

Resumen de la mesa: «The metabolic interface between diabetes and the failing heart»

La conexión metabólica entre la diabetes y la insuficiencia cardíaca

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra)
redGDPS

Durante el Congreso de la EASD (European Association for the Study of Diabetes) del año 2010 en Estocolmo se celebró una mesa titulada: «La conexión metabólica entre la diabetes y la insuficiencia cardíaca» («The metabolic interface between diabetes and the failing heart»). En ella participaron tres ponentes (H. Taegtmeyer, W. J. Paulus y R. J. Gropler) que trataron diversos temas, entre los que se incluyeron los siguientes.

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES CAUSAS/MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON DIABETES?

La diabetes es un importante factor de riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca; por ello, la insuficiencia cardíaca aparece en edades más tempranas y tiene una peor evolución, con mayor frecuencia de ingresos y mortalidad en diabéticos que en no diabéticos. Además, la frecuente coexistencia de hipertensión arterial y arteriosclerosis coronaria en los pacientes con diabetes aumenta aún más la incidencia y gravedad de la insuficiencia cardíaca^{1,2}.

La principal causa de insuficiencia cardíaca en los diabéticos es el aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo. Los mecanismos que producen este aumento de rigidez difieren en los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal (ICFEN) de los que tienen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER). En los diabéticos con ICFEN la fibrosis y el depósito de productos avanzados de la glicación en el ventrículo son el principal mecanismo del aumento de la rigidez ventricular; mientras que en los diabéticos con ICFER el aumento de la tensión en reposo de las células miocárdicas hipertrofiadas es el principal causante del aumento de la rigidez ventricular³.

¿CUÁL DEBE SER NUESTRO OBJETIVO DE BUEN CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDÍACA?

Existen varios estudios que han analizado cuál debe ser el objetivo de control glucémico medido por el valor de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que se asocia con una menor incidencia de ingresos y mortalidad en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.

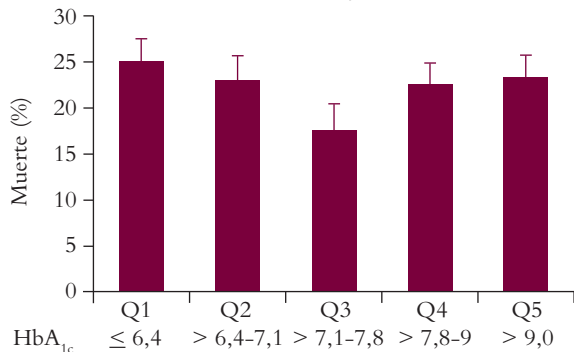
En un estudio de seguimiento de cohortes de pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida publicado en el año 2006 se observó una mayor mortalidad en aquellos pacientes que tenían un buen control glucémico (HbA_{1c} < 7%) en relación con aquellos que estaban mal controlados (HbA_{1c} > 7%)⁴.

En un subanálisis del estudio Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) se observó un aumento de mortalidad cardiovascular, mortalidad total e ingreso por insuficiencia cardíaca a medida que aumentaba el nivel de HbA_{1c} en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática en la población del estudio que incluía a pacientes diabéticos y no diabéticos. Al separar los resultados de ambos grupos, se observó que en los diabéticos el aumento de mortalidad asociado al aumento del valor de la HbA_{1c} era menor y no alcanzaba la significación estadística⁵.

Por último, en un estudio de cohortes retrospectivo de 5.815 pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca se observó una asociación directamente proporcional entre el número de ingresos y el aumento del valor de la HbA_{1c}; sin embargo, no ocurría lo mismo en lo relativo a la mortalidad, ya que el grupo con menor riesgo era el que tenía un valor de HbA_{1c} entre 7,1-7,8%, aumentando la mortalidad tanto en los que tenían valores superiores como en los que los tenían inferiores (figura 1)⁶.

Por lo tanto, parece que un objetivo de control glucémico en el rango de valores de HbA_{1c} entre el 7% y el

Figura 1: Mortalidad en diabéticos con insuficiencia cardíaca según el nivel de la HbA_{1c}



Aguilar et al.⁶

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

7,5% es razonable en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 E INSUFICIENCIA CARDÍACA?

En líneas generales se recomienda iniciar el tratamiento de la diabetes en pacientes con insuficiencia cardíaca del mismo modo que en los demás, mediante la instauración de modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales (ADO).

La metformina debe ser considerada como el ADO de primera línea, al igual que en el resto de los pacientes. En varios estudios se ha podido verificar su seguridad en sujetos con insuficiencia cardíaca y su escaso riesgo de producción de acidosis láctica⁷⁻¹⁰, por lo que diversos autores proponen la retirada de algunas contraindicaciones actualmente reflejadas en la ficha técnica de la metformina (insuficiencia cardíaca crónica, interrupción del tratamiento dos días antes de la cirugía o administración de contrastes radiológicos) o su modificación (límite de aclaramiento de creatinina $Cl_{CR} < 40$ ml/min en pacientes con insuficiencia renal crónica en lugar de < 60 ml/min)¹¹⁻¹³. En este sentido, la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica establece que la metformina se considerará el fármaco de primera elección en pacientes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2 sin disfunción renal significativa (tasa de filtración glomerular > 39 ml/min)¹⁴.

En caso de intolerancia o contraindicación relevante a la metformina, se puede considerar el uso de una sulfonilurea (SU), preferentemente de segunda generación (gliclazida de larga liberación, glimepirida o glipizida)¹⁵, evitando la glibenclamida por su

mayor riesgo de provocar hipoglucemias. Recientemente también se ha aprobado la indicación de sitagliptina en monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina, por lo que es una alternativa útil en pacientes con elevado riesgo de hipoglucemias.

Es importante señalar que las glitazonas están contraindicadas en pacientes con cualquier grado de insuficiencia cardíaca, debido a que pueden ocasionar su descompensación por la retención hídrica que producen, por lo que no deben utilizarse en ningún caso.

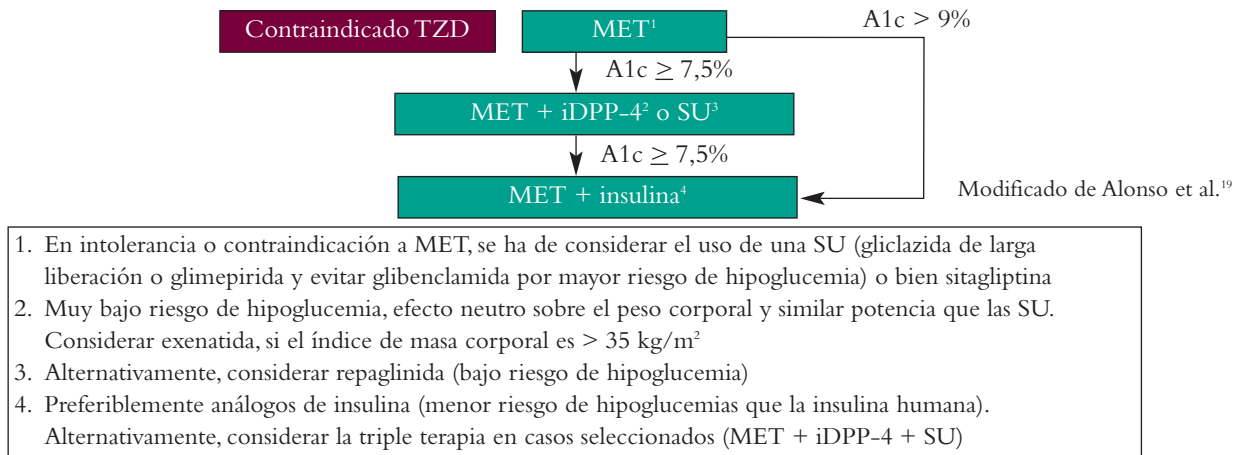
El cambio de monoterapia a una combinación de dos fármacos debe considerarse cuando no se alcanza un control metabólico adecuado ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$) con un solo fármaco. Se recomienda añadir bien una SU o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4); estos últimos fármacos han demostrado ser seguros a corto plazo y tienen bajo riesgo de hipoglucemia y un efecto neutro sobre el peso corporal¹⁶⁻¹⁸, aunque su beneficio y su seguridad a largo plazo no están establecidos. De manera alternativa se puede considerar añadir repaglinida o un inhibidor de las alfa-glucosidasas, pero su posología puede resultar incómoda en pacientes polimedicados como son los diabéticos con insuficiencia cardíaca. En pacientes con un índice de masa corporal > 35 kg/m², puede considerarse el uso de un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como exenatida o liraglutida.

Cuando no se consiga un buen control ($HbA_{1c} > 7,5\%$) con la combinación de dos ADO, debería introducirse una dosis de insulina basal, al igual que en aquellos pacientes en los que persistan niveles de $HbA_{1c} > 9\%$ a pesar de utilizar la dosis máxima de metformina (figura 2)¹⁹. La insulina puede añadirse o sustituir a los ADO en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. Dado el riesgo de retención de sodio y aumento de la volemia con el uso de insulina, especialmente con dosis altas, en pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda utilizar la mínima dosis efectiva y titularla cuidadosamente⁷. Por último, en caso de que persista un mal control, podría intensificarse el tratamiento añadiendo un análogo de acción rápida o insulina humana regular antes de las comidas o sustituyendo la insulina basal por una mezcla de insulina. De modo alternativo, puede optarse en casos seleccionados por la triple terapia oral con metformina, una SU y un iDPP-4.

PUNTOS CLAVE

- La principal causa de insuficiencia cardíaca en los diabéticos es el aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo.
- Un objetivo de HbA_{1c} entre 7-7,5% parece razonable en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.
- El tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardíaca es similar al del resto de pacientes, excepto por la contraindicación del uso de las glitazonas.

Figura 2: Algoritmo de tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardíaca



TZD: tiazolidindionas; A1c: hemoglobina glucosilada; MET: metformina; iDPP-4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; SU: sulfonilurea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:373-7.
2. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:31-9.
3. Van Heerebeek L, Somsen A, Paulus WJ. The failing diabetic heart: focus on diastolic left ventricular dysfunction. *Curr Diab Rep* 2009;9:79-86.
4. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J* 2006;151:91.
5. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699-704.
6. 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;54:422-8.
7. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DE, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497-507.
8. Roberts F, Ryan GJ. The safety of metformin in heart failure. *Ann Pharmacother* 2007;41:642-6.
9. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;106:1006-10.
10. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD002967.
11. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health - is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.
12. Inzucchi SE, Masoudi FA, McGuire DK. Metformin therapy in patients with type 2 diabetes complicated by heart failure. *Am Heart J* 2007;154(6):e45.
13. Khurana R, Malik IS. Metformin: safety in cardiac patients. *Heart* 2010;96:99-102.
14. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
15. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
16. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10:7.
17. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:485-94.
18. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:16-27.
19. Alonso-García A, García-Soidán FJ, Lisbona-Gil A. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia cardíaca estable o cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardíaca. *Med Clin* 2010;134:596-9.