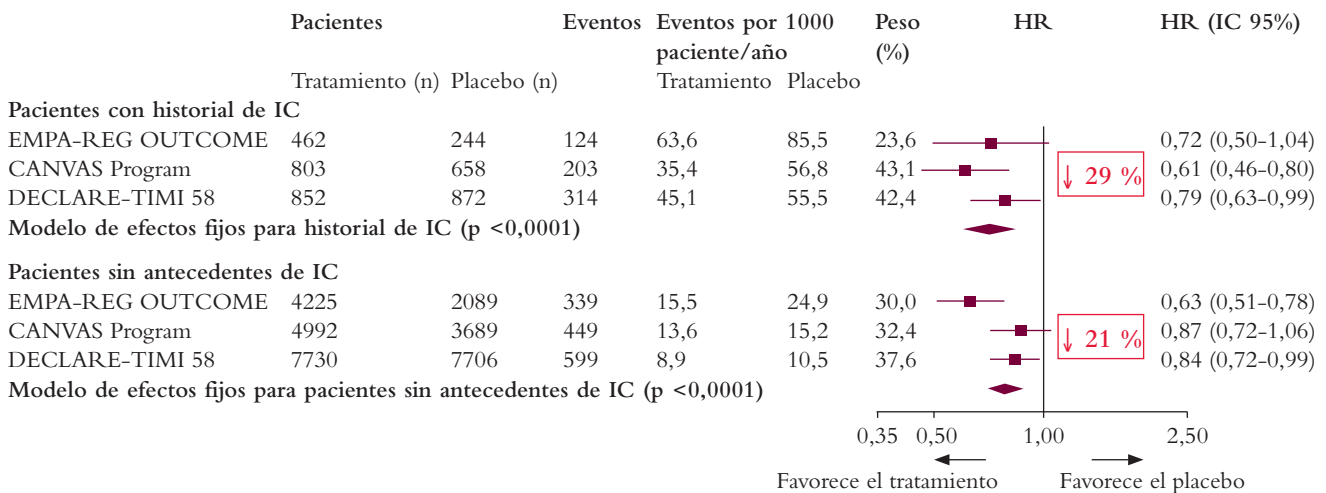
Aunque los resultados en la prevención de la IC en pacientes con DM2 son similares con las tres moléculas testadas (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina), cabe destacar que existen importantes diferencias entre los tres estudios de seguridad CV realizados, ya que el porcentaje de pacientes en prevención primaria en los distintos estudios fue muy diferente, al igual que el riesgo CV de los pacientes incluidos (figura 3). En este sentido, el estudio DECLARE es el que incluyó a una población mucho más parecida a la de la práctica clínica real (tabla 2)<sup>16</sup> y el único que tenía un objetivo coprimario que incluía muerte CV e ingreso por IC, mientras que en los estudios EMPA-REG y CANVAS la hospitalización por IC era una variable secundaria.

Por lo tanto, podemos concluir diciendo que para la prevención de la IC en pacientes con DM2 lo más importante es un control adecuado de los FRCV, junto con el uso de los iSGLT2, y que sobre la dapagliflozina hay un estudio en el que se incluyó a una población más parecida a la de la práctica clínica real y que incluía entre sus objetivos primarios el ingreso por IC.

### EFFECTO DE LOS DIFERENTES ANTIDIABÉTICOS SOBRE EL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Un aspecto relevante que se debe tener en cuenta a la hora de elegir un fármaco para el tratamiento de pacientes con DM2

**Figura 2.** Reducción de ingresos por insuficiencia cardíaca (IC) tras el tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, dependiendo de la existencia previa o no de IC<sup>15</sup>



**Figura 3.** Pacientes incluidos y riesgo CV de estos en estudios de seguridad CV con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. En el estudio DECLARE con dapagliflozina se incluyó a un 59 % de pacientes en prevención primaria y su riesgo de eventos CV era del 24,2 %, sensiblemente inferior al de los pacientes en los estudios CANVAS (31,52 %) y, sobre todo, EMPA-REG (43,92 %)

#### Porcentaje de pacientes en prevención primaria y secundaria y riesgo CV en pacientes incluidos en los distintos estudios de seguridad CV con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

En la población de pacientes con DM2, muchos pacientes no tenían enfermedad CV establecida

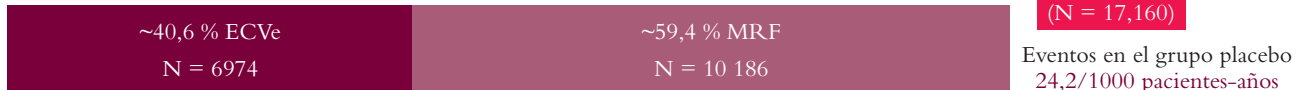
##### EMPA-REG OUTCOME<sup>11</sup>



##### CANVAS<sup>12</sup>



##### DECLARE<sup>13</sup>



CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECVe: enfermedad cardiovascular establecida; MRF: múltiples factores de riesgo cardiovascular.

**Tabla 2.** Similitud entre la población incluida en los estudios de seguridad cardiovascular con iSGLT2 y los pacientes en la práctica clínica real<sup>16</sup>. Se observa que un 38,5 % de los pacientes del estudio DECLARE son similares a los atendidos en la práctica clínica real, frente al 25,6 % del estudio CANVAS y el 10,6 % del estudio EMPA-REG

Estudio SIDIAP: representatividad de pacientes que cumplen criterios de estudios de seguridad cardiovascular de los iSGLT2			
<i>n</i> = 373 185	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE-TIMI 58
Principales criterios de inclusión en el estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de enfermedad cardiovascular (PS)</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> del 7-10 %*</li> <li>• TFGe &gt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>	a. Presencia de enfermedad cardiovascular (PS) o b. >50 años y ≥2 FRCV (PP) - HbA <sub>1c</sub> del 7-10,5 % - TFGe >30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	a. Presencia de enfermedad cardiovascular (PS) o b. >50 años y ≥1 FRCV (PP) - HbA <sub>1c</sub> del 6,5-12 % - TFGe >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Fármaco	Empagliflozina (100 % PS)	Canagliflozina (34% PP/66 % PS)	Dapagliflozina (59 % PP/41 % PS)
Población SIDIAP potencialmente incluíble	86 534	373 185	373 185
Incluíbles según HbA <sub>1c</sub>	42 602	181 173	256 049
Excluíbles por TFGe en el SIDIAP	-2847	-6214	-60 902
Cumplen criterios de exclusión por edad/FRCV o IMC	-254	-79 409	-51 646
Total potencialmente incluíbles	39 501 (10,6 %)	95 550 (25,6 %)	143 501 (38,5 %)

\* HbA<sub>1c</sub> del 7-9 % si no han recibido tratamiento las 12 semanas prealeatorización o del 7-10 % si sí lo han recibido.  
 FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PP: prevención primaria; PS: prevención secundaria; TFGe: filtrado glomerular estimado.

es su potencial efecto sobre el desarrollo o descompensación de IC, sobre todo en aquellos pacientes que ya la padecen o en aquellos con un riesgo elevado de padecerla, como son los que, además de DM, presentan uno o más de los siguientes condicionantes: fibrilación auricular, obesidad, sedentarismo, enfermedad renal, mal control glucémico, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial o signos y síntomas sugestivos de IC (figura 1 y tabla 1).

En este sentido resumimos en la tabla 3 el posible efecto beneficioso, neutro o perjudicial de los distintos antidiabéticos, teniendo en cuenta las evidencias disponibles<sup>17</sup>.

Por todo lo anterior, en las nuevas guías de práctica clínica de manejo de pacientes con DM2, como la de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)<sup>18</sup> o la de la European Society of Cardiology (ESC)<sup>19</sup>, ya se recomienda en aquellos pacientes con riesgo CV elevado o con IC el uso de los iSGLT2 como terapia de elección, añadiéndolo al tratamiento que ya reciben los pacientes mal controlados o sustituyéndolo por alguno de los fármacos que reciben los que presentan un buen control.

**PUNTOS CLAVE**

- La IC es una de las principales complicaciones que presentan los pacientes con DM, debido a su ele-

**Tabla 3.** Efecto de los diferentes antidiabéticos sobre el desarrollo de insuficiencia cardíaca<sup>17</sup>

Fármaco	Efecto sobre la cardíaca	
Glitazonas	Pioglitazona: desfavorable	●●●
iDPP4	Saxagliptina: desfavorable	●●●
	Sitagliptina, alogliptina y linagliptina: neutro	●●●
arGLP1	Lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida y dulaglutida: neutro	●●●
Insulina	Neutro	●●●
Sulfonilureas	Neutro	●●●
Inhibidores α-glucosidasa	Acarbosa: neutro	●●●
Metformina	Potencialmente beneficioso	●●●
iSGLT2	Empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina: beneficioso	●●●

arGLP1: antagonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

vada frecuencia, pero también por su gran morbi-mortalidad.

- La presencia de fibrilación auricular, obesidad, sedentarismo, enfermedad renal, mal control glucémico,

cardiopatía isquémica e hipertensión arterial suponen un mayor riesgo de desarrollar IC en pacientes con DM2.

- Los signos y síntomas sugestivos de IC, junto con los resultados del electrocardiograma y los niveles de los péptidos natriuréticos, nos pueden ayudar a realizar su diagnóstico precoz.
- Un control adecuado de todos los FRCV reduce de manera importante el desarrollo de IC en pacientes con DM2.

- El uso de iSGLT2 disminuye el riesgo de ingreso por IC tanto en pacientes con IC previa como sin ella.
- La población incluida en el estudio DECLARE (dapagliflozina) se asemeja en gran medida a la atendida en la práctica clínica real, a diferencia de la población incluida en los estudios CANVAS (canagliflozina) y EMPA-REG (empagliflozina).
- Las nuevas guías de práctica clínica recomiendan como tratamiento de elección el uso de los iSGLT2 en pacientes con un elevado riesgo CV o con IC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez 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;3:105-13.
2. Stoyanova D, Stratmann B, Schwandt A, Heise N, Mühlendorfer S, Ziegelasch HJ, et al. Heart failure among people with Type 2 diabetes mellitus: real-world data of 289 954 people from a diabetes database. *Diabet Med* 2019. [Epub ahead of print.]
3. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853-72.
4. Burrows NR, Li Y, Gregg EW, Geiss LS. Declining rates of hospitalization for selected cardiovascular disease conditions among adults aged  $\geq 35$  years with diagnosed diabetes, U.S., 1998-2014. *Diabetes Care* 2018;41:293-302.
5. Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, Feng T, Janszky I, Norat T, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:1081-91.
6. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44.
7. Morieri ML, Longato E, Mazzucato M, Di Camillo B, Cocchiglia A, Gubian L, et al. Improved long-term cardiovascular outcomes after intensive versus standard screening of diabetic complications: an observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:117.
8. García Soidán J (coordinador). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. A Coruña: BelloyMartínez; 2018. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/>. Último acceso: 13 de noviembre de 2019.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
10. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Rørth R, Køber L, Parving HH, et al. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018;61:1724-33.
11. 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;373:2117-28.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
14. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.
15. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
16. Mata-Cases M. Estudio SIDIAP: representatividad de pacientes que cumplen criterios de estudios de seguridad CV de los iSGLT-2. 40.º Congreso Nacional SEMERGEN. Semergen 2018;44(Espec Congr 17).
17. Schütt K, Marx N. Heart failure and diabetes: management and open issues. *Herz* 2019;44:203-9.
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.
19. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019. [Epub ahead of print.]