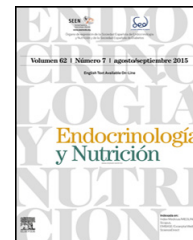




Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN

¿Qué hay de nuevo en insuficiencia cardiaca en el paciente con diabetes tipo 2?



Miguel Camafort

Servicio de Medicina Interna General, Instituto Clínico de Medicina y Dermatología, Hospital Clinic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 16 de febrero de 2015; aceptado el 3 de junio de 2015

Disponible en Internet el 27 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Insuficiencia cardiaca

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Heart failure

Resumen La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es considerada un factor de riesgo independiente para insuficiencia cardiaca (IC). Se ha visto que los diabéticos tienen un riesgo mayor de IC que los no diabéticos. Sin embargo, muchos aspectos son aún desconocidos, por ejemplo la propia existencia de una miocardiopatía propia de la DMT2, la patogénesis de la IC relacionada con la DMT2 que tampoco está suficientemente aclarada, su papel en el pronóstico de la IC, o la influencia de los tratamientos antidiabéticos en la evolución de la IC. En esta revisión intentaremos resumir todos aquellos hallazgos que han sido publicados en los últimos 5 años en relación con esta interesante cuestión, haciendo especial hincapié en aquellas cuestiones no resueltas.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

What's new in heart failure in the patient with type 2 diabetes?

Abstract Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is considered an independent risk factor of heart failure (HF). It has been observed that diabetics have a higher risk of heart failure than non-diabetics. However, many aspects are still unknown; for example, the existence of a particular myocardiopathy common to T2DM, the pathogenesis of the HF associated with T2DM that is still not sufficiently clear, its role in the prognosis of HF, or the influence of anti-diabetic treatments on the outcome of the HF. An attempt is made in this review to summarise all those findings that have been published in the past 5 years as regards this interesting question, placing special emphasis on those questions still unresolved.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: camafort@clinic.ub.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.06.004>

1575-0922/© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una de las enfermedades no transmisibles que mayor amenaza supone para la salud pública, tanto por su prevalencia y creciente incidencia, como porque la mayoría de los diabéticos están en riesgo elevado de padecer y morir de enfermedad cardiovascular (ECV). Así, la DMT2 es considerada un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y naturalmente también de insuficiencia cardiaca (IC). Se ha visto que las mujeres diabéticas tienen un riesgo 5 veces mayor riesgo de IC que las no diabéticas, siendo este riesgo 2,4 veces mayor en el hombre¹⁻³. Diferentes factores pueden explicar este hecho, como por ejemplo que la DMT2 se acompañe a menudo de hipertensión arterial (HTA), asociándose por tanto a un aumento de complicaciones cardiovasculares, como ECV o posterior desarrollo de IC⁴. En nuestro país, un reciente estudio realizado en el País Vasco, muestra que la prevalencia de HTA en DMT2 es del 73,7%; asimismo la prevalencia de enfermedades crónicas relacionadas con la diabetes, como la cardiopatía isquémica, es del 11,5%, siendo la prevalencia de insuficiencia cardiaca de un 4,3%⁵. Sin embargo, muchos aspectos son aún desconocidos, por ejemplo la propia existencia de una miocardiopatía propia de la DMT2, propuesta por hallazgos *post-mortem*, o por la demostración de la existencia de disfunción sistólica y diastólica en sujetos con DMT2, la patogénesis de esta enfermedad tampoco está suficientemente aclarada, como tampoco está claro su papel en el pronóstico de la IC, o la influencia que los tratamientos antidiabéticos puedan tener en la evolución de la IC¹.

En esta revisión intentaremos resumir todos aquellos hallazgos que han sido publicados en los últimos 5 años en relación con esta interesante cuestión, haciendo especial hincapié en aquellas cuestiones no resueltas.

Metodología

La búsqueda bibliográfica de artículos se ha realizado en las bases de datos informatizadas más importantes en el ámbito de la salud, básicamente MEDLINE (a través de PubMed). Se examinaron todos aquellos estudios publicados desde el 1 de enero de 2010 hasta el 1 de febrero de 2015 como base para esta revisión. Se utilizaron como criterio de búsqueda los terminos *heart failure* acotado a *MESH major topic o title and abstract*, y *type 2 diabetes mellitus* acotado asimismo a *MESH major topic o title and abstract* combinados con el operador *AND*.

Se incluyeron en la búsqueda ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones, así como guías de práctica clínica; se excluyeron aquellos estudios no escritos en inglés, alemán, francés o español. De los 83 estudios seleccionados se excluyeron, finalmente, de forma discrecional y a criterio del autor, aquellos artículos que no aportaran respuestas nuevas, intentando seleccionar aquellos más relevantes, o con mayor implicación práctica.

Una vez revisados estos trabajos, se ha estructurado esta revisión en los apartados de prevención de la IC en DMT2, fisiopatología de la IC en DMT2, papel pronóstico de la DMT2 en la IC e influencia del tratamiento de la DMT2 en la IC (tablas 1 y 2).

Tabla 1 Novedades fundamentales en la prevención de la IC asociada a DMT2

El riesgo de IC en DMT2 tiene una asociación con los niveles de HbA1c en U (niveles más altos y más bajos de HbA1c se relacionan con mayor riesgo de IC) ⁶
El riesgo de IC no difiere significativamente en aquellos diabéticos en control intensivo de la glucemia vs aquellos en tratamiento estándar ⁷
El tratamiento intensivo de los FRCV asociado a DMT2 aumenta la capacidad de esfuerzo de forma significativa en pacientes con IC, mientras que el tratamiento estándar la disminuye ⁸

Tabla 2 Novedades fundamentales en la fisiopatología de la IC asociada a DMT2

La neuropatía autonómica puede desempeñar un papel como nexo entre la DMT2 y la aparición de IC ⁹
La disfunción diastólica en pacientes con DMT2 tiene una prevalencia de más del 50%, y se correlaciona fundamentalmente con la duración de la diabetes, los niveles de HbA1c, la presencia de obesidad y de microangiopatía diabética ¹⁰
Son predictores independientes de disfunción asintomática de VI en la DMT2: la edad avanzada, la presencia de calcificaciones valvulares y de signos de remodelado concéntrico de VI ⁴

Prevención de la insuficiencia cardiaca

Se ha demostrado que un control más intensivo de la glucemia reduce el riesgo de enfermedad microvascular en pacientes con DMT2, pero no se ha demostrado una asociación con una reducción del riesgo de eventos macrovasculares. Asimismo, se sabe que un mal control glucémico se asocia con un mayor riesgo de IC, pero no sabemos si la mejora del control glucémico reduce este riesgo. Así, por ejemplo, recientemente se ha descrito una asociación en U del riesgo de IC con los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), de forma que los niveles más altos y más bajos de HbA1c se relacionan con mayor riesgo de IC⁶.

En un reciente metaanálisis se analiza esta cuestión, a fin de averiguar si un control intensivo de la glucemia disminuiría la incidencia de IC fatal o no fatal. Para ello, los autores analizaron un total de 37.229 pacientes de 8 ensayos clínicos aleatorizados, con un seguimiento entre 2,3 a 10,1 años. Se apreció un número total de eventos de 1.469 (55% en el grupo de tratamiento intensivo de la DMT2). El riesgo de IC no difirió significativamente entre aquellos con control intensivo de la glucemia y aquellos en tratamiento estándar (OR: 1,20; IC 95%: 0,96 a 1,48), se apreció únicamente que un control intensivo de la glucemia con tiazolidinedionas aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca⁷.

Otro de los aspectos pendientes es si en el paciente con DMT2 un control intensivo y global de los factores de riesgo cardiovascular (RCV), en comparación con el control habitual de estos, puede contribuir a prevenir la IC. Este aspecto ha sido analizado en un reciente estudio por Ofstad et al. Para ello se incluyó un total de 100 pacientes con

≥ 1 factor de RCV que fueron asignados al azar a cualquiera de la 2 ramas (tratamiento intensivo vs estándar del RCV global). Se valoró la capacidad de prevención de IC a través de la mejora de la función del ventrículo izquierdo medido por ecocardiograma y los resultados de la prueba de esfuerzo. La capacidad de esfuerzo por ergometría aumentó en aquellos en tratamiento intensivo y disminuyó en aquellos en tratamiento estándar de forma significativa ($p=0,014$). No hubo cambios significativos entre grupos en los parámetros ecocardiográficos analizados⁸.

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

¿Por qué mecanismos la alteración metabólica conduce a IC y a otras alteraciones cardiacas como la fibrilación auricular (FA)? La neuropatía autonómica del diabético, con sus implicaciones cardiovasculares, podría constituir un posible nexo. Negishi et al. investigaron esta hipótesis. Para ello exploraron la asociación entre la recuperación de la frecuencia cardiaca (RFC) como signo de neuropatía autonómica y la aparición de IC o FA. Se realizó un análisis de la correlación entre RFC e IC o FA de nueva aparición, en 914 pacientes con DM2, y sin cardiopatía conocida, después de un seguimiento de 7,8 años. Los autores demostraron que la RFC era un predictor independiente de IC y de FA, además de un factor pronóstico. Dicha asociación era independiente de otros factores relevantes, como el índice de volumen de la aurícula izquierda, así como de otros marcadores de estructura y función cardiaca anormal. Todo ello indica que la neuropatía autonómica desempeña un papel entre las alteraciones metabólicas de la DMT2 y la posterior aparición de IC⁹.

Por otra parte, y como ya es conocido, en pacientes hipertensos la disfunción asintomática de VI, habitualmente precede a la aparición de IC. ¿Se produce esta situación en los pacientes con DMT2? La disfunción diastólica es muy frecuente en pacientes con diabetes, habiendo sido descrita en más de un 50%, y se ha correlacionado con la duración de la diabetes, con los niveles de HbA1c, la presencia de obesidad y de microangiopatía diabética¹⁰. No obstante, quedan aspectos por aclarar que se han intentado esclarecer en diferentes estudios, como veremos a continuación.

¿Conduce la disfunción de VI a la IC en el paciente diabético? ¿A que factores se asocia? Para intentar resolver estas cuestiones From et al., identificaron a todos los pacientes diabéticos del condado de Olmsted en los que se había realizado una ecocardiografía con evaluación de la función diastólica mediante doppler tisular. El objetivo principal fue el desarrollo de la insuficiencia cardiaca (IC). De un total de 1.760 pacientes un 23% tenía disfunción diastólica. La probabilidad acumulada de desarrollo de IC a los 5 años para estos pacientes fue del 36,9%, en comparación con 16,8% para aquellos sin disfunción diastólica ($p=0,001$). Por otra parte, los pacientes diabéticos con disfunción diastólica tenían una tasa de mortalidad significativamente mayor en comparación con aquellos sin disfunción diastólica. Esta asociación se mostró independiente de la presencia de hipertensión, enfermedad coronaria u otros parámetros ecocardiográficos⁴.

Faden et al. han intentado contestar también a estas preguntas, describiendo en pacientes con DMT2, la prevalencia

y los factores asociados a esta situación mediante valoración ecocardiográfica detallada. Se detectó en un 68% del total de pacientes reclutados ($n=386$) una disfunción asintomática de VI, de ellos un 16% tenía una disfunción sistólica aislada, y un 25% presentaba disfunción sistólica y diastólica coexistente. En cuanto a las características de los pacientes con disfunción asintomática de VI, estos tenían mayor edad, una menor tasa de filtración glomerular, mayores niveles de HbA1c, de proteína C reactiva, mayor masa de VI, mayor espesor relativo de la pared y la prevalencia de calcificaciones valvulares. El análisis multivariado mostró que los predictores independientes de dicha situación eran: una edad avanzada, la presencia de calcificaciones valvulares y de signos de remodelado concéntrico de VI¹¹.

Ayalon et al. han estudiado si la disfunción diastólica preclínica del ventrículo izquierdo puede ocurrir independientemente de la HVI en el síndrome metabólico (SM). Para ello reclutaron 90 participantes consecutivos con SM y sin enfermedad cardiovascular y 26 controles (sin factores de riesgo para la SM, con edad media de 43 años. En el análisis ajustado por edad y por sexo, tras realizar ecocardiografía con doppler tisular (que permite un análisis promenorizado de la existencia de disfunción diastólica de VI) se observó que los pacientes con SM presentaban un mayor diámetro de aurícula izquierda (AI), mayor masa VI, menor relación E/A, y una e' media más baja (ambos parámetros relacionados con existencia de disfunción diastólica) ($p<0,001$). Lo más interesante es que esta asociación siguió siendo significativa después de ajustar por cifras de presión arterial, uso de medicación antihipertensiva e índice de masa corporal. Mas aún después de ajustar por la masa de VI, el SM se mantuvo asociado de forma independiente con un mayor diámetro de la AI, una menor relación E/A y un valor medio de la onda e' inferior ($p\leq 0,01$). Estas diferencias, más concretamente las de las medidas de la onda e' , fueron más pronunciadas en las edades más jóvenes ($p=0,003$). Los autores concluyen que el SM se asocia a disfunción diastólica preclínica de VI, que es independiente de la masa del VI. Estos datos sugieren que el SM puede conducir al desarrollo de la disfunción diastólica a través de mecanismos independientes de la hipertrofia. Ya que estas diferencias son más pronunciadas en edades más jóvenes, deberían modificarse precozmente los hábitos dietéticos y de estilo de vida¹².

Otro de los aspectos a tener en cuenta es en qué momento comienzan a producirse estos cambios en la geometría cardiaca que conducen al remodelado, a la disfunción de VI y finalmente a la IC, ¿se producen estos cambios en etapas precoces? Intentando contestar a esta pregunta, Shah et al. evaluaron los efectos de la obesidad y la DMT2 relacionada con la obesidad en el remodelado cardiaco y en la función sistólica y diastólica en adolescentes y jóvenes adultos. Para ello compararon, mediante ecocardiografía, la estructura y la función cardiaca de un grupo de adolescentes y jóvenes con peso normal, con obesidad y con diabetes asociada a obesidad. Los resultados de este estudio muestran que los sujetos con obesidad tenían remodelado en un 16%, y aquellos con DMT2 relacionada con la obesidad en un 20%, frente a $<1\%$ en aquellos con peso normal ($p<0,05$). Dado que los adultos con disfunción diastólica presentan un mayor riesgo de desarrollar IC, estos resultados sugieren que los adolescentes con DMT2 y obesidad pueden estar en mayor riesgo de desarrollar de forma precoz IC¹³.

Otra de las preguntas que podemos plantearnos, a la luz de los resultados de los que disponemos, es si esta alteración responde a la presencia de obesidad o si la DMT2 desempeña también algún papel. Para ello, en una reciente publicación, Ofstad et al. analizan en un centenar de pacientes con DMT2 y sin diagnóstico de IC, y en 100 controles no diabéticos pareados por edad, sexo, índice de masa corporal y PA sistólica los parámetros ecocardiográficos con evaluación de disfunción diastólica mediante doppler tisular. Los pacientes con DMT2 tenían mayor hipertrofia concéntrica y un mayor grosor relativo de pared de VI. Asimismo, se observó en el grupo con DMT2 un menor cociente E/A, menor tiempo de desaceleración y valores superiores de cociente E/e', entre otros parámetros de disfunción diastólica, todos ellos con una diferencia estadísticamente significativa. Los autores concluyen que, en comparación con los obesos no diabéticos, los obesos diabéticos presentan un deterioro subclínico más avanzado de la función diastólica¹⁴.

¿A qué se debe esta relación? ¿Cuáles son los mecanismos que conducen desde la disfunción diastólica a la IC? Para intentar contestar a esta pregunta Abdulghani et al. han publicado recientemente los resultados de un trabajo que intenta dar respuesta a estas preguntas. Los autores seleccionaron a 75 pacientes que no presentaban estenosis coronarias > 30%, categorizándolos en DMT2 (19) y no diabéticos (46), los cuales se clasificaron en prediabéticos (30) y controles (16). Todos ellos fueron evaluados mediante resonancia magnética cardiovascular. Se observó que la masa del VI fue mayor en los diabéticos que en los no diabéticos ($p=0,01$), y en los diabéticos que en los prediabéticos ($p=0,02$). El ángulo de torsión del VI fue mayor en los diabéticos que en los no diabéticos ($p=0,047$), siendo la reserva de perfusión miocárdica menor en los diabéticos que los no diabéticos ($p=0,01$), entre otros parámetros. Los autores concluyen que los pacientes con DMT2 tienen mayor masa de VI, torsión de VI y una menor reserva de perfusión miocárdica, lo que sugiere un posible vínculo entre la enfermedad microvascular coronaria y la presencia de disfunción cardíaca en la diabetes¹⁵.

¿Existen otros mecanismos que conduzcan a estos cambios? Se sabe que en pacientes con DMT2, sin insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria, se produce una expansión de la matriz extracelular del miocardio, y una reducción de la reserva de flujo coronario. Ya que la aldosterona está implicada en la fisiopatología de la fibrosis cardíaca y la lesión vascular, Rao et al. han intentado valorar hasta qué punto la aldosterona se asocia con expansión de la matriz extracelular y reduce la reserva de flujo coronario en DMT2. Para ello reclutaron pacientes con DMT2 y sin evidencia de enfermedad arterial coronaria, en los que además de parámetros clínicos y analíticos se valoraron parámetros de resonancia cardíaca y PET. En un total de 53 participantes con DMT2 se apreció que la expansión de la matriz extracelular, pero no la reserva de flujo coronario, se correlacionó de forma significativa con la excreción urinaria de aldosterona de 24 h, y con el aumento de aldosterona estimulada por angiotensina II, siendo la excreción urinaria de aldosterona de 24 h el predictor más importante de expansión de la matriz extracelular. Estos resultados implican que la aldosterona puede desempeñar un papel en la remodelación del miocardio, en fases tempranas de la DMT2¹⁶.

En etapas más avanzadas de la IC, también existen aspectos sin resolver. Uno de ellos es el relativo a los niveles circulantes de lípidos y el contenido lipídico de miocardio, que habitualmente está incrementado en la DMT2. Esta situación puede causar un estado de lipotoxicidad que comprometa la función ventricular izquierda y agrave la insuficiencia cardíaca. Para aclarar este punto Nielsen et al. investigaron la relación entre los niveles circulantes de lípidos, el contenido lipídico del miocardio y la función cardíaca, así como los efectos agudos, a nivel cardíaco, de niveles elevados frente a niveles bajos de ácidos grasos libres circulantes, y de los niveles de triglicéridos en pacientes con DMT2 e IC. En este estudio, realizado en 18 pacientes, el contenido lipídico de miocardio se correlacionó con los niveles de triglicéridos ($p=0,003$) y con los niveles de ácidos grasos libres ($p=0,001$) y estos se correlacionaron a su vez de forma inversa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($p=0,004$). La administración intravenosa de ácidos grasos libres no demostró diferencias en la capacidad de ejercicio y el consumo pico de oxígeno entre los grupos de estudio (niveles altos medios o bajos). Estos hallazgos parecen indicar que los pacientes con DMT2 e IC se pueden adaptar a los cambios extremos a corto plazo en sustratos lipídicos circulantes, no mostrando lipotoxicidad aguda¹⁷.

Diabetes mellitus tipo 2 como factor pronóstico de la insuficiencia cardíaca

La DMT2 es una comorbilidad frecuente en pacientes con IC, y puede condicionar un peor pronóstico respecto a pacientes no diabéticos. Así, por ejemplo, se ha descrito en pacientes hospitalizados por IC una prevalencia de DMT2 del 45,3%¹⁸. En este mismo estudio, después de ajustar por las características basales, la DMT2 se asoció de forma significativa a una mayor mortalidad global (RR: 1,54; IC 95%: 1,20-1,97; $p=0,001$) y un mayor número de reingresos (RR: 1,46; IC 95%: 1,18-1,80; $p<0,001$).

¿Esta influencia deletérea sobre el pronóstico también se da en pacientes con IC con fracción de eyección preservada (ICFEP)? Recientemente se han publicado los resultados de un análisis *post-hoc* del estudio *Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (RELAX-HF). El objetivo de este análisis fue caracterizar las características clínicas, la capacidad de ejercicio y el pronóstico de los pacientes con ICFEP dependiendo de la coexistencia de DMT2. En este análisis se incluyeron 216 pacientes con IC estable, analizándose, además de los datos clínicos, los datos ecocardiográficos, de resonancia magnética cardíaca, biomarcadores, prueba de esfuerzo y eventos clínicos. En comparación con los pacientes no diabéticos ($n=123$), los pacientes diabéticos ICFEP ($n=93$) eran más jóvenes, más obesos y con mayor frecuencia varones, y tenían una mayor prevalencia de hipertensión, disfunción renal, enfermedad pulmonar y enfermedad vascular ($p<0,05$ para todos). Los niveles de ácido úrico, de proteína C reactiva, de galectina-3, de telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo I, y de endotelina-1 fueron más altos en los pacientes diabéticos ($p<0,05$). Los pacientes diabéticos tenían mayor hipertrofia ventricular, pero con similares parámetros de función

ventricular sistólica y diastólica a los no diabéticos, con la única excepción de una tendencia hacia mayores presiones de llenado de VI (expresado por mayor valor de la razón E/e') en pacientes diabéticos. Los pacientes diabéticos tenían peor capacidad máxima de ejercicio (consumo máximo de oxígeno) y submáxima (distancia recorrida en 6 min) ($p < 0,01$). Los pacientes diabéticos presentaron además con mayor frecuencia hospitalización por IC en el año previo al estudio (47% vs. 28%, $p = 0,004$) y tenían una mayor incidencia de hospitalización de causa cardíaca o renal a los 6 meses después de la inclusión (23,7% vs. 4,9%, $p < 0,001$). Los autores concluyen que los pacientes con ICfEP y DMT2 tienen un mayor riesgo de hospitalización y menor capacidad de ejercicio. Ello puede ser debido a que presentan mayor multimorbilidad, mayor hipertrofia ventricular izquierda, activación inflamatoria, pro-oxidativa, vasoconstrictora, las cuales entre otras pueden contribuir a este peor pronóstico¹⁹.

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardíaca

Dentro de la incertidumbre sobre los efectos que los fármacos antidiabéticos puedan tener en las ECV, la IC no es una excepción. Parece, sin embargo, que en pacientes con DMT2 e IC la metformina, fármaco utilizado de forma habitual, puede ser seguro, habiéndosele descrito incluso efectos beneficiosos^{20,21}; asimismo, el uso de tiazolidinedionas, así como el de sulfonilureas, se ha asociado en recientes metaanálisis con un mayor riesgo de IC^{22,23}.

Al respecto, uno de los aspectos más controvertidos es el del papel de los inhibidores de la dipeptil peptidasa 4 (IDPP4) en pacientes con IC. Al respecto los datos son contradictorios. Los únicos datos procedentes de ensayos clínicos, de los que disponemos actualmente, son los del estudio SAVOR-TIMI, estudio de seguridad cardiovascular de saxagliptina en pacientes con DMT2. En este estudio, como ya es conocido, realizado en 16.492 pacientes con DMT2 con ECV o FRCV, estos fueron aleatorizados a saxagliptina o placebo, además de un tratamiento adecuado de todos sus FRCV, y se les siguió durante una media de 2,1 años. El estudio no demostró un aumento o disminución de ECV, aunque se incrementó la tasa de hospitalización por IC²⁴. Recientemente se ha analizado los ingresos por IC en este ensayo clínico, observándose que el riesgo de hospitalización por IC en aquellos tratados con saxagliptina se producía en los 12 primeros meses de tratamiento; asimismo se demostró que los pacientes con mayor riesgo de hospitalización por IC tenían IC previa, niveles basales elevados de péptido natriurético cerebral (BNP), o enfermedad renal crónica. Sin embargo, en aquellos pacientes tratados con saxagliptina que no presentaban estos factores de riesgo no se apreció un aumento del riesgo relativo para hospitalización por IC, en comparación con los tratados con placebo²⁵.

Los datos disponibles con IDPP4 no son concluyentes, ya que aunque algún metaanálisis haya relacionado el uso a largo plazo de IDPP4 con un aumento de IC en un 15%²⁶, otros estudios no han mostrado esos datos. Así, por ejemplo, un análisis del registro de prescripciones de los EE. UU. ha analizado en casi 80.000 pacientes las nuevas prescripciones de antidiabéticos, y comparando aquellos tratados con

IDPP4 con los que no incluían estos fármacos, no demostró un mayor riesgo de hospitalización por IC²⁷.

Por ello, parecen necesarios más estudios para explorar los mecanismos que puedan explicar el aumento del riesgo de hospitalización por IC, como el descubierto en algunos estudios. Debemos recordar, por ejemplo, que la DPP4 no es una enzima exclusiva de GLP1, teniendo además efecto inhibidor sobre la bradisinina y la sustancia P (ambos vasodilatadores). Así, un estudio reciente demuestra que la inhibición concomitante de la ECA (que inhibe también la sustancia P y la bradiquinina) y de DPP4 aumenta los niveles de la sustancia P, lo que provoca estimulación simpática secundaria a la vasodilatación²⁸. Recientemente se ha visto también que en pacientes con IC el efecto que corina y DPP4 tienen sobre el metabolismo de ProBNP 1-108 (inactivo) a BNP 1-32 (activo) y a BNP 3-32 (activo) es deficiente, por lo que desconocemos el papel que ejercen los IDPP4 si además añaden en este contexto²⁹. Sabemos además que en modelo animal los IDPP4 tienen un efecto beneficioso a nivel de miocardio, disminuyendo la rigidez y mejorando la funcionalidad del VI³⁰.

Ante todas estas incertidumbres, muy probablemente la decisión de elegir un agente antidiabético, en lugar de otro, debe basarse en valorar el correspondiente equilibrio entre el potencial beneficio en la reducción de las complicaciones microvasculares mediante un mejor control glucémico frente a posibles eventos adversos como hipoglucemia, o si se demostrase aumento de hospitalización por IC¹. Asimismo continúa siendo una asignatura pendiente y de especial importancia la modificación del estilo de vida mediante un patrón dietético saludable y ejercicio, que ya ha demostrado reducir tanto la incidencia de DMT2 como los niveles de BNP^{31,32}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fonarow GC. Diabetes medications and heart failure. Recognizing the risk. *Circulation*. 2014;130:1565-7.
2. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome, and diabetes relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:283-93.
3. Palomer X, Salvadó L, Barroso E, Vázquez-Carrera M. An overview of the crosstalk between inflammatory processes and metabolic dysregulation during diabetic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;168:3160-72.
4. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:300-5.
5. Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, Arteagoitia Axpe JM, Marqués González ML, Toro Polanco N, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014;14:1059.
6. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: Evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J*. 2011;162:938-48.

7. Parry HM, Desmukh H, Levin D, Van Zuydam N, Elder DH, Morris AD, et al. Both high and Low HbA1c predict incident heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Heart Fail*. 2015; pii: CIRCHEARTFAILURE.113.000920. [Epub ahead of print].
8. Ofstad AP, Johansen OE, Gullestad L, Birkeland KI, Orvik E, Fagerland MW, et al. Neutral impact on systolic and diastolic cardiac function of 2 years of intensified multi-intervention in type 2 diabetes: The randomized controlled Asker and Bærum Cardiovascular Diabetes (ABCD) study. *Am Heart J*. 2014;168:280–8.
9. Negishi K, Seicean S, Negishi T, Yingchoncharoen T, Aljaroudi W, Marwick TH. Relation of heart-rate recovery to new onset heart failure and atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2013;111:748–53.
10. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2:213–22.
11. Faden G, Faganello G, de Feo S, Berlinghieri N, Tarantini L, di Lenarda A, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101:309–16.
12. Ayalon N, Gopal DM, Mooney DM, Simonetti JS, Grossman JR, Dwivedi A, et al. Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2014;114:838–42.
13. Shah AS, Khoury PR, Dolan LM, Ippisch HM, Urbina EM, Daniels SR, et al. The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. *Diabetologia*. 2011;54:722–30.
14. Ofstad AP, Urheim S, Dalen H, Orvik E, Birkeland KI, Gullestad L, et al. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: A cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls. *J Diabetes*. 2014, doi: 10.1111/1753-0407.12239. [Epub ahead of print].
15. Larghat AM, Swoboda PP, Biglands JD, Kearney MT, Greenwood JP, Plein S. The microvascular effects of insulin resistance and diabetes on cardiac structure, function, and perfusion: A cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1368–76.
16. Rao AD, Shah RV, Garg R, Abbasi SA, Neilan TG, Perlstein TS, et al. Aldosterone and myocardial extracellular matrix expansion in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2013;112:73–8.
17. Nielsen R, Nørrelund H, Kampmann U, Kim WY, Ringgaard S, Schär M, et al. Failing heart of patients with type 2 diabetes mellitus can adapt to extreme short-term increases in circulating lipids and does not display features of acute myocardial lipotoxicity. *Circ Heart Fail*. 2013;6:845–52.
18. Carrasco-Sánchez FJ, Gomez-Huelgas R, Formiga F, Conde-Martel A, Trullàs JC, Bettencourt P, et al. Association between type-2 diabetes mellitus and post-discharge outcomes in heart failure patients: findings from the RICA registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:410–9.
19. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: A RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:541–9.
20. 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.
21. Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, Escobar MA, Perez V, Corzo R, et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. *Int J Cardiol*. 2013;166:404–12.
22. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: Systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:129.
23. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154:602–13.
24. 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;369:1317–26.
25. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;181:239–44.
26. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579–88.
27. Kim SC, Glynn RJ, Liu J, Everett BM, Goldfine AB. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes: A cohort study. *Acta Diabetol*. 2014;51:1015–23.
28. Devin JK, Pretorius M, Nian H, Yu C, Billings FT. Substance P increases sympathetic activity during combined angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *Hypertension*. 2014;63:951–7.
29. Huntley BK, Sandberg SM, Heublein DM, Sangaralingham SJ, Burnett JC Jr, Ichiki T. Pro-B-type natriuretic Peptide-1-108 processing and degradation in human heart failure. *Circ Heart Fail*. 2015;8:89–97.
30. Hamdani N, Hervent AS, Vandekerckhove L, Matheeußen V, Demolder M, Baerts L, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and myocardial stiffness in diabetic mice is attenuated by inhibition of dipeptidyl peptidase 4. *Cardiovasc Res*. 2014;104:423–31.
31. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34:14–9.
32. Fitó M, Estruch R, Salas-Salvadó J, Martínez-Gonzalez MA, Arós F, Vila J, et al. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: A randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:543–50.