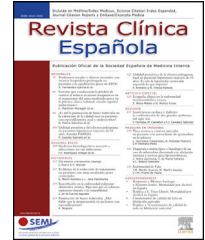




# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



ORIGINAL

## Impacto pronóstico de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca aguda. Análisis combinado de los registros EAHFE y RICA

M. Povar-Echeverría<sup>a,\*</sup>, M. Méndez-Bailón<sup>b,c,d</sup>, F.J. Martín-Sánchez<sup>c,d,e</sup>,  
M. Montero-Pérez-Barquero<sup>f,g</sup>, J.C. Trullàs<sup>h,i</sup> y Ò. Miró<sup>j,k</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Barbastro, Barbastro, Huesca, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>d</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IDISS), Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>g</sup> Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa, Olot, Girona, España

<sup>i</sup> Grupo de Investigación en Reparación y Regeneración Tisular (TR2Lab), Institut de Recerca i Innovació en Ciències de la Vida i de la Salut a la Catalunya Central, Barcelona, España

<sup>j</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>k</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 2 de junio de 2023; aceptado el 29 de julio de 2023

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2023

### PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardiaca;  
Diabetes mellitus;  
Metformina;  
Pronóstico;  
Registro

### Resumen

**Introducción:** Los pacientes con diabetes mellitus (DM) e insuficiencia cardiaca (IC) presentan peor pronóstico a pesar de los avances terapéuticos en ambas enfermedades. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y agonistas del receptor de GLP-1 han demostrado beneficios cardiovasculares y se han posicionado como primer escalón en el tratamiento de DM en pacientes con IC o elevado riesgo cardiovascular. Sin embargo, en los ensayos pivotaes la mayoría de los pacientes recibe tratamiento concomitante con metformina. Todavía no se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el impacto pronóstico de la metformina a nivel cardiovascular. Nuestro objetivo fue analizar si los pacientes con DM e IC aguda que recibían tratamiento con metformina en el momento del alta podrían presentar mejor pronóstico al año de seguimiento.

**Métodos:** Ensayo de cohortes prospectivo mediante el análisis combinado de los 2 principales registros españoles de IC: el Registro *Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments* –EAHFE– y el Registro Nacional de Pacientes con Insuficiencia Cardiaca –RICA–.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mpovar@salud.aragon.es](mailto:mpovar@salud.aragon.es) (M. Povar-Echeverría).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2023.07.007>

0014-2565/© 2023 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Resultados:** De un total de 4.403 pacientes con DM tipo 2, recibió tratamiento con metformina el 33% (1.453). Este grupo presentó una mortalidad significativamente inferior al año de tratamiento (22 versus 32%; test de Log Rank  $p < 0,001$ ). En el análisis ajustado de mortalidad, los pacientes que recibieron tratamiento con metformina presentaron menor mortalidad al año de seguimiento independientemente del resto de las variables (RR 0,814; IC 95% 0,712-0,930;  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con DM tipo 2 e IC aguda que recibieron metformina presentaron mejor pronóstico al año de seguimiento, por lo que consideramos que este fármaco debe continuar siendo un pilar fundamental en el tratamiento de estos pacientes.

© 2023 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Heart failure;  
Diabetes mellitus;  
Metformin;  
Prognostic;  
Registry

## Prognostic impact of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and acute heart failure: Combined analysis of the EAHFE and RICA registries

### Abstract

**Introduction:** Patients with diabetes mellitus (DM) and heart failure (HF) have a worse prognosis despite therapeutic advances in both diseases. Sodium-glucose co-transporter type 2 and GLP-1 receptor agonists have shown cardiovascular benefits and have been positioned as the first step in the treatment of DM in patients with HF or high cardiovascular risk. However, in the pivotal trials the majority of patients receives concomitant treatment with metformin. Randomized clinical trials have not yet been developed to assess the prognostic impact of metformin at the cardiovascular level. Our objective was to analyze whether patients with DM and acute HF who receive treatment with metformin at the time of discharge may have had a better prognosis at one year of follow-up.

**Methods:** Prospective cohort trial using the combined analysis of the 2 main Spanish HF registries: the Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments registry –EAHFE– and the National Registry of Patients with Heart Failure –RICA–.

**Results:** 33% (1453) of a total of 4403 patients with DM type 2 received treatment with metformin. This group presented significantly lower mortality after one year of treatment (22 vs. 32%; Log Rank test,  $p < 0.001$ ). In the adjusted analysis of mortality, patients receiving treatment with metformin had lower mortality at one year of follow-up regardless of the rest of the variables (RR 0.814; 95% CI: 0.712–0.930;  $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Patients with DM type 2 and acute HF who received metformin had a better prognosis after one year of follow-up, so we believe that this drug should continue to be a fundamental pillar in the treatment of these patients.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La prevalencia e incidencia de la insuficiencia cardiaca (IC) y la diabetes mellitus (DM) han aumentado de forma progresiva en la última década<sup>1,2</sup>. La DM tipo 2 se considera un factor independiente para el desarrollo de IC<sup>3</sup> y, a su vez, se asocia a un peor pronóstico en IC<sup>4,5</sup>. En los pacientes hospitalizados por IC, la DM se asocia con mayor estancia hospitalaria y tasa de reingreso<sup>6,7</sup>, así como con mayor comorbilidad asociada<sup>7,8</sup>. Sin embargo, el papel de la DM en la mortalidad hospitalaria y a largo plazo en pacientes con IC continúa siendo controvertido<sup>9,10</sup>. Los datos del Registro Nacional de Pacientes con Insuficiencia Cardiaca (RICA) revelan que los pacientes con DM tipo 2 presentan mayor tasa de reingresos por IC y mortalidad a largo plazo frente a los que no padecen esta enfermedad, si bien la mortalidad intrahospitalaria parece igualarse en ambos grupos<sup>4</sup>.

El tratamiento neurohormonal disponible en los últimos años ha mejorado el pronóstico de los pacientes con IC<sup>11</sup>, y 2 grupos de fármacos hipoglucemiantes, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) han demostrado beneficios a nivel cardiovascular tanto en pacientes con DM tipo 2 como en los que no la presentan<sup>12–27</sup>. La última guía europea de DM<sup>28</sup> recomienda estos fármacos como tratamiento de inicio en los pacientes de riesgo cardiovascular alto o muy alto y que no estén recibiendo todavía metformina.

La metformina es un fármaco clásico dentro del tratamiento de la DM tipo 2<sup>29,30</sup>. Por su evidencia en el descenso en las complicaciones macrovasculares<sup>31</sup>, las guías lo recomiendan como primera opción de tratamiento en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, su efecto en el pronóstico de los pacientes con IC todavía no ha sido investigado. El objetivo principal de este estudio fue analizar si los pacientes con DM e IC aguda que reciben tratamiento con metformina

en el momento del alta presentan mejor pronóstico al año de seguimiento.

## Material y métodos

### Diseño y fuente de los datos

Planteamos un estudio observacional de cohortes prospectivo en el que combinamos datos de pacientes incluidos en los 2 principales registros españoles de IC: el registro *Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments* (EAHFE) y el RICA. Se trata de un estudio de efectividad que pretende valorar en una población real el uso de la metformina y su impacto pronóstico al año de seguimiento.

El registro EAHFE es un estudio de cohorte multicéntrico, de carácter analítico no intervencionista con seguimiento prospectivo<sup>32-34</sup>, promovido por el Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Participan un total de 45 servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles, que han incorporado 18.370 pacientes diagnosticados de IC aguda entre 2007 y 2018, en 6 periodos de selección de 1-2 meses cada 2 o 3 años. Este registro no incluye ninguna intervención planificada ni modifica la atención recibida por el médico asistencial, la cual está basada en las guías de práctica clínica (GPC) y los protocolos de cada centro hospitalario.

El RICA es un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico<sup>35,36</sup> del Grupo de Trabajo Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular de la Sociedad Española de Medicina Interna. Participan 52 centros públicos y privados de España y está activo desde 2008. En él se incluyen pacientes únicos consecutivos, mayores de 50 años, con diagnóstico de IC al alta hospitalaria tras un episodio de descompensación de IC de nueva aparición, de acuerdo con la definición de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología vigentes<sup>37</sup>.

### Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes del RICA hasta el año 2018 y las poblaciones de EAHFE-5 (periodo de inclusión del 1 de enero al 29 de febrero de 2016, con participación de 30 SUH) y EAHFE-6 (periodo de inclusión del 1 de febrero al 31 de marzo de 2018, con participación de 34 SUH), en las cuales se recogieron datos relacionados con el tratamiento de la DM. Tras realizar los trámites pertinentes en cuanto a permisos de manejo de datos para ambos registros, se realizó una base de datos conjunta manteniendo todas las variables comunes y eliminando las no coincidentes, para favorecer el análisis unificado de ambas poblaciones de estudio. Dentro de este grupo poblacional seleccionamos como población a estudio los pacientes con DM tipo 2 (si constaba como diagnóstico previo, tomaban fármacos hipoglucemiantes o si su concentración de hemoglobina glucosilada al ingreso era > 6,5%).

### Variables

Se recogieron variables clínicas y de tratamiento que han sido definidas en otros artículos previos del RICA<sup>4</sup> y el

EAHFE<sup>38</sup>. Se realizó un seguimiento a 12 meses desde el alta hospitalaria del episodio índice de IC aguda, y se registró la mortalidad al año por cualquier causa mediante consulta de la historia clínica o contacto directo, y en caso necesario se verificó en el registro de la Seguridad Social, donde los pacientes fallecidos constan baja al día siguiente del deceso. Se excluyeron del estudio los pacientes que fallecieron en el hospital durante el episodio índice. Para calcular la variable de tiempo de seguimiento, se dispone de la fecha de finalización del estudio (correspondiente al año de seguimiento desde el episodio índice), la fecha de exitus o la fecha de pérdida de seguimiento en aquellos casos en que ocurrió la pérdida de seguimiento antes del año (fecha de censura para el estudio de supervivencia).

### Consideraciones éticas

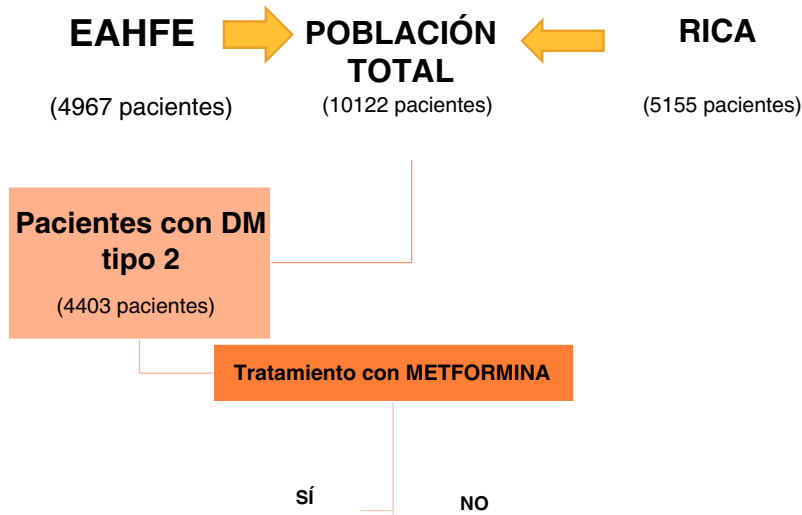
El protocolo del RICA fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (España) y el del registro EAHFE por el del Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, España). Los números de referencia para las fases 5 y 6 son 160/15 y 205/17, respectivamente. Los datos fueron introducidos en bases de datos anonimizadas y han sido manejados de acuerdo con el RD 1720/2007 que desarrolla la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>4,35,36</sup>. El estudio se llevó a cabo en estricto cumplimiento de los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Al tratarse de estudios observacionales de cohortes, ambos registros siguieron las pautas STROBE para este método.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas han sido expresadas como frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas continuas se muestran como media y desviación estándar tras realizar la prueba de análisis de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. El análisis comparativo bivalente se realizó mediante la prueba de ji cuadrado cuando eran 2 pruebas categóricas, y mediante ANOVA para la comparación de variables cuantitativas de más de 2 grupos. Para el análisis de mortalidad se realizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y el test de Log Rank. Se ha llevado a cabo un análisis multivariante de riesgos proporcionales de regresión de Cox por el método hacia atrás condicional para las variables que en el análisis univariante mostraban una relación significativamente estadística con la probabilidad de muerte. El riesgo asociado a fallecer por cualquier causa en los pacientes en tratamiento se expresó como riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) respecto a los pacientes que no recibían metformina. Se ha realizado un *forest plot* para valorar cómo se comporta la metformina en diferentes subpoblaciones de pacientes. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS® 26.0 (IBM, Chicago, IL, EE. UU.). La significación estadística se estableció como  $p < 0,05$  o si el IC 95% de la *hazard ratio* no incluía el valor 1.

### Resultados

Del total de 10.122 pacientes incluidos al aunar las bases de datos EAHFE y RICA, se incluyeron 4.403 pacientes con DM



**Figura 1** Diagrama de flujo de los pacientes. DM: diabetes mellitus; EAHFE: *Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments*; RICA: Registro Nacional de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

tipo 2, lo que supone el 43,5% del total. El análisis de subgrupos se realizó en función de si recibían o no tratamiento con metformina al alta del episodio índice de descompensación (fig. 1).

En la tabla 1 se describen las características del grupo de pacientes con DM tipo 2 y de ambos subgrupos. Los 1.453 pacientes que reciben tratamiento con metformina tras el alta hospitalaria representan un 33% del total de los pacientes con DM tipo 2. Estos pacientes son más jóvenes (77 versus 79 años;  $p < 0,001$ ) y presentan menor comorbilidad, siendo significativamente inferior la prevalencia de cardiopatía isquémica (29 versus 34%;  $p < 0,011$ ) y enfermedad renal crónica (24 versus 50%;  $p < 0,01$ ). Además, presentan mejor situación funcional, con menor porcentaje de clase funcional NYHA III-IV (35 versus 29%;  $p < 0,001$ ) y mayor puntuación en el índice de Barthel (84 versus 79;  $p < 0,01$ ). Los fármacos que reciben ambos grupos respecto al tratamiento de IC están expuestos en la tabla y respecto al tratamiento de DM, el grupo de metformina presenta con mayor frecuencia otros antidiabéticos orales asociados y menor porcentaje de insulinización (tabla 1).

En el seguimiento a 12 meses (fig. 2), se observa que el grupo de pacientes con metformina al alta presenta una mortalidad significativamente inferior (22 versus 32%; test de Log Rank,  $p < 0,001$ ).

Se realiza análisis univariante y multivariante respecto a la mortalidad al año de seguimiento (tabla 2). En el análisis ajustado, los pacientes que presentan mayor mortalidad al año de seguimiento tienen mayor edad (RR 1,025; IC 95% 1,018-1,033;  $p < 0,001$ ) y presentan con mayor frecuencia comorbilidad asociada, como cardiopatía isquémica (RR 1,155; IC 95% 1,020-1,307;  $p = 0,023$ ) o enfermedad renal crónica (RR 1,360; IC 95% 1,210-1,529;  $p < 0,001$ ), así como peor clase funcional (clase funcional NYHA III-IV) (RR 1,280; IC 95% 1,139-1,438;  $p < 0,001$ ). En este análisis el tratamiento con IECA (RR 0,839; IC 95% 0,736-0,956;  $p < 0,01$ ), ARA-II (RR 0,766; IC 95% 0,668-0,878;  $p < 0,001$ ), betabloqueantes (RR 0,822; IC 95% 0,731-0,925;  $p < 0,01$ ) y metformina son factores protectores.

Los resultados del forest plot se presentan en la figura 2. Como puede observarse, la metformina mantiene su efecto protector para la mortalidad en la mayoría de los subgrupos, excepto para los grupos de iSGLT2, sulfonilureas y antecedentes de hipertensión arterial.

Los pacientes que reciben tratamiento con metformina presentan menor mortalidad al año de seguimiento (RR 0,814; IC 95% 0,712-0,930;  $p < 0,01$ ) de forma significativa, independientemente del resto de las variables (fig. 3).

## Discusión

En primer lugar, llama la atención que se prescribió metformina al alta sólo en un tercio de los pacientes con DM, por debajo de lo esperable según las recomendaciones de las GPC. Los pacientes de los registros EAHFE y RICA son atendidos en SUH o en planta de hospitalización de medicina interna y tienen un perfil más geriátrico que la población incluida en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con mayor edad, fragilidad y comorbilidades. Esta diferencia de población es una posible explicación para la infraprescripción en nuestro estudio. Otros estudios poblacionales que también han reportado un porcentaje importante de infratilización de fármacos como la metformina, los arGLP-1 y los iSGLT2<sup>39</sup> la atribuyen al importante porcentaje de pacientes con edad avanzada de la población española, cuyas particularidades pueden limitar el uso de algunos fármacos.

Sin embargo, la infratilización de metformina también se podría explicar por adherencia a las GPC o por miedo a los efectos adversos (EA). Este fármaco está contraindicado cuando el filtrado glomerular es  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  y se recomienda suspenderlo en pacientes graves con riesgo de insuficiencia renal aguda o acidosis metabólica. El temor al desarrollo de EA, en particular de acidosis láctica, es la principal causa de la tendencia a retirar este fármaco en los pacientes hospitalizados de forma sistemática e independiente de la situación clínica del paciente, a pesar de que la evidencia científica a este respecto ha evolucionado en los últimos años. En el pasado, aunque algunos estudios ya evi-

**Tabla 1** Descripción de las características de los pacientes con DM tipo 2 y comparación de los pacientes con DM tipo 2 en función de si recibían o no tratamiento con metformina

	Total de pacientes con DM tipo 2 N = 4.403 n (%)	Pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con metformina		p
		No n = 2.950 n (%)	Sí n = 1.453 n (%)	
<b>Registro</b>				
EAHFE	2.019 (45,9)	1.408 (69,7)	611 (30,3)	< 0,001
RICA	2.384 (54,1)	1.542 (64,6)	842 (35,3)	
<b>Datos demográficos</b>				
Edad <sup>a</sup>	79,26 (8,99)	79,87 (8,88)	77,85 (9,17)	< 0,001
Sexo varón	2.087 (47,4)	1.395 (47,3)	692 (47,7)	0,825
Sexo femenino	2.314 (52,6)	1.554 (52,7)	760 (52,3)	
<b>Comorbilidades</b>				
HTA	4.034 (91,6)	2.710 (91,9)	1.324 (91,1)	0,403
Dislipidemia	2.776 (63)	1.825 (61,9)	951 (65,5)	0,02
Cardiopatía isquémica	1.425 (32,4)	1.003 (34)	422 (29)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	1.834 (41,7)	1.479 (50,1)	355 (24,4)	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	614 (13,9)	408 (13,8)	206 (14,2)	0,755
Fibrilación auricular	2.164 (49,1)	1.467 (49,7)	697 (48)	0,272
Arteriopatía	594 (13,5)	417 (14,1)	177 (12,2)	0,076
Valvulopatía	350 (20)	221 (14,3)	129 (15,3)	0,514
EPOC	1.015 (23,1)	691 (23,4)	324 (22,3)	0,411
Demencia	288 (6,5)	205 (6,9)	83 (5,7)	0,12
Neoplasia activa	548 (12,5)	378 (12,8)	170 (11,7)	0,294
Cirrosis	75 (1,7)	58 (2)	17 (1,2)	0,055
<b>Estado basal</b>				
Clase funcional medida con la escala NYHA				
Clase funcional NYHA				< 0,001
NYHA I	579 (13,2)	346 (11,7)	233 (16)	
NYHA II	2.355 (53,5)	1.557 (52,8)	798 (54,9)	
NYHA III	1.382 (31,4)	991 (33,6)	391 (26,9)	
NYHA IV	87 (2)	56 (1,9)	31 (2,1)	
NYHA III-IV	1.469 (33,4)	1.047 (35,5)	422 (29)	< 0,001
FEVI				
FEVI <sup>a</sup>	51,9 (14,7)			
Índice de Barthel				
Índice de Barthel <sup>a</sup>	81,29 (22,6)	79,61 (23,3)	84,84 (0,5)	< 0,001
<b>Tratamiento diurético</b>				
Diuréticos de asa	3.209 (72,9)	2.118 (71,8)	1.091 (75,1)	0,019
<b>Fármacos modificadores de la enfermedad</b>				
IECA	1.447 (32,9)	871 (29,5)	576 (39,7)	< 0,001
ARA-II	1.175 (26,7)	721 (24,4)	454 (31,3)	< 0,001
ARNI (sacubitrilo-valsartán)	68 (1,5)	42 (1,4)	26 (1,8)	0,353
Betabloqueantes	2.666 (60,6)	1.674 (56,8)	992 (68,3)	< 0,001
Antagonistas del receptor de aldosterona	855 (19,4)	566 (19,2)	289 (19,9)	0,572
Ivabradina	72 (1,6)	49 (1,7)	23 (1,6)	0,85
<b>Otros fármacos</b>				
Antagonistas del calcio	1.205 (27,4)	798 (27,1)	407 (28)	0,493
Digoxina	425 (9,7)	265 (9)	160 (11)	0,032
Amiodarona	138 (3,1)	92 (3,1)	46 (3,2)	0,93
Nitratos	833 (18,9)	587 (19,9)	246 (16,9)	0,019
Hidralazina	79 (1,8)	68 (2,3)	11 (0,8)	< 0,001
Antiagregantes	1.431 (32,5)	912 (30,9)	519 (35,7)	< 0,001
Dicumarínicos	1.218 (27,7)	792 (26,8)	425 (29,3)	0,082
ACOD	506 (11,5)	318 (10,8)	188 (12,9)	0,034
Estatinas	1.761 (40)	1.114 (37,8)	647 (44,6)	< 0,001

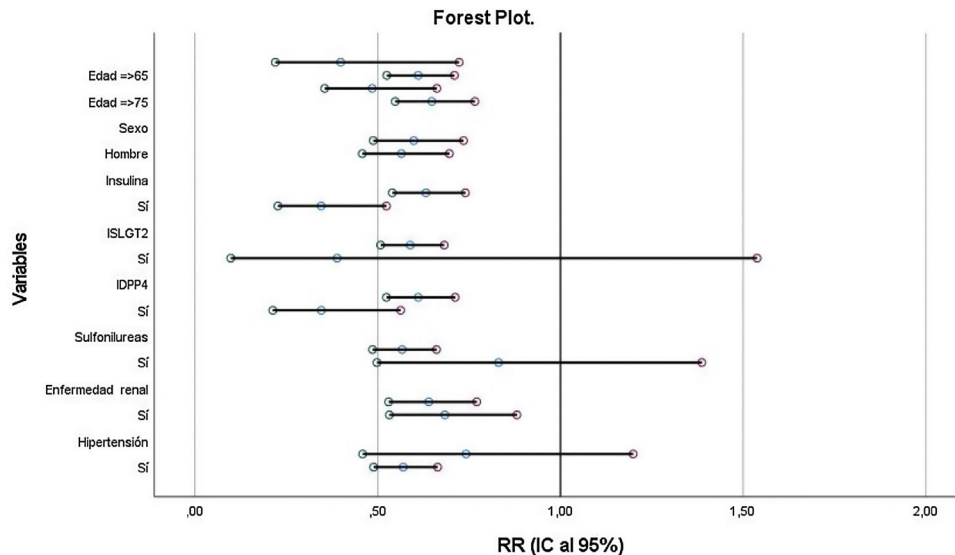


**Tabla 1** (continuación)

	Total de pacientes con DM tipo 2 N = 4.403 n (%)	Pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con metformina		p
		No n = 2.950 n (%)	Sí n = 1.453 n (%)	
<b>Tratamiento DM</b>				
<i>Otros ADO diferentes</i>	2.631 (59,8)	1.383 (46,9)	1.248 (86)	< 0,001
<i>Insulina</i>	729 (16,6)	526 (17,8)	203 (14)	<b>0,001</b>
<i>Sulfonilureas</i>	325 (7,4)	178 (6)	147 (10,1)	< 0,001
<i>Acarbosa</i>	27 (0,3)	19 (0,6)	8 (0,6)	0,711
<i>Meglitinidas</i>	263 (6)	170 (5,8)	93 (6,4)	0,395
<i>IDPP-4</i>	391 (8,9)	235 (8)	156 (10,8)	<b>0,002</b>
<i>arGLP-1</i>	21 (0,5)	14 (0,5)	7 (0,5)	0,972
<i>iSGLT2</i>	67 (1,5)	27 (0,9)	40 (2,8)	< 0,001
<b>Dispositivos</b>				
<i>Marcapasos</i>	317 (7,2)	320 (7,5)	97 (6,7)	0,354
<i>DAI</i>	59 (1,3)	37 (1,3)	22 (1,5)	0,476
<i>Resincronizador</i>	55 (1,3)	38 (1,3)	17 (1,2)	0,745
<b>Seguimiento</b>				
<i>Mortalidad</i>	1.282 (29,1)	962 (32,6)	320 (22)	< 0,001
<i>Tiempo de seguimiento<sup>a</sup></i>	367 (288,8)	357 (286,9)	388 (294,9)	<b>0,01</b>

ACOD: anticoagulante de acción directa; ADO: antidiabéticos orales; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina ii; arGLP-1: agonistas del receptor de GLP-1; ARNI: inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina; DAI: desfibrilador automático implantable; DM: diabetes mellitus; EAHFE: *Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NYHA: *New York Heart Association*; RICA: Registro Nacional de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

<sup>a</sup> Variables cuantitativas, expresadas como media (desviación estándar).  
En negrita, datos estadísticamente significativos.



**Figura 2** Relación de metformina en diferentes subpoblaciones de pacientes. IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

denciaban que esta asociación podía ser casual<sup>40</sup>, el uso de metformina en pacientes con IC descompensada o avanzada (NYHA III-IV) no estaba recomendado en las GPC. Posteriormente se ha demostrado en registros o estudios observacio-

nales que el riesgo de esta complicación es independiente de la toma de metformina<sup>41,42</sup>. En la última GPC de DM<sup>28</sup> se establece que la metformina es segura en todas las fases de IC con función renal conservada o moderadamente reducida

**Tabla 2** Análisis univariante y multivariante análisis de regresión de Cox para mortalidad al año

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Metformina	0,811 (0,704-0,934)	< 0,001	0,814 (0,712-0,930)	< 0,01
Edad	1,025 (1,018-1,033)	< 0,001	1,026 (1,018-1,033)	< 0,001
Dislipidemia	0,949 (0,840-1,073)	0,404		NS
Cardiopatía isquémica	1,172 (1,029-1,334)	0,017	1,155 (1,020-1,307)	0,023
Enfermedad renal crónica	1,372 (1,219-1,545)	< 0,001	1,360 (1,210-1,529)	< 0,001
Clase funcional NYHA III-IV	1,267 (1,127-1,424)	< 0,001	1,280 (1,139-1,438)	< 0,001
Índice de Barthel	0,988 (0,986-0,990)	< 0,001	0,988 (0,986-0,990)	< 0,001
Diuréticos de asa	1,218 (1,066-1,391)	0,005	1,231 (1,081-1,403)	< 0,01
IECA	0,832 (0,729-0,950)	0,007	0,839 (0,736-0,956)	< 0,01
ARA-II	0,761 (0,662-0,875)	< 0,001	0,766 (0,668-0,878)	< 0,001
Betabloqueantes	0,824 (0,731-0,929)	0,002	0,822 (0,731-0,925)	< 0,01
Digoxina	1,146 (0,962-1,365)	0,126		NS
Nitratos	1,172 (1,017-1,350)	0,028	1,183 (1,030-1,358)	< 0,05
Hidralazina	0,943 (0,633-1,406)	0,774		NS
Antiagregantes	1,039 (0,913-1,183)	0,558		NS
Anticoagulantes directos	0,909 (0,753-1,097)	0,321		NS
Estatinas	0,917 (0,807-1,043)	0,186		NS
ADO	1,048 (0,918-1,196)	0,487		NS
Insulina	1,066 (0,908-1,251)	0,443		NS
Sulfonilureas	0,802 (0,634-1,016)	0,067		NS
DPP4-i	1,036 (0,852-1,260)	0,724		NS
iSGLT2	0,718 (0,384-1,333)	0,300		NS

ADO: antidiabéticos orales; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina ii; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NS: no significativo; NYHA: *New York Heart Association*; RR: riesgo relativo. En negrita, datos estadísticamente significativos.

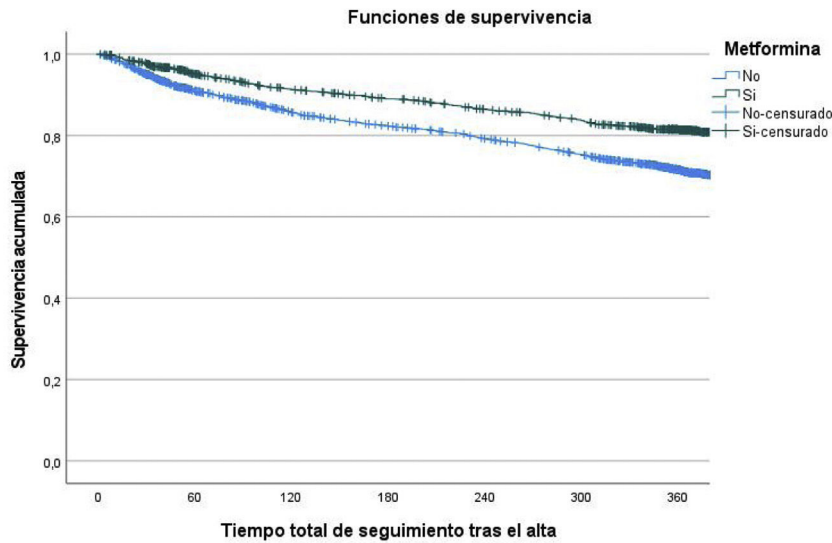
(filtrado glomerular > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), y tiene menor riesgo de mortalidad o ingreso por IC comparada con insulina y sulfonilureas. En dicho documento también se rechaza el riesgo de acidosis láctica en relación con este fármaco<sup>41,43,44</sup>.

Como hemos introducido previamente, la metformina demostró reducir las complicaciones cardiovasculares en DM, disminuyendo en un 30% la mortalidad total y de causa cardiovascular, en un 39% el infarto agudo de miocardio y en un 41% el accidente cerebrovascular en los primeros 10 años del diagnóstico<sup>31</sup>. Sin embargo, hasta ahora no se han desarrollado ECA para evaluar el efecto de la metformina a nivel cardiovascular. Tras los estudios pivotaes de los arGLP-1 y los iSGLT2, estos fármacos se sitúan ya en las guías de DM<sup>28</sup> como los fármacos de elección en los pacientes con DM y muy alto riesgo cardiovascular, recomendándolos incluso de inicio en algunos casos. No obstante, cuando se realizaron estos ECA la mayoría recibía tratamiento concomitante con metformina y se evaluaron sus efectos sumados a los de este fármaco. El ECA DANish con el subestudio Met-HeFT está diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la metformina en pacientes con IC crónica; actualmente se encuentra en fase 4 y aportará por primera vez datos sobre el riesgo de acidosis láctica en un ECA<sup>45</sup>. En espera de su publicación, la evidencia científica disponible en el momento actual ha permitido que tanto las GPC de IC<sup>11</sup> como de DM<sup>28</sup> recomienden el uso de la metformina en este perfil de pacientes. Los resultados de nuestro estudio refuerzan esta recomendación, ya que los pacientes con DM tipo 2 e IC en tratamiento

con metformina presentaron menor mortalidad al año de seguimiento, independientemente del resto de los factores. Por tanto, consideramos que la prescripción de este fármaco en este grupo de pacientes debe continuar siendo un pilar fundamental en el tratamiento y evitar su infraprescripción por miedo a potenciales EA.

En segundo lugar, hay que señalar que en nuestro estudio el porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos del grupo arGLP-1 e iSGLT-2 es muy reducido, debido a que la inclusión de pacientes finalizó en 2018, antes de la generalización de su uso en este perfil de pacientes. Aunque el grupo de pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con metformina de nuestro estudio tenía un mayor porcentaje de asociación con iSGLT-2 que el grupo sin metformina, estos suponen 40 del total de 1.453 pacientes con DM en tratamiento con metformina, por lo que no consideramos que nuestros resultados se hayan visto sesgados por la influencia de este grupo farmacológico. Consideramos que será interesante realizar este análisis de nuevo con las cohortes EAHFE y RICA posteriores a 2018, en las que presumiblemente el porcentaje de pacientes tratados con estos grupos terapéuticos será mayor.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un análisis retrospectivo, los resultados son correlaciones y no implican causalidad, lo que nos permite únicamente formular hipótesis. En segundo lugar, puede existir un sesgo de selección al proceder los pacientes de centros adheridos voluntariamente y por ser el periodo de estudio muy amplio. La tercera limitación está relacionada



Tiempos	0	60	120	180	240	300	360
<b>No Metformina</b>							
-Nº en intervalo	2950	2512	2290	2178	2076	1959	1637
-Fallecidos	257	144	89	83	101	92	196
-Perdidos	181	78	23	19	165	230	1441
<b>Sí Metformina</b>							
-Nº en intervalo	1453	1276	1194	1143	1095	1051	886
-Fallecidos	68	50	31	32	33	29	77
-Perdidos	109	32	20	16	11	136	809

**Figura 3** Diferencias en mortalidad al año por cualquier causa en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca que reciben prescripción de metformina al alta, frente a los que no reciben tratamiento con este fármaco.

con la gran variabilidad, tanto estructural como de gestión, de los centros participantes; en este sentido, es conocida la considerable heterogeneidad de las estrategias de control y seguimiento de la IC en España<sup>46,47</sup>. En cuarto lugar, el diagnóstico de los pacientes se estableció por criterio clínico, y aunque en la mayoría de los casos se confirmó con péptidos natriuréticos o ecocardiografía, todavía existe la posibilidad de un error diagnóstico. En quinto lugar, la asignación de los pacientes a los grupos con y sin tratamiento con metformina se hizo con base en la prescripción en el momento del alta, pero este aspecto no se monitorizó durante el seguimiento, por lo que puede haber pacientes que hubiesen cambiado de grupo. No obstante, dada la experiencia que se tiene con este fármaco, creemos que el porcentaje de pacientes que pudieran haber cambiado de grupo ha sido bajo. Sexta, aunque en los modelos ajustados se tuvo en cuenta el grado de dependencia del paciente (medido a través del índice de Barthel), no se ha tenido en cuenta la fragilidad, y este es un aspecto con un importante impacto en los pacientes mayores y específicamente en los afectados de IC<sup>48,49</sup>. Por último, se trata de un análisis en el cual no se ha realizado estimación del tamaño muestral, por lo que es posible que se haya incurrido en error estadístico de tipo beta en algunas de las estimaciones. Sin embargo, dado que nuestros resultados se basan en la información obtenida de los 2 principales registros multicéntricos de pacientes con IC de

España, consideramos que son representativos y potencialmente extrapolables al conjunto de la población española.

Como conclusión, en nuestro estudio, los pacientes con DM e IC que reciben tratamiento con metformina presentan menor mortalidad al año de seguimiento. Por tanto, consideramos que la prescripción de este fármaco en este perfil de pacientes debe continuar siendo un pilar fundamental en el tratamiento y evitar su infraprescripción por miedo a potenciales EA.

### Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:293–301.



2. Formiga F, Camafort M, Carrasco Sánchez FJ. Insuficiencia cardiaca y diabetes: la confrontación de dos grandes epidemias del siglo XXI. *Rev Clin Esp.* 2020;220:135–8.
3. Perez-Belmonte L, Lara-Rojas C, Lopez-Carmona M, Guijarro-Merino R, Bernal-Lopez M, Gomez-Huelgas R. National trends in heart failure hospitalization rates in patients with diabetes mellitus: 1997-2010. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:408–10.
4. Carrasco-Sánchez FJ, Páez-Rubio MI, Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Conde-Martel A, Epelde F, et al. Changes over time in the association between type 2 diabetes and post-discharge outcomes in decompensated chronic heart failure patients: Findings from the RICA Registry. *Rev Clin Esp (Eng Ed.)*. 2022;222:63–72.
5. Win TT, Davis HT, Laskey WK. Mortality among patients hospitalized with heart failure and diabetes mellitus: Results from the National Inpatient Sample 2000-2010. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e003023.
6. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, et al. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: Findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:194–202.
7. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Young JB, Chiswell K, Clare R, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: A report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2007;154:647–54.
8. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure - An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008;29:1377–85.
9. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, Ikonomidis I, Bistola V, Nikolaou M, et al. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol.* 2012;157:108–13.
10. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: Results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:54–65.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–726.
12. 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.
13. 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.
14. Marso SP, Daniels G, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann J, Nauck M, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.
16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–51.
17. Green JB, Hernandez AF, Agostino RBD, Granger CB, Janmohamed S, Jones NP, et al. Harmony Outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus - Rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2018;203:30–8.
18. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–30.
19. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - State-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
20. 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.
21. 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.
22. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:1425–35.
23. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod M, Martinez F, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
24. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–24.
25. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–61.
26. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089–98.
27. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: Efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context.* 2015;4:212283.
28. 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;41:255–323.
29. Mata Cases M. Tratamiento combinado de la diabetes mellitus tipo 2. *FMC.* 2008;15:159–70.
30. Mata Cases M. [Metformin and type-2 diabetes mellitus] Spanish. *Aten Primaria.* 2008;40:147–53.
31. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854–65.
32. Miró Ò, Gil V, Müller C, Mebazaa A, Bueno H, Martín-Sánchez FJ, et al. How does a clinical trial fit into the real world? The RELAX-AHF study population into the EAHFE registry. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:850–60.
33. Lozano MB, Miró Ò, Llorens P, Travería L, Miguel J, Monzó P, et al. Características clínicas, asistenciales y evolutivas de la insuficiencia cardiaca aguda en el clima subtropical: resultados del estudio CANAR-ICA. *Emergencias.* 2021;33:413–20.
34. Díez MPL, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Gil V, Jacob J, Herrero P, et al. Emergency department observation of patients with acute heart failure prior to hospital admission: Impact on short-term prognosis. *Emergencias.* 2022;34:345–51.
35. Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al. Paradoja de la obesidad en la insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro RICA. *Med Clin (Barc).* 2011;137:671–7.
36. Trullàs JC, Pérez-Calvo JI, Conde-Martel A, Llàcer Iborra P, Suárez Pedreira I, Ormaechea G, et al. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada: resultados del Registro RICA. *Med Clin (Barc).* 2021;157:1–9.
37. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of

- acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): Developed with the special contribution. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–200.
38. Llorens P, Javaloyes P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero-Puente P, Gil V, et al. Time trends in characteristics, clinical course, and outcomes of 13,791 patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:897–913.
  39. Ena J, Carretero-Gómez J, Zapatero-Gaviria A, Sánchez FJC. Uso de terapia antihiper glucemiante con beneficio cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 que requieren hospitalización: un estudio transversal. *Rev Clin Esp.* 2021;221:517–28.
  40. Stackpole P. Metformin and lactic acidosis: Guilt by association? *Diabetes Care.* 1998;21:1587–8.
  41. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: An observational study. *Circulation.* 2005;111:583–90.
  42. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Rinaldi L, Coviello F, et al. Effects of metformin in heart failure: From pathophysiological rationale to clinical evidence. *Biomolecules.* 2021;11:1834.
  43. Eurich D, Majumdar S, McAllister F, Tsuyuki R, Johnson J. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005;28:2585.
  44. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6:395–402.
  45. Wiggers H, Køber L, Gislason G, Schou M, Poulsen MK, Vraa S, et al. The DANish randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with chronic HEART failure (DANHEART): A 2 × 2 factorial trial of hydralazine-isosorbide dinitrate in patients with chronic heart failure (H-HeFT) and metformin in patients with chronic heart failure and diabetes or prediabetes (Met-HeFT). *Am Heart J.* 2021;231:137–2146.
  46. Miró Ó, Sánchez C, Gil V, Repullo D, García-Lamberechts EJ, del Castillo JG, et al. Organización y práctica clínica actual en los servicios de urgencias españoles en la atención a los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. *Emergencias.* 2022;34:85–94.
  47. Hernández ML, Sanchis J. La organización asistencial de la insuficiencia cardíaca descompensada en España: ¿dónde estamos? *Emergencias.* 2022;34:81–2.
  48. Martín-Sánchez FJ, Parra Esquivel P, Llopis García G, González del Castillo J, Rodríguez Adrada E, Espinosa B, et al. Resultados a 30 días en los pacientes mayores frágiles con insuficiencia cardíaca aguda dados de alta desde urgencias o sus unidades vinculadas que cumplen los criterios de alto riesgo del estudio DEED FRAIL-AHF. *Emergencias.* 2021;33:165–73.
  49. Puig-Campmany M, Ris-Romeu J. El anciano frágil en urgencias: principales retos. *Emergencias.* 2022;34:415–7.