

Diabetes y enfermedades cardiovasculares (VI)

Prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en los pacientes diabéticos

Manuel Anguita Sánchez

Servicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

La diabetes mellitus se asocia con una elevada incidencia de patología cardiovascular y es también un factor de mal pronóstico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. La incidencia de insuficiencia cardíaca está aumentada en pacientes diabéticos, aunque existe controversia sobre la causa real de este aumento (mayor incidencia y severidad de enfermedad coronaria e hipertensión arterial, o una verdadera «miocardiopatía diabética» independiente de otros problemas). El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos no difiere en términos generales del tratamiento habitual en pacientes no diabéticos, aunque estudios recientes con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II ofrecen perspectivas alentadoras.

Palabras clave: Diabetes. Insuficiencia cardíaca. Miocardiopatía.

Prevention and Treatment of Congestive Heart Failure in Diabetic Patients

Diabetes mellitus is a strong risk factor for the development of cardiovascular disease, and is associated with a worse prognosis. The incidence of congestive heart failure is higher in diabetic patients, although the reasons for this increased rate are debated (higher incidence and severity of coronary heart disease and arterial hypertension, or a true «diabetic cardiomyopathy»). The treatment of heart failure in diabetic patients does not differ from that of non-diabetic patients, although recent studies of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers offer interesting new perspectives.

Key words: Diabetes. Heart failure. Cardiomyopathy.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son, con diferencia, la complicación más importante de la diabetes mellitus. Hoy día, las complicaciones cardiovasculares son el mayor factor de riesgo de morbimortalidad en los pacientes diabéticos¹. Es bien conocido que la afectación cardíaca más frecuente en la diabetes es la enfermedad coronaria, incluyendo las arterias epicárdicas mayores y la microcirculación. La mortalidad del infarto agudo de miocardio es mayor en los pacientes diabéticos, tanto a corto como a largo plazo². Asimismo, la hiperglucemia mal controlada se asocia con una mayor mortalidad en la fase aguda del infarto agudo de miocardio³. Sin embargo, y hasta no hace muchos años, no existían tantos datos sobre la asociación entre la diabetes mellitus y la otra gran complicación cardiovascular, la insuficiencia cardíaca. El interés sobre la

insuficiencia cardíaca ha crecido de forma dramática en la última década debido a varias razones: *a*) prevalencia creciente; *b*) mal pronóstico (similar al de los tipos más habituales de cáncer); *c*) ingresos hospitalarios en aumento; *d*) incidencia muy elevada (sobre todo en la población de mayor edad), y *e*) alto coste económico. Asimismo, el desarrollo de nuevos fármacos capaces de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca también ha contribuido a este mayor interés.

Aunque la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria son las causas fundamentales de la insuficiencia cardíaca en nuestro medio, la diabetes mellitus también se asocia a un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, así como con un peor pronóstico. No se sabe con certeza si esta incidencia aumentada de insuficiencia cardíaca en la diabetes se debe a las consecuencias de la enfermedad coronaria asociada a la diabetes o si se trata de una consecuencia directa de la diabetes, independiente de la isquemia miocárdica, la llamada «miocardiopatía diabética». Aunque algunos autores consideran que existe suficiente evidencia patogénica y epidemiológica para apoyar el daño miocárdico directo en la diabetes⁴, probablemente es más correcto pensar que la patogenia de la insuficiencia

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. M. Anguita.
Damasco, 2, 2.º 9. 14004 Córdoba.

cardíaca en la diabetes es multifactorial, y que en ella juegan un papel muy importante la isquemia miocárdica y la hipertensión arterial, aunque también hay datos que apoyan la idea de un daño miocárdico directo por la diabetes.

PATOGENIA DE LA MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA

Es un hecho bien establecido que los pacientes con diabetes mellitus desarrollan enfermedad coronaria de forma más precoz, tienen mayor incidencia de enfermedad multivaso y tienden a sufrir una enfermedad más grave y difusa⁵. Las alteraciones microangiopáticas en los vasos de pequeño tamaño también pueden contribuir a la miocardiopatía diabética⁶. También se sabe que un elevado porcentaje de diabéticos, que oscila entre el 28 y el 68%, presenta hipertensión arterial asociada, lo que puede explicar, en parte, el aumento de la masa ventricular izquierda (hipertrofia ventricular) observada en pacientes diabéticos. Sin embargo, existen evidencias tanto experimentales como clínicas de que muchas de las alteraciones funcionales y morfológicas asociadas al corazón en los pacientes diabéticos pueden ser independientes de esos dos factores anteriormente citados.

En modelos experimentales de diabetes inducida por aloxano o estreptozotocina en cerdos o ratas^{7,8} se han demostrado diversas alteraciones miocárdicas, como disminución del volumen latido (a pesar de presiones de llenado ventriculares normales), aumento de la rigidez ventricular, aumento de la masa ventricular izquierda, prolongación de las fases de contracción y relajación, alargamiento del tiempo de relajación isovolumétrico, elevación de las presiones telediastólicas y disminución de la velocidad de acortamiento. Estas alteraciones funcionales y morfológicas pueden tener un trasfondo bioquímico, ya que se han descrito en ratas diabéticas alteraciones de las isoenzimas de la ATPasa y la miosina, afectación del transporte de calcio, cambios en la función de los receptores de membrana y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y de los nucleótidos de la adenina^{7,8}. Asimismo, existe en la diabetes un disfunción endotelial que también puede tener importancia en el desarrollo de insuficiencia cardíaca. La combinación de hipertensión arterial y diabetes mellitus en ratas conduce a una mayor mortalidad, con un efecto sinérgico, como también ocurre en la clínica humana.

La hipertrofia ventricular izquierda presente habitualmente en los pacientes diabéticos puede deberse en parte a la elevada prevalencia de hipertensión arterial o isquemia miocárdica, como antes se ha comentado, pero, al igual que en los modelos experimentales, también existen datos de que puede ser un fenómeno independiente. Varios estudios han demostrado que los diabéticos, sobre todo las mujeres, tienen una mayor masa

ventricular izquierda debido a un aumento del espesor de pared y de unos mayores diámetros ventriculares⁹. La diabetes parece ser un factor independiente de dicha hipertrofia⁹. Otras anomalías que se encuentran en corazones humanos diabéticos incluyen la fibrosis intersticial, el edema intersticial y la constricción de la microcirculación, en ausencia de hipertensión o enfermedad coronaria epicárdica⁶. Al igual que ocurría en los animales de experimentación, la asociación de hipertensión a la diabetes aumenta de forma significativa el daño morfológico, originando un poderoso sustrato para el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

Desde la descripción inicial por Rutler et al¹⁰ de la miocardiopatía diabética, basada en un estudio necrópico de 4 casos, hace ya casi 30 años, se han añadido numerosas evidencias de la asociación entre la diabetes mellitus y la insuficiencia cardíaca, que provienen tanto de estudios clínicos como epidemiológicos. Datos del estudio de Framingham señalan que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca que los no diabéticos^{11,12}; este riesgo es 2 y 5 veces mayor para varones y mujeres, respectivamente. Este exceso de riesgo de insuficiencia cardíaca persiste después de ajustar los casos por edad, presencia de hipertensión arterial, obesidad, hipercolesterolemia y enfermedad coronaria¹¹. La diabetes también es un factor de riesgo de muerte súbita. Estudios más recientes han demostrado que la existencia de cardiopatía isquémica, sobre todo en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, se asocia con una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en diabéticos que en no diabéticos¹³. La frecuencia y la velocidad con que puede producirse la evolución desde las anomalías funcionales y morfológicas preclínicas hasta el estadio de disfunción ventricular sintomático no son conocidas, como tampoco el papel que puede jugar en la prevención de esta evolución el control metabólico de la hiperglucemia. Tampoco se sabe si un correcto control metabólico puede hacer regresar las anomalías miocárdicas. Datos recientes indican que estas alteraciones pueden producirse tanto en la diabetes mellitus de tipo 1 como en la de tipo 2¹⁴.

PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES DIABÉTICOS

Las tasas de mortalidad y complicaciones de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos son mayores que en pacientes no diabéticos. En un reciente metaanálisis que incluyó a casi 13.000 pacientes con disfunción ventricular sintomática o asintomática postinfarto de miocardio, procedentes de los estudios SAVE, AIRE, TRACE y SOLVD, la mortalidad fue del 36,4 y del 24,7% en diabéticos y no diabéticos, respectiva-

mente¹⁵, aunque el papel relativo de otros factores concomitantes no está bien definido. Subestudios precedentes de otros ensayos clínicos más recientes también muestran una mayor mortalidad en pacientes diabéticos. Así, en el estudio MOCHA con carvedilol (uno de los ensayos integrantes del Programa USA de carvedilol), la mortalidad en los pacientes asignados al grupo de placebo fue del 30% en diabéticos y del 9% en no diabéticos¹⁶. En el estudio ATLAS, esas tasas fueron del 49 y del 42%, respectivamente¹⁷, y algo similar ocurrió en el ensayo MERIT-HF con metoprolol¹⁸. Una reciente publicación de datos del estudio TRACE (trandolapril postinfarto de miocardio) muestra que el impacto negativo de la diabetes sobre el pronóstico de los pacientes con disfunción ventricular postinfarto no es constante, sino que aumenta progresivamente con el tiempo¹⁹.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca es en esencia similar en los pacientes diabéticos y no diabéticos, y se basa en la administración de diuréticos, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y bloqueadores beta, así como digital, espironolactona y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) en los casos adecuados. Hay que señalar que toda la información disponible sobre la utilidad de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca deriva de ensayos clínicos realizados en pacientes con fracción de eyección deprimida (la clásicamente llamada «insuficiencia cardíaca sistólica»), y que no existen hasta la fecha datos sobre el efecto pronóstico de dichos fármacos en pacientes con «insuficiencia cardíaca diastólica» (o, como es más correcto denominarla, «insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada»). Están en marcha estudios, fundamentalmente con ARA II, que nos ofrecerán una valiosa información sobre el tratamiento de este problema, que cada vez representa un mayor porcentaje de todos los casos de insuficiencia cardíaca, sobre todo en la población de mayor edad²⁰.

La información de que disponemos sobre los resultados de los fármacos antes citados en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida no se ha extraído de estudios específicamente diseñados en diabéticos, sino de los ensayos clínicos generales sobre insuficiencia cardíaca, en los que se han realizado análisis *post hoc* en los subgrupos de pacientes diabéticos. Además, en todos los casos, el diagnóstico de diabetes se definía por la historia clínica, sin hacer distinciones entre la diabetes tipo 1 y la de tipo 2, cuya frecuencia es mucho mayor. Los diuréticos son los fármacos que más rápida y eficazmente mejoran los síntomas congestivos en los pacientes con

insuficiencia cardíaca, aunque no existen ensayos clínicos que hayan estudiado su efecto sobre el pronóstico y la mortalidad. Puesto que los diuréticos pueden elevar los valores de glucemia en pacientes con diabetes tipo 2, sobre todo a altas dosis, es necesaria una titulación cuidadosa de la dosis en estos pacientes mediante el uso de la dosis mínima eficaz.

Los IECA son los fármacos que primero demostraron una mejora en la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida y en los casos de disfunción ventricular asintomática. Estos datos son también aplicables a los pacientes diabéticos, como se desprende de un subanálisis del SOLVD, donde se señala que los IECA fueron tan eficaces en los diabéticos como en los no diabéticos para disminuir la mortalidad y la tasa de reingresos²¹. En el metaanálisis antes mencionado¹⁵, el beneficio absoluto fue mayor para los pacientes diabéticos (36 vidas salvadas por 1.000 pacientes tratados con IECA en no diabéticos frente a 48 por 1.000 en diabéticos). En cuanto a la dosis más eficaz de IECA, sea alta o baja, los datos del estudio ATLAS, que comparó lisinopril en dosis de 35 frente a 5 mg, demostraron una mayor reducción del riesgo relativo de mortalidad con dosis alta frente a dosis baja en los 611 pacientes diabéticos (de un total de 3.164 incluidos en el ensayo) que en los no diabéticos (14 y 6%, respectivamente). La tolerabilidad de la dosis alta de lisinopril fue buena y similar tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos¹⁷. Aunque los resultados no alcanzaron el nivel de significación estadística convencional, parece que la dosis máxima tolerada de IECA es la opción más apropiada en los pacientes diabéticos¹⁷.

Los bloqueadores beta han pasado en pocos años de estar contraindicados en la insuficiencia cardíaca a ser fármacos de elección obligatoria por su efecto pronóstico muy favorable en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica. Clásicamente también se consideraba que la diabetes era una contraindicación relativa para su utilización, pero en la actualidad los bloqueadores beta tienen un efecto favorable en los pacientes diabéticos, con hipertensión arterial o cardiopatía isquémica, y también en la insuficiencia cardíaca. En el estudio MOCHA¹⁶ la mayor reducción de mortalidad se produjo en el subgrupo de pacientes diabéticos tratados con carvedilol; la mortalidad fue del 6% a los 6 meses en estos pacientes, en comparación a una tasa del 30% en el grupo control. Por el contrario, en el estudio MERIT-HF se observó un ligero menor efecto beneficioso del metoprolol en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos.

En relación con los ARA II, estudios con irbesartán indican que estos fármacos pueden aumentar la fracción de eyección en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca²². En el estudio ELITE 1, la mortalidad en el subgrupo de pacientes diabéticos mayores de 65 años fue menor con losartán que con captopril (4,6

frente a 13,6%)²³. Recientemente se han conocido los resultados del Val-HeFT, que comparó la asociación de valsartán y captopril frente a captopril solo en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada; la adición de valsartán al IECA produjo una disminución de los reingresos y mayor mejoría sintomática, aunque no se produjo una reducción de la mortalidad. No disponemos todavía de análisis del subgrupo de pacientes diabéticos en este estudio. Otros estudios en marcha con ARA II, como el CHARM con candesartán, u otros con losartán o irbesartán, ayudarán a conocer mejor el papel de estos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, tanto con función sistólica conservada como deprimida.

PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES DIABÉTICOS

La prevención del desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos pasa, en primer lugar, por la prevención de la enfermedad coronaria y, en segundo lugar, por un adecuado control de la hipertensión arterial (las cifras recomendables de tensión arterial deben ser inferiores a 130/85 mmHg). Como se ha comentado previamente, todavía se desconoce si el control metabólico de la diabetes puede prevenir o hacer regresar las alteraciones miocárdicas y de la microcirculación coronaria. Sin embargo, existen ya algunos importantes ensayos clínicos que aportan datos sobre la utilidad de algunos fármacos (IECA y ARA II) en la prevención primaria de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos. Desde la publicación del estudio HOPE se sabe que el tratamiento con un IECA, ramipril, reduce significativamente la aparición de acontecimientos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo sin enfermedad cardíaca conocida²⁴. Este efecto beneficioso se observó también en el subgrupo de pacientes diabéticos (Micro-HOPE)²⁵. Sin embargo, y aunque el ramipril mostró un efecto beneficioso en relación con la sintomatología de insuficiencia cardíaca, no produjo una reducción significativa del número de ingresos por este motivo. Por el contrario, en el estudio RENAAL, que comparó losartán con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, el losartán produjo una reducción del riesgo de un primer ingreso por insuficiencia cardíaca de un 32% ($p = 0,005$)²⁶. Un subanálisis del HOPE en pacientes con insuficiencia renal no mostró diferencias en relación a los ingresos por insuficiencia cardíaca entre ramipril y placebo²⁷. Parece, por tanto, que los ARA II pueden tener un efecto protector para el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos con nefropatía, y que este efecto no se ha demostrado con los IECA. Estudios futuros confirmarán estos datos y evaluarán también si este efecto favorable se produce igualmente en pacientes diabéticos sin insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association, the National Heart, Lung and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, and the American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular Disease. *Circulation* 1999; 100:1132-3.
2. Mak KH, Topol EJ. Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:563-8.
3. Capes SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systemic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.
4. Francis GS. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? *Heart* 2001;85:247-8.
5. Van Hoesen KH, Factor SM. Diabetic heart disease: the clinical and pathological spectrum-part I. *Clin Cardiol* 1989;12:600-4.
6. Van Hoesen KH, Factor SM. Diabetic heart disease: the clinical and pathological spectrum-part II. *Clin Cardiol* 1989;12:667-71.
7. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:255-70.
8. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:65-73.
9. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991;68:85-9.
10. Rutler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerular sclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602.
11. García MJ, McNamara PM, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen-year follow up study. *Diabetes* 1974;23:105-11.
12. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
13. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG, and the GISSI-2 Investigators. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI 2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1788-94.
14. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M. Impact of diabetes on cardiac structure and function. The strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6.
15. Flatter MD, Kober L, Pfeffer MA. Meta-analysis of individual patient data from trials of long-term ACE-inhibitor treatment after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96(Suppl 8): 1706.
16. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, for the MOCHA Investigators. Effect of carvedilol on left ventricular function and mortality in diabetic versus non-diabetic patients with ischemic or non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996; 17(Suppl):78.
17. Ryden L, Armstrong P, Cleland JGF, for the ATLAS Investigators. High dose ACE-inhibitor strategy is more effective than low-dose in diabetic patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(Suppl A):188.
18. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: the MERIT-HF Study. *Lancet* 1999;353:2001-7.
19. Melchior T, Kober L, Madsen CR. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:973-8.
20. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RL, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the Community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.
21. Shindler DM, Kostis JF, Yusuf S, for the SOLVD Investigators. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction trials and registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017-20.

22. Tan LG, Chang DS, Lukman LF. Irbesartan decreases atrial natriuretic peptide levels and improves ejection fraction in diabetic patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:13.
23. Pitt B, Segal R, Martinez FA, for the ELITE 1 Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997;349:747-52.
24. The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
25. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
26. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
27. Mann JFE, Gerstein HC, Poque J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:629-36.