



Asociación entre DM2 e insuficiencia cardiaca (IC-FER O IC-FEP)

Ojo de Markov número noventa y tres - octubre 2020

La coexistencia de diabetes mellitus tipo 2 (**DM2**) e insuficiencia cardíaca (**IC**), ya sea con fracción de eyección reducida (**IC-FER**) o preservada (**IC-FEP**), es frecuente (30- 40% de los pacientes) y se asocia con un mayor riesgo de **ingresos hospitalarios por IC (IHosp-IC)**, **mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular (CV)**, en comparación con los pacientes con IC sin DM2. Las causas más importantes de IC en la DM2 son la enfermedad de las arterias coronarias, la hipertensión arterial y un efecto perjudicial directo de la DM2 sobre el miocardio.

Los datos de los ensayos clínicos (ECA) y de los estudios observacionales en pacientes con IC demuestran un mayor riesgo de DM2 de nueva aparición en comparación con los pacientes sin IC. Por otro lado, la New York Heart Association (NYHA) sugiere que los ECA también indican que la gravedad de la IC aumenta la probabilidad de desarrollar DM2, ([Seferovic 2018](#)).

Este documento resume la evidencia disponible encontrada en pacientes con IC y DM2, incluyendo la asociación de DM2 y las causas de muerte en pacientes con IC; analiza el riesgo de IC con fármacos antidiabéticos y proporciona recomendaciones y opciones de tratamiento para pacientes con DM2 e IC establecidas.

1) EVIDENCIA EN PACIENTES CON IC Y DM2

La DM2 a menudo no se reconoce en pacientes con IC y viceversa, lo que remarca la importancia de una búsqueda activa de ambos trastornos en la práctica clínica. Los subanálisis de ECA que abordan el **tratamiento de la IC en la población general** han demostrado que todas las terapias para la IC son igualmente **efectivas independientemente de la DM2**

1a) Metaanálisis en pacientes con DM2 e IC: Hospitalizaciones por IC y mortalidad

En un metaanálisis [Dauriz 2017](#), (31 registros; 12 ECA; n= 381.725; IC aguda (**ICA**) o IC crónica (**ICC**); 102.036 muertes por todas las causas; mediana de seguimiento= 3 años), se confirmó que los pacientes con DM2 se asociaron de forma independiente con un riesgo **incrementado de 28% de muerte por cualquier causa** (HR: 1,28 ; IC 95% 1,21-1,35), **34% de muerte CV** (HR: 1,34; IC 95% 1,20-1,49), **35% de ingresos hospitalarios –IHosp-** (HR: 1.35; IC 95% 1,20-1,50), y **41% del combinado de muerte o IHosp por todas las causas** (HR: 1,41; IC 95% 1,29-1,53), en comparación con los pacientes sin DM2. El impacto de la diabetes en la mortalidad y los IHosp fueron mayores en pacientes con **ICC** que en aquellos con ICA. La presencia de diabetes afecta negativamente la supervivencia a largo plazo y aumenta el riesgo de hospitalización tanto en pacientes con ICA como con ICC.

- **Fortalezas:** Proporciona una evaluación bastante completa sobre el impacto de la DM2 en el riesgo a largo plazo de muerte por todas las causas, muerte CV e IHosp en pacientes con ICA o ICC. También se utilizan estimaciones de riesgo estandarizadas de todos los estudios elegibles para permitir una combinación consistente de estimaciones entre los estudios.
- **Limitaciones:** Gran heterogeneidad (diferentes pacientes con ICA o ICC con diversos grados de disfunción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y diferentes etiologías de ICA en la inclusión tanto de ECA como de registros observacionales), diferencias en los datos aportados (los datos de mortalidad por todas las causas son los más completos, y los que menos son los datos relacionados con IHosp, ajustes incompletos para los factores de riesgo conocidos y posibles variables de confusión en los estudios individuales, (dificultad de una evaluación sistemática del impacto de los factores de riesgo conocidos en los resultados de interés), períodos de seguimiento bastante cortos para algunos de los estudios elegibles (poco más de 1 año); etc.

1b) Ensayos en pacientes con DM2 e IC (IC-FER o IC-FEP): Hospitalizaciones por IC y mortalidad

La mayoría de los ensayos demostraron una peor calidad de vida en pacientes con DM2 e IC concomitante, tanto en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FER) como en IC con fracción de eyección preservada (IC-FEP), en comparación con pacientes sin DM2. Según el Posicionamiento de la **Asociación de la Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología (HFA/SEC 2018)**, los resultados de los ECA son algo contradictorios en pacientes con DM2 e IC concurrentes, pero en la mayoría de ellos, se informó un mayor riesgo de muerte por todas las causas y por causas CV, situación observada tanto en pacientes con **DM2 e IC-FER** como con **IC-FEP**.

- En el ensayo Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, **CHARM**: La DM2 fue un factor de riesgo independiente tanto para la mortalidad por todas las causas como para la mortalidad CV.
 - Los pacientes con DM2 e IC (IC-FER o IC-FEP) se asociaron con mayores tasas de IHosp-IC, mortalidad por cualquier causa y mortalidad por causas CV que aquellos que no presentaban DM2.
 - El riesgo relativo de **muerte CV u IHosp-IC** debido a la diabetes fue **significativamente mayor** en los pacientes con **IC-FEP** en comparación con aquellos con IC-FER.
 - Los pacientes con **DM2 e IC (IC-FEP o IC-FER)** tuvieron mayor probabilidad de morir en todos los subtipos de **muerte CV** (por IC, muerte súbita cardiaca por infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte debida a ictus).
 - Los pacientes que presentaban **IC-FEP y DM2** tuvieron casi 2,5 veces más probabilidades de **IHosp-IC** que aquellos sin DM2.
- En el estudio **PARADIGM-HF** también se observó que los pacientes con DM2 e **IC-FEP** tuvieron mayores probabilidades de morir por causas CV y mortalidad por cualquier causa en comparación con los pacientes sin DM2.
- En el ensayo Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, **I-Preserve**, en los pacientes con **DM2 e IC-FEP**, se produjo muerte CV u IHosp-IC en el **34%** de los pacientes con DM frente al 22% de los que no tenían DM.
- En el estudio **EVEREST**, la DM2 se asoció con mayores tasas de **IHosp-IC y de reingresos por IC** (HR 1,19; IC 95 % 1,05-1,36) y con **empeoramiento clínico de la IC** (HR: 1,17; IC 95% 1,04-1,32). Estos pacientes tienen una mortalidad CV mayor e IHosp-IC más altas en comparación con los pacientes sin diabetes.

Tabla 1. ECA en pacientes con DM2 y causas de muerte con IC-FER e IC-FEP

ECA y año publicación	Tratamiento	Pacientes		Riesgo de DM2_mortalidad total (HR; IC 95%)	Riesgo de DM2_mortalidad CV ajustada (HR; IC 95%)
		Totales	Con DM2		
ECA con IC-FER					
PARADIGM-HF Kristensen 2016 McMurray 2014	Sacubitril/ valsartán	8399	2907	1,46 (1,26-1,70)	1,54 (1,30-1,83)
SHIFT Swedberg 2010	Ivabradina	6505	1979	1,10 (0,96-1,25)	1,05 (0,91-1,20) Mortalidad por IC: 1,15 (0,88-1,49)
SENIORS De BoerR 2010	Nevibolol	2128	555	1,25 (0,99-1,58)	NA
SOLVD Shindler 1996	Enalapril	4223	647	1,29 (1,1-1,5)	NA
MERIT-HF Deedwania 2005	Metoprolol	3991	985	1,08 (0,80-1,47)	NA
CHARM Programme McDonald 2008	Candesartán	4576	1306	1,55	1,54

ECA CON IC-FEP					
DIG-Preserved Ahmed 2006 Aguilar 2010	Digoxina	987		1,48 (1,10-1,99)	NA
I-Preserve Massie 2008 Kristensen 2017	Irbesartán	4128	1134	1,59 (1,33-1,91)	1,59 (1,28-1,96)
CHARM_Preserved McDonald 2008 Yusuf 2003	Candesartán	3023	857	1,84	1,93
TOPCAT Pitt 2014	Espironolactona	3385	1109	Sin CMCV: 1,51 (1,14-1,99) Con CMCV: 1,35 (1,04-1,75)	NA
ECA con IC Aguda					
EVEREST Sarma 2013	Tolvaptán	4133	1657	1,16 (1,00-1,34)	NA

CV: cardiovascular; **IC:** insuficiencia cardiaca; **IC-FER:** IC con fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo; **IC-FEP:** IC con fracción de eyección preservada; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **NA:** no aplicable. **CMCV:** complicaciones microvasculares; **PARADIGM-HF Trial:** Prospective Comparison of ARNI With IECA to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure; **SHIFT Trial:** Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial; **SENIORS:** The Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure; **SOLVD:** Studies of Left Ventricular Dysfunction; **MERIT-HF:** the Metoprolol Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure; **CHARM Programme:** Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity Programme; **DIG Preserved Trial:** Digitalis Investigation Group; **I-PRESERVE:** Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study; **CHARM-Preserved Study:** Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Preserved study; **TOPCAT:** Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist; **EVEREST Study:** Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan

1c) Pacientes con DM2 e IC en terapia con ADOs y riesgo de mortalidad

En los **ECA con resultados CV de nuevos antidiabéticos orales (ADOs)**, los pacientes que desarrollaron IC se asociaron con mayor riesgo de mortalidad (especialmente en el **RECORD**, [Komajda 2010](#) y en el **SAVOR-TIMI-53** ([Scirica 2014](#); [Scirica 2013](#)), en comparación a los pacientes que no la desarrollaron.

2) TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO Y RIESGO DE IC:

- La mayoría de las pautas actualmente recomiendan la **metformina (MET)** como la opción de **primera línea**.
 - En estudios observacionales con IC, la MET se asoció con **menores tasas de mortalidad que SU o insulina**.
- Las **sulfonilureas (SU)** y la **insulina** han sido las terapias tradicionales de **segunda y tercera línea**, aunque su **seguridad** en la IC está bastante **debatida**.
 - Las **SU** no tienen ECA específicos en IC. Existen datos controvertidos que sugieren **un incremento de riesgo de mortalidad con SU** en comparación con MET.
 - En estudios observacionales en pacientes con IC en terapia con **insulina**, se encontró asociación con mayores tasas de mortalidad que con MET.
- Los agonistas del receptor del péptido-1 (aGLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4) **no reducen el riesgo de IHosp-IC**
 - Los **aGLP-1** no mostraron efecto en los IHosp-IC; el cociente beneficio/riesgo es desconocido:

- Ninguno de los a-GLP-1: (lixisenatida ([ELIXA](#)), liraglutida ([LEADER](#)), semaglutida ([SUSTAIN-6](#)), exenatida ([EXSCEL](#)) o albiglutida ([HARMONY](#)) mostró efectos significativos en IC.
- Los (IDPP4) tampoco reducen el riesgo de IHosp-IC; se considera que la relación beneficio/riesgo también es desconocida. En algún caso, se ha comprobado incluso **un aumento del riesgo de hospitalización por IC**.
 - Saxagliptina ([SAVOR-TIMI-53](#)), se ha asociado con un **incremento** de los **IHosp-IC**. De hecho, por este motivo, **saxagliptina** está **contraindicada** en IC.
 - En el resto de los ensayos con IDPP-4: sitagliptina ([TECOS](#)), alogliptina ([EXAMINE](#)); linagliptina ([CARMELINA](#), [CAROLINA](#)), las hospitalizaciones confirmadas por IC, solas o incluidas en los resultados compuestos, no fueron significativamente diferentes entre los grupos de comparación.
- Las tiazolidindionas (pioglitazona) están **contraindicadas** en pacientes con (o en riesgo de) IC.
- **Inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (ISGLT-2)**
 - **Empagliflozina** ([EMPA-REG_OUTCOME](#)); **canagliflozina** ([CANVAS](#)) y **dapagliflozina** (el estudio [DAPA-HF](#), valora al paciente con IC-FER, y corrobora los resultados de [DECLARE-TIMI-58](#)), mostraron en ensayos recientes una **reducción significativa** en el **IHosp-IC** en pacientes con enfermedad CV establecida o con riesgo de enfermedad CV.
 - En el caso del estudio **DAPA-HF**, entre los pacientes con **IC-FER**, el riesgo de empeoramiento de IC fue menor entre los que recibieron dapagliflozina que entre los que recibieron placebo, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes.

3) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE IC EN PACIENTES CON DM2

Se recogen las pautas para el tratamiento de la IC (con FEP o FER) en pacientes con DM2, según lo recomendado por el [Posicionamiento de la Heart Failure Association de la Sociedad Europea de Cardiología 2018, HFA-SEC \(Seferovic 2018 et al\)](#).

En la evidencia publicada hasta la fecha, todas las **terapias farmacológicas** para la IC fueron igualmente **efectivas**, en pacientes **con o sin DM2**. No se han encontrado ECA de pacientes con IC que incluyan solo pacientes con DM2, y la evidencia disponible se deriva de subanálisis de poblaciones mixtas.

- **Inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina (IECA)***
 - El Posicionamiento de la **HFA-SEC 2018** recomienda los IECA en pacientes con **IC-FER y DM2**, porque mejoran los síntomas y reducen la morbi-mortalidad. La eficacia de los IECA en pacientes con DM2 e IC o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo post-IAM se examinó en un gran metaanálisis, [Shekelle 2003](#) (7 ECA). Para la variable mortalidad por todas las causas, los IECA tuvieron un beneficio similar en sujetos con y sin DM2.
 - El gran ensayo **ATLAS**, ([Packer 1999](#), [Rydén 2000](#)), en pacientes con **IC-FER** (ofrece bastante información sobre pacientes con DM2), comparó lisinopril en dosis bajas (2,5–5,0 mg/d) con dosis altas (32,5–35,0 mg/d). El mayor beneficio relativo para mortalidad por cualquier causa o IHosp-IC con dosis **altas** de lisinopril fue **similar** en pacientes **con y sin DM2**. Pero como los pacientes con DM2 tenían un mayor riesgo, el beneficio absoluto de las dosis altas de lisinopril fue mayor en los pacientes con DM2.
- **Bloqueantes de los receptores de angiotensina: ARA-II***

- En el ensayo [CHARM Programme](#), McDonald 2008, se observó una reducción significativa de la muerte CV, hospitalización por IC y mortalidad por todas las causas con candesartán en pacientes con IC e IC-FER, independientemente de la DM2. El riesgo relativo de muerte CV u IHosp-IC debido a DM2 fue significativamente mayor en los pacientes con IC-FEP en comparación con aquellos que tenían IC-FER.
- En el [CHARM Added](#), McMurray 2003, la adición de candesartán al IECA conduce a una reducción adicional clínicamente importante de los eventos CV relevantes en pacientes con IC-FER.
- En el [Val- HeFT](#), Maggioni 2002, el tratamiento con valsartán produjo una reducción significativa del riesgo relativo en hospitalización por IC, independientemente de la DM2.

*Al iniciar o aumentar la dosis de IECA o ARA II en pacientes con DM2, se recomienda la **monitorización de los electrolitos séricos y la creatinina**, porque estos fármacos pueden interferir con la excreción renal de potasio.

- **Beta- bloqueantes**

- Análisis de subgrupos muestran que los **BB reducen de forma significativa la mortalidad y los IHosp-IC y mejoran los síntomas** en la **IC moderada a grave, independientemente de DM2**, tal y como se ha comprobado con metoprolol en [MERIT-HF](#), (Deedwania_2005); bisoprolol en [CIBIS-II](#) (Erland 2001); carvedilol en [COPERNICUS](#) (Packer 2002); con metoprolol o carvedilol en [COMET](#) (Torp-Pedersen_2007).
- Los BB en pacientes **con DM2 e IC** llevan a **mejoras** significativas en la **morbi-mortalidad** que son consistentes con los resultados en pacientes **sin DM2**. Estos beneficios del tratamiento de los BB en pacientes diabéticos superan con creces los riesgos teóricos relacionados con la hipoglucemia.
- La **hipoglucemia** es una preocupación en pacientes con DM2 tratados con insulina o SU. Los BB podrían empeorar la hipoglucemia. Aunque este efecto no se observó entre los pacientes con DM2 en MERIT-HF.

- **Antagonistas de los Receptores de los Mineralcorticoides (ARM)**

- El beneficio de la mortalidad de la espironolactona en el ensayo [RALES](#), Pitt_1999 y la eplerenona en el ensayo [EMPHASIS - HF](#), Zannad 2011, fue consistente en pacientes con DM2 y sin DM2 con IC-FER. Parece ser que la eplerenona no tiene ningún efecto sobre la DM2 en pacientes con IC reciente.
- Se debe tener **precaución** cuando estos medicamentos se usan en pacientes con **insuficiencia renal** y en aquellos con **niveles séricos de potasio de ≥ 5.0 mmol/L**. Se debe realizar monitorización de la función renal y del potasio, ya que la nefropatía es frecuente en la DM2.
- **Se prohíbe la adición de un inhibidor de la renina a una combinación de IECA y ARA-II** debido al aumento del riesgo de disfunción renal e hiperpotasemia y la falta de beneficios adicionales.

- **Sacubitrilo/Valsartán**

- En el ensayo [PARADIGM-HF](#), McMurray 2014, el sacubitrilo/valsartán fue superior al enalapril en la reducción de los riesgos de muerte y hospitalización por IC en pacientes con IC-FER.
- Un análisis de subgrupos con DM2 demostró que el efecto de sacubitril/valsartán en comparación con enalapril en la variable principal fue similar en pacientes con y sin DM2 [Kristensen 2016](#).

- **Nitratos e hidralazina**

- El ensayo African American Heart Failure, [A-HeFT](#), Taylor 2007, realizado en afroamericanos con DM2 en el 37-44% de los pacientes e IC grave, encontró reducción significativa en el tiempo para primer ingreso por IHosp-IC; HR = 0,61, IC 95% 0,46-0,80, aunque el efecto del tratamiento sobre la mortalidad fue similar en pacientes con y sin DM2.

- **Ivabradina**

- En el ensayo **SHIFT**, ([Schwedberg 2010](#); [Komajda 2015](#)), de pacientes con IC (n=6558; con DM2=30%), la ivabradina demostró una reducción significativa en la variable compuesta de muerte por causas CV o IHosp-IC, sin diferencias entre los pacientes con DM2 y sin DM2.

- **Diuréticos**

- Los diuréticos suelen ser necesarios para tratar los síntomas y signos de sobrecarga de líquidos en pacientes con IC. No hay ensayos clínicos que examinen su eficacia en pacientes con DM2 e IC. En teoría, los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la resistencia a la insulina y empeorar el control glucémico.

CONCLUSIONES:

La evidencia de meta-análisis y ECA recientes a gran escala indica un **riesgo significativamente mayor de resultados adversos en pacientes con IC y DM2**, como **muerte por todas las causas, mortalidad CV y un mayor riesgo de hospitalización y rehospitalización por IC**, independientemente de la etiología o fenotipo de la IC (IC-FER e IC-FEP).

Tratamiento antidiabético y riesgo de IC:

- Con el uso de los antidiabéticos más antiguos, como **insulina y sulfonilureas** se ha encontrado **incertidumbre** acerca de la **seguridad** sobre riesgo de IC en pacientes con DM2. No hay ECA que permitan establecer conclusiones firmes.
- Se ha demostrado que algunos fármacos en pacientes con **DM2 aumentan** el riesgo de **hospitalizaciones por IC**. Y, por tanto están **contraindicados** en pacientes con IC o con riesgo de padecerla: pioglitazona y saxagliptina
- La **saxagliptina** es el único IDPP-4, en el que se ha encontrado **incremento** del riesgo de **ingresos hospitalarios por IC**. En el resto de los IDPP-4 no se han encontrado ni incrementos ni reducciones de los IHosp-IC.
- Los **aGLP-1** en pacientes con enfermedad CV establecida o con alto riesgo CV, tienen un efecto **neutral** sobre el riesgo de hospitalizaciones por IC
- Medicamentos que pueden ser seguros en la IC, aunque no reduzcan la IC: metformina y aGLP-1.
- **Reducen el riesgo de IC** de forma significativa:
 - Los ISGLT-2: **empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina**.

Tratamiento farmacológico de IC en pacientes con DM2:

- En los ECA, todas las terapias farmacológicas para la **IC** fueron **igualmente efectivas**, en pacientes **con o sin DM2**. Hasta el momento, no se han realizado ensayos de pacientes con IC que incluyan únicamente a pacientes con DM2, y la evidencia disponible se deriva de subanálisis de poblaciones mixtas.
- Los beneficios principales de la **terapia de la IC** para reducir el **riesgo de IHosp-IC y muerte** son:
 - **IECA**: mejora de los síntomas y reducción de la morbi-mortalidad (lisinopril).
 - **ARA-II**: reducción de IHosp-IC (valsartán y losartán).
 - **BB**: mejora de los síntomas en la IC moderada a grave (metoprolol, bisoprolol y carvedilol).
 - **Dinitrato de isosorbide y cloruro de hidralazina**: reducción de muerte por todas las causas e IHosp-IC.
 - **No añadir un ARM o inhibidor de la renina** a una combinación de IECA y ARA-II.
 - **Sacubitrilo/valsartán**: reducción de muerte e IHosp-IC en pacientes con y sin DM2.
 - **Ivabradina**: reducción significativa de muerte CV u hospitalización por IC, en DM2 y en no DM2.
 - **Diuréticos**: reducción de síntomas y signos de sobrecarga de líquidos.

Autora: ¹M^a Rosa Miranda Hidalgo

Revisores: ¹Judit Ceruelo Bermejo y ²Javier López Díaz

¹ Dirección Técnica de Prestación Farmacéutica; ² Cardiólogo del HCU de Valladolid