

PRIMER CONSENSO COSTARRICENSE PARA EL MANEJO INTEGRAL DE LA DIABETES MELLITUS – Junio, 2022

Avalado por: Asociación Costarricense de Cardiología
Asociación de Especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria
Asociación Costarricense de Endocrinología

Asociación Costarricense de Nefrología
Asociación Costarricense de Geriátras y Gerontólogos

MÓDULO 4 Enfermedad coronaria, ICC y arritmias en el paciente diabético

D. Quesada Chaves¹, F. Coto Yglesias², M. González Volio³, D. Herrera Martínez⁴, H. K. Herrera Peraza⁵, J. G. Jiménez Montero⁶, L. Obando Vega⁷, F. J. Ortiz Vargas⁸, A. Ulate Retana⁹, F. Ruíz Salazar¹⁰, D.C. Spencer Meléndez¹¹, M.D. Zúñiga Kondrashova¹², R. Zúñiga Solano¹³

1. Jefe Cardiología Hospital San Vicente de Paul Heredia Costa Rica. FACC FESC
2. Médico Asistente Especialista, Servicio de Geriátria. Hospital Nacional de Geriátria y Gerontología. CCSS, San José, Costa Rica. Profesor Asociado Postgrado Geriátria y Gerontología, Universidad de Costa Rica.
3. Médico Endocrinólogo, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica
4. Médico especialista en Geriátria y Gerontología, CCSS Clínica Clorito Picado, Coordinador de Clínica de Sarcopenia y Clínica de memoria de CCP, Profesor de pre grado de Universidad De Ciencias Médicas de Costa Rica
5. Médico especialista en Geriátria y Gerontología, CAIS de Puriscal. CCSS
6. Profesor de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Dept Endocrinología Hospital CIMA, San José, Costa Rica
7. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Los Chiles Costa Rica
8. Especialista en Medicina Familiar, Msc. Administración de Servicios de Salud. Servicio de Hospitalización y Atención de Enfermedades Crónicas Caja Costarricense de Seguro Social, CAIS Siquirres. Directivo de la Asociación Costarricense de Medicina Familiar
9. Médico Cardiólogo, Hospital México. Profesor de posgrado de cardiología de la Universidad de Costa Rica. Profesor de grado de medicina de la Universidad de Costa Rica.
10. Coordinador nacional del Posgrado de Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, miembro de la Junta Directiva de la Asociación Costarricense de Endocrinología, miembro del Servicio de Endocrinología del Hospital México, Costa Rica.
11. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Área de Salud Valle la Estrella CCSS, Limón, Costa Rica.
12. Médico Nefrólogo, Hospital San Rafael de Alajuela, CCSS
13. Geriatra, Clínica Marcial Fallas Díaz, Desamparados, Costa Rica.

Recibido 01-VI-2022. Aceptado 24-VI-2022

TABLA DE CONTENIDO

1. Diabetes y enfermedad arterial coronaria.....	88
1.1 Tratamiento farmacológico de diabetes mellitus con enfermedad cardiovascular.....	88
1.1.1 Hipoglucemiantes establecidos.....	88
1.1.1.1 Metformina.....	88
1.1.1.2 Sulfonilureas y meglitinidas.....	88
1.1.1.3 Inhibidor de la alfa-glucosidasa.....	89
1.1.1.4 Tiazolidinedionas.....	89
1.1.1.5 Insulina.....	89
1.1.2 Hipoglucemiantes orales más recientes.....	89
1.1.2.1 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.....	89
1.1.2.2 Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón.....	89
1.1.2.3 Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa.....	90
1.1.2.4 Implicaciones de los fármacos recientemente aprobados con beneficio cardiovasculares.....	90
2. Insuficiencia cardíaca y diabetes.....	91
2.1 Mecanismos de disfunción ventricular izquierda en diabetes mellitus.....	92
2.2 Fenotipos de disfunción ventricular izquierda en diabetes mellitus.....	92
2.3 Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la diabetes mellitus.....	92
2.3.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibidores de neprilisina.....	93

2.3.2	Betabloqueantes.....	93
2.3.3	Ivabradina.....	93
2.3.4	Digoxina.....	93
2.3.5	Diuréticos.....	94
2.3.6	Cirugía y terapia con dispositivos.....	94
	Recomendaciones para tratamiento de IC en pacientes diabéticos.....	94
2.4	Efecto de los agentes hipoglucemiantes orales sobre la insuficiencia cardíaca.....	94
2.4.1	Metformina.....	94
2.4.2	Sulfonilureas.....	94
2.4.3	Tiazolidinedionas.....	94
2.4.4	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.....	94
2.4.5	Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón.....	95
2.4.6	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.....	95
	Recomendaciones para tratamiento de DM en pacientes con IC.....	97
2.5	Implicaciones pronósticas de la diabetes mellitus en la IC.....	97
3.	Revascularización.....	97
3.1	Intervención coronaria percutánea versus cirugía de revascularización coronaria con injerto.....	97
3.1.1	Farmacoterapia complementaria.....	97
4.	Arritmias: fibrilación auricular, arritmias ventriculares, y muerte súbita.....	98
4.1	Fibrilación auricular.....	98
4.1.2	Diabetes y riesgo de ACV en la fibrilación auricular.....	98
4.2	Latidos ventriculares prematuros y taquicardia ventricular paroxística.....	98
4.3	Arritmias ventriculares sostenidas.....	98
	Recomendaciones para tratamiento de arritmias en pacientes con DM.....	98
4.4	Muerte súbita cardíaca en diabetes.....	99
Anexo 1	99
Consejos para el paciente con IC	99
REFERENCIAS	99

Tabla 1
Abreviaturas

Abreviatura	Significado
ACON	Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K
ACOD	Anticoagulantes orales directos
ACV	Accidente cerebro vascular
ARA II	Receptores de la angiotensina II
AR GLP-1	Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1
ARM	Antagonistas del receptor de mineralocorticoides
ARNI	Receptor dual de angiotensina e inhibición de neprilisina
ECVAS	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
AVK	Antagonistas de la vitamina k
CABG	Cirugía de revascularización coronaria con injerto
CV	Cardio Vascular
CVOT	Ensayo de resultados cardiovasculares
DAI	Desfibrilador automático implantable
DCI	Desfibrilador cardioversor implantable
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4
EAC	Enfermedad Arterial Coronaria
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica

Abreviatura	Significado
FA	Fibrilación auricular
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FPG	Glucosa plasmática en ayunas
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GP	Glucosa plasmática
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HIC	Hospitalización por insuficiencia cardíaca
HR	Razón de riesgo
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia cardíaca
IC-FEm	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio
IC-FEp	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
IC-FEr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ICP	Intervención coronaria percutánea.
iECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IFG	Deterioro de la glucosa en ayunas
IGT	Deterioro de la tolerancia a la glucosa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LEAD	Enfermedad arterial de extremidades inferiores
MACE	Eventos adversos CV mayores
PAS	Presión arterial sistólica
PTGO	Prueba de tolerancia a la glucosa oral
SCA	Síndrome coronario agudo



Abreviatura	Significado
SCC	Síndromes coronarios crónicos
SGLT-2	Cotransportador de sodio- glucosa tipo 2
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
TRC	Terapia de resincronización cardíaca
TRC-D	TRC con un desfibrilador implantable
TV	Taquicardia ventricular
TZD	Tiazolidinediona
VI	Ventrículo izquierdo

1. DIABETES Y ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Tanto la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) como la pre-diabetes mellitus son comunes en individuos con síndrome coronario agudo (SCA) y síndromes coronarios crónicos (SCC), y se asocian con un mal pronóstico. Por lo tanto, el estado glicémico se debe evaluar sistemáticamente en todos los pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria (EAC). Si el control glicémico intensivo se inicia de forma temprana, puede tener efectos CV más favorables en el curso de la diabetes mellitus (DM).¹

Asimismo, se indica la prevención secundaria intensiva en pacientes con DM y EAC. En ese contexto, los fármacos antiplaquetarios son la piedra angular de la prevención secundaria cardiovascular (CV). El tratamiento antitrombótico para la revascularización no difiere según el estado de la DM.

La reducción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) sigue siendo el foco del tratamiento para la dislipidemia diabética, especialmente en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV). En estos pacientes, se recomienda una terapia con estatinas de mayor intensidad o metas de colesterol LDL más bajas.²

Por su parte, la cirugía de revascularización coronaria con injerto (Derivación aortocoronaria con injerto CABG por sus siglas en inglés) en pacientes con DM y EAC de múltiples vasos, con anatomía coronaria adecuada para la revascularización y baja mortalidad quirúrgica estimada, es superior a la intervención coronaria percutánea (ICP).³

1.1 Tratamiento farmacológico de diabetes mellitus con enfermedad cardiovascular

Aproximadamente entre el 20-30 % de los pacientes con EAC tienen DM conocida y en cuanto al resto, al realizarles una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), hasta el 70 % se diagnostican con DM o intolerancia a la glucosa (IG).⁴⁻⁶ Por tal razón, es necesario evaluar el estado glicémico a aquellos pacientes con EAC que no tienen alteraciones de la glucosa conocidas.

Todas las guías de DM recomiendan un control glucémico precoz, eficaz y sostenido para mitigar los riesgos de hiperglucemia, ya que retrasa el inicio, reduce la progresión y en algunas circunstancias, puede revertir parcialmente los marcadores de complicaciones microvasculares en pacientes

con DM. Lograr esto sin detrimento y con beneficio para el sistema CV es un desafío importante, particularmente cuando se seleccionan terapias hipoglucemiantes adecuadas para el individuo.¹

1.1.1 Hipoglucemiantes establecidos

1.1.1.1 Metformina.

En el metaanálisis realizado por Griffin y colaboradores, se plantearon dudas sobre la eficacia de la metformina para reducir el riesgo CV, debido principalmente a la ausencia de pruebas.⁷

Las clases más nuevas de terapias antidiabéticas han demostrado mejoras significativas en los resultados CV en ensayos aleatorizados recientes. Sin embargo, una gran cantidad de datos de observación, así como tres ensayos de resultados aleatorios (en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticados y en etapa avanzada tratados con insulina) respaldan la protección CV clínica con metformina.

Igualmente, la metformina se puede combinar con cualquier otro agente antidiabético y la evidencia inicial sugiere que el cotratamiento con metformina puede mejorar el impacto de las nuevas terapias basadas en incretinas en los resultados CV. Por tal razón, la metformina permanece en una buena posición para respaldar las mejoras en los resultados CV, desde el diagnóstico y durante el curso de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).⁸

El beneficio CV de la metformina frente a la población de control en el Grupo de Estudio Prospectivo de Diabetes (UKPDS por sus siglas en inglés) no surgió hasta después de varios años de tratamiento. En el estudio UKPDS, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron terapia intensiva de glucosa tuvieron un riesgo menor de complicaciones microvasculares que los que recibieron terapia dietética convencional. Durante los diez años de seguimiento posterior al ensayo, se pudo observar una continua reducción del riesgo microvascular y reducciones del riesgo emergente de infarto de miocardio, así como muerte por cualquier causa, a pesar de una pérdida temprana de las diferencias glucémicas (UKPDS 80; número de ensayos controlados actuales, ISRCTN75451837).⁹

1.1.1.2 Sulfonilureas y meglitinidas.

Como se comentó en el módulo 3, las sulfonilureas no específicas de larga acción, gliburida y glimepirida, no presentan mayor incremento en riesgo de eventos CV comparadas con las sulfonilureas específicas de acción corta, como gliclazida, glipizida y tolbutamida.¹⁰

Además, en un metaanálisis de 115 ensayos de al menos 6 meses de duración, la comparación de sulfonilureas con clases específicas de agentes hipoglucemiantes, como los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), no mostró

diferencias en la incidencia de eventos CV, aunque sí aumentó la mortalidad (OR 1.22 [IC 95 % 1.01-1.49]).¹¹

Asimismo, en el estudio NAVIGATOR sobre diabetes y eventos CV, se comparó nateglinida vs. valsartán a lo largo de cinco años y se evaluó la IG y ECV, o riesgo CV alto. Luego, se mostró que la nateglinida no redujo los eventos CV importantes.¹²

1.1.1.3 Inhibidor de la alfa-glucosidasa

Durante el gran estudio prospectivo de cinco años de evaluación CV con acarbosa, esta no alteró los eventos adversos CV mayores (MACE por sus siglas en inglés) en pacientes con IG y ECV.¹³

1.1.1.4 Tiazolidinedionas

En el estudio clínico PROSPECTIVE, la pioglitazona redujo la combinación de mortalidad por todas las causas, IM no fatal y ACV en pacientes con DMT2 que tienen alto riesgo de eventos cardiovasculares.¹⁴ También redujo el riesgo de IM posterior y accidente cerebrovascular recurrente en un 16 % y 47 %, respectivamente,^{15,16} con una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) recurrente en pacientes sin DM.¹⁷ Con pioglitazona, se observó de forma significativamente mayor la aparición de insuficiencia cardíaca (IC) que con placebo, pero sin aumento de la mortalidad.¹⁸

Igualmente, la pioglitazona, durante una mediana de seguimiento de 4.8 años, en el estudio IRIS (de sujetos resistentes a la insulina sin DM) redujo el criterio de valoración combinado de accidente cerebrovascular recurrente e infarto de miocardio en un 24 % frente a placebo.¹⁷

1.1.1.5 Insulina

Luego de una mediana de seguimiento de 6.2 años, en el estudio ORIGIN que incluyó personas con una media de 63,5 años y con un elevado riesgo de ECV, como deterioro de la glucosa en ayunas (IFG), deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT- o DM) y quienes de forma aleatoria recibieron atención estándar o insulina glargina de acción prolongada (con un nivel de glucosa plasmática en ayunas (FPG) de 5.3 mmol/L (<95 mg/dL)], las tasas de resultados CV mostraron similitud en ambos grupos.¹⁹

1.1.2 Hipoglucemiantes orales más recientes

Ver más información en capítulo 2.

1.1.2.1 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Estos medicamentos se caracterizan por una eficacia metabólica razonable (reducción media de Hemoglobina glicosilada -HbA1c- de 0.7%) y un perfil de seguridad bastante positivo, con un riesgo muy reducido de hipoglucemias. Además, se pueden administrar en monoterapia o

combinados con otros hipoglucemiantes (incluyendo insulinas) con la excepción de los Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1). Actualmente, se suelen utilizar como tercer o cuarto escalón de tratamiento y no modifican sustancialmente el peso.²⁰

Hasta la fecha, se han informado de cinco grandes estudios prospectivos en poblaciones de DMT2 con diferente riesgo CV, los cuales evaluaron los efectos CV de los inhibidores de DPP-4: saxagliptina en el estudio SAVOR-TIMI 53;²¹ alogliptina en el estudio EXAMINE;²² sitagliptina en el estudio TECOS²³ y linagliptina en los estudios CARMELINA²⁴ y CAROLINA²⁵. Ninguno de los inhibidores de DPP-4 se asoció con beneficios CV significativos en las poblaciones de sus ensayos, los cuales incluían pacientes con una larga historia de DM y ECV, o factores de riesgo de ECV. Asimismo, la inhibición de DPP-4 con saxagliptina no aumentó ni disminuyó la tasa de eventos isquémicos, aunque sí aumentó la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC).²¹

1.1.2.2 Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón.

Varios estudios aleatorizados a gran escala han examinado los efectos de los AR-GLP-1 sobre los eventos CV en pacientes con DM y alto riesgo CV. En el estudio ELIXA, lixisenatida no afectó significativamente los tres puntos MACE más hospitalización por angina inestable, en pacientes con DM post-SCA.²⁶ En el estudio EXSCEL de una población con DM en la que el 73 % había experimentado un evento CV previo, exenatida mostró una reducción numérica, pero no significativa del 14 % del MACE primario de tres puntos.²⁷ El análisis por intención de tratar reveló una reducción significativa en la muerte por todas las causas por exenatida del 14%; sin embargo, en el subgrupo con ECV conocida, los tratados con exenatida demostraron una reducción del riesgo relativo del 10 % para MACE.¹

Por el contrario, en el estudio LEADER después de un seguimiento a 3.1 años, liraglutida redujo significativamente el criterio de valoración primario compuesto por muerte CV, IM no mortal o ACV no mortal en un 13 %. Además, la liraglutida redujo significativamente la muerte CV y la muerte total en un 22 % y 15 % respectivamente y produjo reducción numérica no significativa de infarto de miocardio (IM) no fatal y ACV no fatal.²⁸

Aunque no se han establecido los mecanismos a través de los cuales algunos de estos AR-GLP-1 redujeron los resultados CV, sus vidas medias prolongadas pueden estar contribuyendo a sus beneficios CV. Además, los AR-GLP-1 mejoran varios parámetros CV, incluida una pequeña reducción de la presión arterial sistólica (PAS) y la pérdida de peso, y tienen efectos vasculares y cardíacos directos que pueden contribuir a los resultados.²⁹ Además, la divergencia gradual de las curvas de eventos en los estudios sugiere que el beneficio CV está mediado por una reducción de los eventos relacionados con la aterosclerosis.



En los pacientes del estudio a largo plazo SUSTAIN-6³⁰, se observó que la semaglutida redujo significativamente el MACE de 3 puntos en un 26 % (reducción significativa del 39 % de ACV no mortales), reducción no significativa de IM no mortal y del criterio de valoración secundario de nefropatía nueva o que empeoraba. En el estudio HARMONY OUTCOMES albiglutide, también redujo significativamente el IM (25 %)³¹.

La dulaglutida no solo reduce los niveles de glucosa, sino que también reduce el peso corporal y la presión arterial sistólica. Un reciente gran ensayo de resultados cardiovasculares (CVOT por sus siglas en inglés) con dulaglutida ha demostrado que este medicamento reduce MACE en pacientes con diabetes tipo 2 con o sin antecedentes de un Evento CV. Además, la dulaglutida redujo los resultados renales adversos, incluida la pérdida de la función renal. Asimismo, la dulaglutida subcutánea semanal redujo la carga total de eventos CV o fatales en personas con diabetes tipo 2 con riesgo CV moderado.³²

1.1.2.3 Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa

Se ha demostrado con base en los estudios de seguridad CV de nuevos medicamentos antidiabéticos, que es factible la reducción de desenlaces renales adversos, muerte CV, complicaciones CV y hospitalizaciones por IC, con algunas de estas moléculas³³; en particular con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) y AR-GLP-1.

Por tal razón son los grupos de antidiabéticos que actualmente se recomiendan con mayor frecuencia en diabéticos tipo 2 con ECV establecida, así como en los que tienen riesgo CV alto o muy alto. Sin embargo, el pilar del tratamiento del riesgo cardiometabólico en los pacientes con diabetes continúan siendo los cambios terapéuticos en el estilo de vida. Tanto la Empagliflozina como la canagliflozina y la dapagliflozina han demostrado que reducen los eventos CV en pacientes con DM y ECV, o en aquellos que tienen un riesgo CV muy alto.³⁴

Los resultados del estudio EMPA-REG mostraron que la empagliflozina redujo significativamente el riesgo del resultado primario compuesto de tres puntos (muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) en un 14 % en comparación con el placebo. Esta reducción fue impulsada principalmente por una reducción muy significativa del 38 % en la muerte CV. Asimismo, se encontró una reducción no significativa del 13 % de IM no mortal y un aumento no significativo del 24% del riesgo de ACV no mortal.³⁵ La empagliflozina se asoció con una reducción del 35 % en la HIC y con un 32 % de reducción de la mortalidad general.³⁶

El estudio DECLARE-TIMI 58³⁷ con una mediana de seguimiento de 4.2 años mostró que la dapagliflozina cumplió con el criterio prespecificado de no inferioridad para el MACE compuesto de tres puntos en comparación con el placebo. La dapagliflozina no redujo significativamente el MACE en los dos análisis principales de eficacia; sin embargo, resultó

en una tasa más baja del criterio de valoración combinado de muerte CV u HIC, debido a una tasa más baja de hospitalizaciones por IC, pero sin diferencias entre los grupos en la muerte CV.¹

Por su parte, el Programa CANVAS, evaluó a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo CV elevado. Los principales resultados demostraron una disminución del riesgo relativo de muerte CV, IM no fatal o ACV no fatal en un 14 % comparado con placebo y una reducción de la HIC en 33 %, así como disminución de la función renal grave en un 40 %, pero no redujo significativamente la muerte CV o muerte por todas las causas.³⁸

Asimismo, los participantes con eventos CV previos (prevención secundaria) en comparación con aquellos sin eventos CV previos (prevención primaria) tuvieron mayores tasas absolutas de cardiopatía, riñón y como resultado muerte. No hubo evidencia estadística de heterogeneidad de los efectos de la canagliflozina entre los participantes de prevención primaria y secundaria; sin embargo, redujo los resultados CV y renales en general.¹

La mayoría de los beneficios CV de los inhibidores de SGLT-2 no están relacionados con el grado de disminución de la glucosa y ocurren demasiado pronto para ser el resultado de la reducción de peso. La rápida separación de los brazos de placebo y activos en los estudios clínicos, en términos de reducción de las hospitalizaciones por IC, indica que los efectos beneficiosos logrados en estos estudios son probablemente el resultado de una reducción de los eventos asociados con la IC. A su vez, podrían implicar efectos sobre parámetros hemodinámicos, como reducción del volumen plasmático, efectos directos sobre el metabolismo y la función cardíaca u otros efectos CV.³⁹⁻⁴²

1.1.2.4 Implicaciones de los fármacos recientemente aprobados con beneficio cardiovasculares

Como ya antes mencionamos, se han observado beneficios CV del uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ECV o con riesgo CV muy alto/alto en varios estudios clínicos aleatorizados. Estos resultados obtenidos, utilizando tanto AR-GLP-1 (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND y PIONEER 6) como inhibidores de SGLT-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 y CREDENCE), indican fuertemente que estos fármacos deben recomendarse en pacientes con DMT2 con ECV prevalente o riesgo CV muy alto/alto, (ejemplo: aquellos con daño de órgano diana o varios factores de riesgo CV), ya sea que hayan o no recibido tratamiento previo con metformina.¹

Se recomienda liraglutida en pacientes con ECV prevalente o riesgo CV muy alto/alto, así como empagliflozina en pacientes con ECV prevalente, con base en los beneficios de mortalidad observados en LEADER y EMPA-REG OUTCOME a fin de reducir el riesgo de muerte. Un metaanálisis reciente que encontró una alta heterogeneidad en la reducción de la mortalidad respalda la recomendación de empagliflozina.⁴³

Los inhibidores de SGLT-2 parecen reducir los criterios de valoración relacionados con la IC, mientras que los beneficios observados con los AR-GLP-1 es probable que se deban a la disminución de los eventos relacionados con la arteriosclerosis. Por lo tanto, en aquellos pacientes que presentan un alto riesgo de IC, los inhibidores de SGLT-2 muestran un potencial beneficio. Los resultados de UKPDS sugieren un efecto beneficioso de la metformina en la prevención primaria en aquellos sujetos con DMT2 recién diagnosticada sin ECV y con riesgo moderado.

Igualmente, la evidencia de los nuevos fármacos probados en los recientes estudios clínicos aleatorizados para evaluar el riesgo CV es muy sólida. No obstante, la monoterapia con metformina está respaldada por extensas observaciones de la práctica clínica diaria. En los recientes ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes recibieron metformina antes y al mismo tiempo que el fármaco más nuevo bajo prueba. Sin

embargo, debido a que la metformina estaba presente de manera similar en los grupos activo y placebo, es poco probable que explique los efectos beneficiosos de los fármacos más nuevos bajo prueba. Por tanto, se debe priorizar la elección del fármaco para reducir los eventos CV en pacientes con DMT2, en función de la presencia de ECV y riesgo CV. (Figura 1)¹

2. INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DIABETES

La DM y la Insuficiencia Cardíaca (IC) se asocian individualmente con una morbilidad y mortalidad considerables. A menudo ocurren juntas, lo que empeora aún más los resultados adversos del paciente, la calidad de vida y los costos de la atención.⁴⁴ La coexistencia de DM e IC conlleva un mayor riesgo de HIC, muerte por cualquier causa y muerte CV.³⁴

Como se observó en un gran registro paneuropeo, un ~ 36 % de los pacientes ambulatorios con IC estable tenían

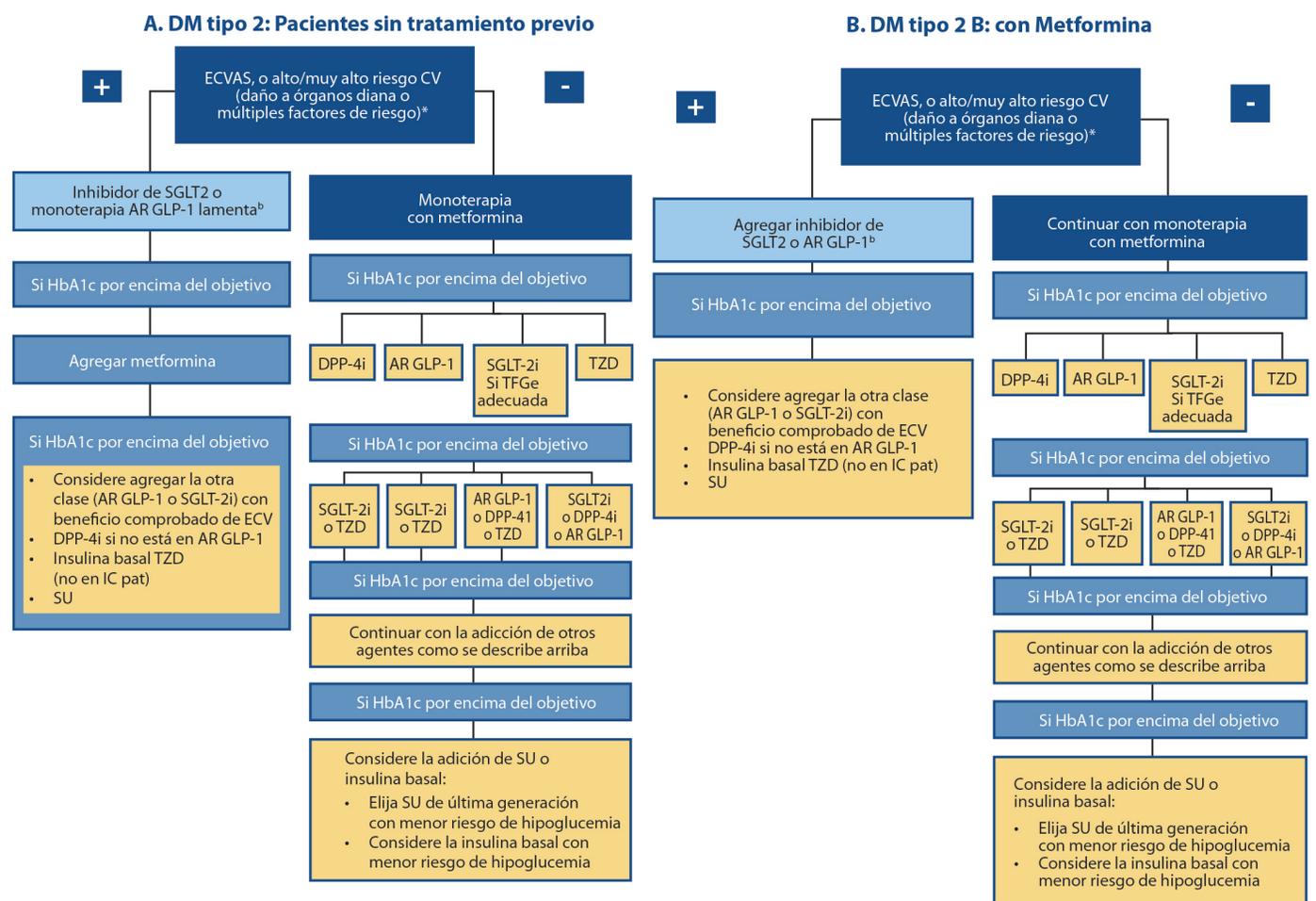


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica o riesgo CV alto / muy alto. Algoritmos de tratamiento para pacientes con diabetes mellitus (A) no tratados previamente con fármacos y (B) tratados con metformina
ECVAS = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CV = cardiovascular; ECV = enfermedad cardiovascular; DM = diabetes mellitus; DPP4i = inhibidor de dipeptidil peptidasa-4; TFGe = tasa de filtración glomerular estimada; AR GLP-1 = agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón; HbA1c = hemoglobina A1c; IC = insuficiencia cardíaca; SGLT-2i = inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa; SU = sulfonilureas; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2; TZD = tiazolidinediona. ^b Use medicamentos con beneficio comprobado para las enfermedades CV.

Fuente *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.



DM,⁴⁵ mientras que la DM estaba presente en $\leq 50\%$ ⁴⁶ en los pacientes hospitalizados por IC aguda. Los pacientes con IC sin DM tienen un mayor riesgo de desarrollar DM^{47,48} y el riesgo se ve incrementado por la gravedad de la IC y el uso de diuréticos de asa.⁴⁷

Los pacientes con DM sin IC tienen entre ~ 2-5 veces más probabilidades de desarrollar IC.^{49,50} Este riesgo también aumenta en aquellos con niveles de HbA1c en el rango pre-DM ($\geq 5.5-6.4\%$), quienes tienen un 20-40 % de riesgo más alto de IC.⁵¹ Igualmente, la IC se considera un factor de riesgo para el desarrollo de DM, relacionado con un estado insulino-resistente y se asocia a una mayor prevalencia de DM y otros estados disglucémicos.^{48,52-54} Cabe señalar que hasta el 50 % de los pacientes con diabetes tipo 2 pueden desarrollar insuficiencia cardíaca.⁵⁵

2.1 Mecanismos de disfunción ventricular izquierda en diabetes mellitus

La EAC, enfermedad renal crónica (ERC), la hipertensión arterial (HTA) y un efecto directo de la resistencia a la insulina/hiperglucemia sobre el miocardio son las causas más importantes de IC en la DMT2. La EAC es grave, difusa, silenciosa y aumenta el riesgo de IM, así como la disfunción miocárdica isquémica. El control de la HTA se asocia con un menor riesgo de desarrollo de IC. En cuanto a los datos observacionales, estos también han identificado enfermedad arterial de extremidades inferiores (LEAD por sus siglas en inglés), una mayor duración de DM, envejecimiento, índice de masa corporal aumentado y ERC como predictores de IC en pacientes con DM.¹

2.2 Fenotipos de disfunción ventricular izquierda en diabetes mellitus

La disfunción del ventrículo izquierdo (VI) es frecuente en pacientes con prediabetes y DM y puede presentarse como Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp), Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección

de rango medio (IC-FEm) o Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) (tabla 2).¹ La disfunción diastólica del VI se puede detectar en el 75 % de los pacientes con DMT2 y se desarrolla temprano en el curso de la DMT2.³⁴

Por su parte, un 30-40 % de los pacientes presenta coexistencia de DMT2 e IC, ya sea con fracción de eyección reducida (IC-FEr) o preservada (IC-FEp), y se asocia a un mayor riesgo de HIC, mortalidad CV y por todas las causas y CV comparado con pacientes con IC sin DMT2.³⁴ En cuanto a los pacientes mayores, hipertensos y femeninos con DM, estos con frecuencia presentan ambas patologías.⁵⁶

Hay una correlación entre la gravedad de la disfunción del VI y la resistencia a la insulina y el grado de desregulación de la glucosa.⁵⁷⁻⁶¹ La IC no diagnosticada puede ser frecuente en pacientes con DM (1): los datos observacionales indican que la IC está presente en el 28 % de los pacientes (~ 25 % IC-FEr y ~ 75 % IC-FEp).⁶²

En el metaanálisis realizado por Kodama y colaboradores,⁶³ se evaluó el riesgo de IC de nueva aparición e IC recurrente en personas con y sin DM. Los resultados confirman que la DM es un factor de riesgo significativo para la IC, tanto de nueva aparición como recurrente. Sin embargo, dicho metaanálisis no reveló diferencias en la magnitud del riesgo entre IC-FEp y IC-FEr. Una explicación aceptable es que es difícil detectar la IC en un estadio temprano (IC-FEp), lo que ocurre específicamente en pacientes con DM.⁶⁴

La magnitud del riesgo de IC de nueva aparición en relación con la DM fue especialmente grande en poblaciones de estudio relativamente jóvenes (<60 años), como lo sugiere el análisis estratificado por la edad media de la población de estudio.⁶³

2.3 Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la diabetes mellitus

Los subanálisis de estudios que abordan el tratamiento de la IC en la población general han demostrado que todas las terapias de la IC son igualmente eficaces independientemente

Tabla 2
Fenotipos de insuficiencia cardíaca

	IC-FEp	IC-FEm	IC-FEr
Criterio 1	Síntomas y / o signos ^a	Síntomas y / o signos ^a	Síntomas y / o signos ^a
Criterio 2	FEVI $\geq 50\%$	FEVI 40 – 49 %	FEVI <40 %
Criterio 3	Péptidos natriuréticos elevados ^b	Péptidos natriuréticos elevados ^b	Ninguno
	2. Al menos un criterio adicional:	2. Al menos un criterio adicional:	
	a) enfermedad cardíaca estructural (es decir, HVI y / o LAE)	a) enfermedad cardíaca estructural (es decir, HVI y / o LAE)	
	b) disfunción diastólica ^c	b) disfunción diastólica ^c	

IC, insuficiencia cardíaca; IC-FEm, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio; IC-FEp, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IC-FEr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; LAE, agrandamiento de la aurícula izquierda; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; NT-proBNP, péptido natriurético de tipo pro-B N-terminal.

^aLos signos pueden no estar presentes en una etapa temprana o en pacientes que reciben diuréticos.

^bElevación de péptido natriurético tipo $\beta \geq 35$ pg / mL y / o NT-proBN ≥ 125 pg / mL.

^cPor ejemplo, E/e' > 13, y una media e' septal y pared lateral <9 cm / s en la ecocardiografía.

Adaptado de: *Guía de la ESC 2016 para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica.*



de la DMT2.³⁴ Por tanto, no existen limitaciones específicas para el tratamiento de la IC en la DMT2.

Las terapias médicas y de dispositivos basadas en guías son igualmente efectivas en pacientes con y sin DM; dado que la disfunción renal y la hiperpotasemia son más prevalentes en pacientes con DM, se recomienda ajustar la dosis de algunos fármacos para la IC (por ejemplo: bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)).¹

Las terapias para la IC históricamente se han centrado en la renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, en ese contexto, los inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina (ECA) / receptores de la angiotensina II (ARA II) / antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) y bloqueadores beta son el principal enfoque de la terapia. Estos medicamentos han dado lugar a reducciones en la mortalidad y la hospitalización por IC en pacientes con IC-FEr, incluidos aquellos con diabetes. Sin embargo, más recientemente, se ha demostrado que las terapias más nuevas, como los inhibidores de SGLT-2, cuya función principal inicialmente era reducir la glucosa plasmática (GP), proporcionan un beneficio sintomático y pronóstico en sujetos con y sin diabetes y, por lo tanto, deben considerarse como una terapia adicional para todos los pacientes con IC-FEr, no solo aquellos con diabetes.⁶⁵

2.3.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibidores de neprilisina

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y los bloqueadores de los ARA II tienen efectos de tratamiento similares en pacientes con IC-FEr, con y sin DM⁶⁶⁻⁷¹ y se ha observado un efecto positivo de ellos en la prevención de DM.⁷² Los iECA han demostrado una mejoría de síntomas y reducción de la morbimortalidad, por lo que se recomiendan en pacientes con IC-FEr y DMT2.³⁴

Los bloqueadores del SRAA deben iniciarse a una dosis baja y aumentarse hasta la dosis máxima tolerada.^{68,73} Además, se recomienda vigilar rutinariamente los niveles séricos de creatinina y potasio, ya que estos medicamentos aumentan el riesgo de empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia en pacientes con DM.⁷⁴⁻⁷⁷ Por su parte, los ARM reducen la muerte y la HIC en la IC-FEr.^{78,79}

El inhibidor de neprilisina con el bloqueador del ARA II (sacubitril/valsartán) ha demostrado una eficacia superior al enalapril en la reducción de la muerte CV y la HIC en pacientes con IC-FEr.⁸⁰ También se tiene un efecto significativo en la DM, ya que se ha reportado una mayor reducción de los niveles de HbA1c⁸¹ y una menor tasa de inicio de insulina durante un seguimiento de tres años en comparación con enalapril en pacientes con DM.⁸²

2.3.2 Betabloqueantes

Los betabloqueantes son eficaces para reducir la muerte por cualquier causa y la hospitalización por IC-FEr en pacientes con DMT2,⁸³⁻⁸⁶ por lo que estos beneficios apoyan fuertemente su uso en pacientes con IC-FEr y DM.¹

2.3.3 Ivabradina

En el análisis del estudio SHIFT realizado por Komajda y colaboradores, se concluyó que la diabetes comórbida en la IC crónica empeora el pronóstico de los pacientes con IC sistólica. La ivabradina es eficaz y segura en estos pacientes independientemente del estado diabético.⁸⁷

En los pacientes con diabetes tratados con ivabradina, la hospitalización CV y la hospitalización total por IC se redujeron significativamente en un 17 % ($p = 0.011$) y un 27 % ($p = 0.010$), aunque la reducción de las hospitalizaciones por todas las causas no alcanzó significancia ($p = 0.12$). No hubo diferencia en el efecto del tratamiento entre pacientes con y sin diabetes para ninguno de los resultados (los valores de la interacción P no fueron significativos).

Asimismo, en pacientes con diabetes e IC, la ivabradina redujo el criterio de valoración primario compuesto en pacientes tratados con y sin insulina en una magnitud similar (19 % frente a 20 %, respectivamente), independientemente del tipo de diabetes.⁸⁷

2.3.4 Digoxina

La digoxina se ha recomendado a pacientes con fibrilación auricular (FA) que continúan sintomáticos a pesar de la terapia óptima que incluye iECA, bloqueadores de ARA II, betabloqueantes, ARM y diuréticos según sea necesario para el control de líquidos o el control de la frecuencia en presencia de FA.^{88,89} Los ensayos clínicos aleatorizados disponibles demostraron que la digoxina mejoró los síntomas clínicos y redujo las tasas de HIC, pero no mejoró la supervivencia.⁹⁰⁻⁹⁵

En un estudio reciente realizado por Zhou y colaboradores, se reportó que el uso de digoxina se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y rehospitalización por todas las causas en los pacientes con IC-FEr.⁹⁶ A su vez, la digoxina se puede utilizar en pacientes con IC-FEr sintomática en ritmo sinusal y refractaria para disminuir hospitalizaciones.

Aunque los pacientes con IC-FEr con diabetes tienen un peor estado funcional que los que no la tienen, los efectos de la digoxina no se han evaluado específicamente según el estado de diabetes.

En un estudio desarrollado por Rahim y col. la mortalidad CV y por todas las causas fue mayor en pacientes con

diabetes que en aquellos sin diabetes y la digoxina no redujo la mortalidad en cualquiera de los subgrupos. Sin embargo, añadida a un inhibidor de la ECA, la digoxina redujo la HIC en IC-Fer pacientes con y sin diabetes sin un riesgo sustancial de toxicidad.⁹⁷

2.3.5 Diuréticos

No hay estudios clínicos que evalúen su eficacia en pacientes con DM.³⁴ A pesar de la falta de pruebas de la eficacia de las tiazidas o los diuréticos de asa en la reducción de los resultados CV en pacientes con IC, estos previenen y tratan los síntomas y signos de la congestión de líquidos en pacientes con IC.⁹⁸

2.3.6 Cirugía y terapia con dispositivos

Las terapias con dispositivos [desfibrilador automático implantable (DAI), terapia de resincronización cardíaca (TRC) y TRC con un desfibrilador implantable (TRC-D)] tienen eficacia y riesgos similares en pacientes con y sin DM. Estas terapias deben considerarse de acuerdo con las pautas de tratamiento en la población general. En un ensayo clínico de CABG en IC-Fer y EAC de dos o tres vasos, no hubo diferencia en la eficacia de la revascularización quirúrgica con o sin DM. El trasplante de corazón podría considerarse en etapa terminal en IC, pero un gran estudio prospectivo de pacientes trasplantados indicó una disminución de la probabilidad de supervivencia a diez años de los pacientes con DM.¹

Recomendaciones para tratamiento de IC en pacientes diabéticos

Recomendación	Clasificación
• Los iECA y los betabloqueantes están indicados en pacientes sintomáticos con IC-Fer y DM, para reducir el riesgo de HIC y muerte.	A
• Los ARM están indicados en pacientes con IC-Fer y DM que permanecen sintomáticos, a pesar del tratamiento con iECA y betabloqueantes para reducir el riesgo de HIC y muerte.	A
• La terapia con dispositivo con DAI, TRC o TRC D se recomienda en pacientes con DM, al igual que en la población general con IC.	A
• Los ARB están indicados en pacientes sintomáticos con IC-Fr y DM que no toleran los iECA, para reducir el riesgo de HIC y muerte.	B
• Sacubitril/valsartán está indicado en lugar de iECA para reducir el riesgo de HIC y muerte en pacientes con IC-Fr y DM que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con iECA, betabloqueantes y ARM.	B
• Se recomiendan los diuréticos en pacientes con IC-Fer, IC-FEm o IC-FEr con signos y/o síntomas de congestión de líquidos, para mejorar los síntomas.	B
• La revascularización cardíaca con cirugía CABG ha mostrado beneficios similares para la reducción del riesgo de muerte a largo plazo en pacientes con IC-Fer con y sin DM, y se recomienda para pacientes con EAC de dos o tres vasos, incluida una estenosis de LAD significativa.	B

• Debe considerarse la ivabradina para reducir el riesgo de HIC y muerte en pacientes con IC-Fer y DM en ritmo sinusal, con frecuencia cardíaca en reposo > 70 lpm, que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con betabloqueantes (dosis máxima tolerada), iECA / ARA II. y ARM. B

• No se recomienda el aliskiren (un inhibidor directo de la renina) para pacientes con IC-Fer y DM debido a un mayor riesgo de hipotensión, empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia e ACV. B

Fuente *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

2.4 Efecto de los agentes hipoglucemiantes orales sobre la insuficiencia cardíaca

2.4.1 Metformina

La mayoría de las guías recomiendan actualmente la metformina como primera elección para el tratamiento de la DMT2 en pacientes con IC,³⁴ ya que es segura en todas las etapas de la IC con función renal moderadamente reducida, conservada o estable (es decir, TFGe >30 ml/min) y comparada con la insulina y las sulfonilureas tiene como resultado un riesgo menor de muerte y HIC.^{99,100}

2.4.2 Sulfonilureas

Aunque su seguridad en la IC es ambigua, las sulfonilureas y la insulina han sido las terapias tradicionales de segunda y tercera línea.³⁴ Los datos sobre los efectos de las sulfonilureas sobre la IC son inconsistentes. Su perfil de seguridad mostró una tasa de muerte de ~ 20 % a 60 % más alta y un riesgo de IC de ~ 20 % a 30 % más alto en comparación con la metformina.^{101,102} La adición de una sulfonilurea a la metformina se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos y muerte, en comparación con la combinación de metformina y un inhibidor de DPP-4.¹⁰³ Sin embargo, en los estudios UKPDS, NAVIGATOR y ADOPT, no mostraron aumento de IC.^{12,104,105}

2.4.3 Tiazolidinedionas

En pacientes con DM e IC sintomática, las tiazolidinedionas (TZD) no son recomendadas.^{14,106-108} En un metaanálisis de ensayos controlados con placebo de pacientes adultos con o en alto riesgo de DM tipo 2, la terapia con TZD se asocia de manera significativa y constante con un mayor riesgo de IC. El riesgo de IC grave / grave también aumenta con el uso de TZD. Los riesgos de IC son similares a los de los metanálisis que combinan ensayos controlados con placebo y activos. Además, se debe considerar el perfil beneficio / riesgo de las TZD al tratar a pacientes diabéticos con o sin IC previa.¹⁰⁷

2.4.4 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

La saxagliptina no se recomienda en pacientes con DM con IC, ya que aumentó significativamente el riesgo de HIC.²¹ Alogliptina se asoció con una tendencia no significativa hacia



la HIC.²² La sitagliptina y la linagliptina tuvieron un efecto neutro.^{23,24} La vildagliptina no tuvo un efecto significativo en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), pero dio lugar a un aumento de los volúmenes del VI.¹⁰⁹

2.4.5 Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón

Todos los AR-GLP-1 deben considerarse en pacientes con DM e IC, ya que tuvieron un efecto neutral sobre el riesgo de HIC en ECAs controlados con placebo.^{27,28}

2.4.6 Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores de SGLT-2 se recomiendan como primeras líneas de tratamiento para pacientes con DM con alto

riesgo de IC.¹ Empagliflozina y canagliflozina han demostrado una reducción significativa en el riesgo de HIC en pacientes con DMT2.³⁴ La empagliflozina redujo el riesgo de HIC en un 35 % en pacientes con y sin IC previa, mientras que los pacientes hospitalizados por IC tenían un riesgo menor de muerte.³⁵ (Tabla 3)

En el estudio EMPEROR REDUCED¹¹⁰ desarrollado por Packer y colaboradores, en pacientes con IC y fracción de eyección reducida, la empagliflozina redujo el riesgo y el número total de episodios de IC de pacientes hospitalizados y ambulatorios, y los beneficios se observaron poco después del inicio del tratamiento y se mantuvieron durante la duración del tratamiento doble ciego.¹¹⁰ Independientemente de la presencia o ausencia de diabetes, entre los pacientes que recibieron la terapia recomendada para la IC, los del grupo de empagliflozina tuvieron un riesgo menor de muerte CV u HIC que los del grupo de placebo.¹¹¹

Tabla 3
Resumen de estudios clínicos para SGLT-2 en IC

	EMPA REG	CANVAS	DECLARE TIMI	DAPA-HF	EMPEROR-reduced	EMPEROR-preserved
Cantidad de pacientes	7020	10,142 (4330 en CANVAS y 5812 en CANVAS-R)	17,160	4,744	3,730	5,988
Criterios de inclusión	DMT2 ≥18 años IMC ≤45 kg/m ² TFGe ≥30 ml/min/1.73m ² ECV	DMT2 con HbA1c ≥7.0% a ≤10.5% en cribado. No estar en terapia con agentes hipoglucemiantes (monoterapia o terapia combinada). Historia o alto riesgo de ECV†.	≥40 años DMT2 con HbA1c ≥7.0% a ≤10.5% en cribado. Alto riesgo de eventos CV* o sin ECV conocida y con al menos 2 factores de riesgo además de DMT2**.	≥18 años FE ≤ 40% NYHA clase II-IV NT-proBNP en plasma ≥ 600 pg/ml O ≥ 400 pg/ml si fue hospitalizado por IC en los últimos 12 meses O ≥ 900 pg/ml si el paciente tenía FA / palpitaciones en el ECG basal.	NYHA clase II-IV > 18 años IC-FEr t NT-proBNP > 600 pg/mL (1200 en pt con FA). Si FEVI 31-40 % + HIC reciente (en los últimos 12 meses) o NT-proBNP significativamente elevado‡.	≥18 años ≥20 años IC crónica NYHA clase II-IV y FE preservada (FEVI >40 %) y elevado NT-proBNP >300 pg/ml para pacientes sin FA o >900 pg/ml para pacientes con FA evaluado en la primera visita. Enfermedad cardíaca estructural desde seis meses previos a la primera visita u HIC en los últimos doce meses previos a la primera visita. Dosis estable de diuréticos orales, si los tiene prescritos.
Diseño de estudio	Empagliflozina 10 mg diarios (n = 2345). Empagliflozina 25 mg diarios (n = 2342) placebo (n = 2333).	Canagliflozina 100 mg vs. 300 mg diarios vs. placebo. Canagliflozin 100 mg luego 300 mg diarios vs. Placebo.	Dapagliflozina 10 mg diarios (n = 8852). Coincidencia 1:1 con placebo (n = 8578).	Dapagliflozina 10 mg una vez al día o placebo.	Empagliflozina 10 mg diarios o placebo.	Empagliflozina 10 mg diarios o placebo.
HbA1c % Media (mmol / mol)	8.1 (65)	8.2 (66)	8.3 (67)	DMT2: 41.8 % No DMT2 58.2 %	DMT2: 49.8 % No DMT2 50.2 %	No especificado
IMC (kg / m ²)	30.6	32.0	32.1	28.2	27.9	No especificado
IC	IC (sin especificar): 706 (10.1 %)	IC (sin especificar): 1461 (14.4 %)	IC-FEr: 671 (3.9 %) IC-FEp: 1316 (7.7 %)	IC-FEr: 4744 (100 %)	IC-FEr: 3730 (100 %)	IC crónica NYHA clase II-IV y FEVI >40 %
TFGe media (ml / min / 1.73m ²)	74.0	76.5	85.2	65.8	62.0	



	EMPA REG	CANVAS	DECLARE TIMI	DAPA-HF	EMPEROR-reduced	EMPEROR-preserved
Criterios de valoración	Resultado primario: mortalidad CV, IM no mortal o ACV no mortal. Resultado secundario clave: combinación del resultado primario más hospitalización por angina inestable.	Resultado primario: compuesto de muerte por causas CV, IM no fatal o ACV no fatal. Resultados secundarios: muerte por cualquier causa, muerte por causas CV, progresión de la albuminuria y la combinación de muerte por causas CV u HIC.	Resultado primario de seguridad: MACE (muerte CV, IM o ACV isquémico). Dos resultados primarios de eficacia: MACE y una combinación de muerte CV u HIC.	Resultado primario: combinación de empeoramiento de la IC o muerte por causas CV. Resultado secundario clave: compuesto de IC aguda o muerte CV.	Resultado primario: compuesto de muerte CV u HIC. Resultado secundario: HIC.	Resultado primario: compuesto de muerte CV u HIC en pacientes con IC-FEp. Resultados secundarios: HIC (primera y recurrente).
Seguimiento	Mediana: 3.1 años.	Mediana: 126 semanas. Media: 188 semanas.	Mediana: 4.2 años.	Mediana: 18.2 meses.	Mediana: 16 meses.	Mediana: 26.2 meses.
Resultados	Mortalidad CV, IM no mortal o ACV no mortal 10.5 % vs. 12.1 % HR 0.86, CI 95% (0.74-0.99). Compuesto del resultado primario más hospitalización por angina inestable HR 0.89, CI 95 % (0.78-1.01) HIC HR 0.65, CI 95 % (0.50-0.85).	Compuesto de muerte por causas CV, IM no mortal o ACV no mortal HR 0.86, CI 95 % (0.75-0.97). Muerte por cualquier causa HR 0.87, CI 95% (0.74-1.01) Compuesto de muerte por causas CV y HIC HR 0.78, CI 95 % (0.67-0.91) HIC HR 0.67, CI 95 % (0.52-0.87).	MACE 8.8 % vs. 9.4 % HR 0.93, CI 95 % (0.84-1.03). Muerte CV u HIC 4.9% vs 5.8% HR 0.83, CI 95% (0.73-0.95) HIC HR 0.73, CI 95 % (0.61 a 0.88).	Compuesto de empeoramiento de la IC o muerte por causas CV HR 0.74, CI 95 % (0.65-0.85). Compuesto de HIC o muerte CV HR 0.75, CI 95 % (0.65-0.85). HIC HR 0.70, CI 95 % (0.59-0.83).	Compuesto de muerte CV u HIC HR 0.75, CI 95 % (0.65-0.86). HIC HR 0.69, CI 95 % (0.59-0.81)	Compuesto de muerte CV u HIC HR 0.79 CI 95 % (0.69-0.90). HIC HR 0.73, CI 95 % (0.61-0.88).

CI: intervalo de confianza. DMT2, diabetes mellitus tipo 2. ECV, enfermedad cardiovascular. HIC, hospitalización por insuficiencia cardíaca. HR, razón de riesgo. IC, insuficiencia cardíaca. IC-FEp, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. IC-FEp, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. IM, infarto de miocardio. MACE, eventos cardiovasculares adversos mayores. NYHA, Asociación del Corazón de Nueva York. TFGe, tasa de filtración glomerular estimada. † Dos o más de los siguientes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: duración de la diabetes de al menos 10 años, presión arterial sistólica superior a 140 mmHg mientras estaban recibiendo uno o más agentes antihipertensivos, tabaquismo actual, microalbuminuria o macroalbuminuria o lipoproteína de alta densidad. (HDL) nivel de colesterol de menos de 1 mmol por litro (38.7 mg por decilitro). * Definida como cardiopatía isquémica clínicamente evidente, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica. ** Hipertensión, dislipidemia (definida como un nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 130 mg por decilitro (3.36 mmol por litro) o el uso de terapias hipolipemiantes) o el uso de tabaco. ‡ FEVI 31-35% > 1,000, resp. 2,000 en paciente con fibrilación auricular y FEVI 36-40% > 2,500, resp. 5,000 en pacientes con fibrilación auricular.
Adaptado de *Int J Mol Sci.* 2021;22(5863):1-22. doi:10.3390/ijms22115863 y *N Engl J Med.* Published online August 27, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2107038.

En el estudio EMPEROR PRESERVED¹¹² realizado por Anker y colaboradores, la empagliflozina también redujo el riesgo combinado de muerte CV y HIC en pacientes con IC-FEp, independientemente de la presencia o no de DM. Por su parte, en los resultados del programa CANVAS desarrollado por Mahaffey y colaboradores, se demostró que la canagliflozina también redujo significativamente el riesgo de hospitalización en pacientes con IC y fracción de eyección reducida.³⁸

La dapagliflozina redujo significativamente el criterio de valoración combinado de muerte CV y HIC (31 %), un resultado impulsado principalmente por reducción en la tasa de HIC (39 %).³⁷ Igualmente, el estudio DAPA-HF¹¹³ controlado con placebo evaluó los efectos de la dapagliflozina en el resultado primario de una combinación de empeoramiento de la IC (hospitalización o visita de urgencia resultando en necesidad de terapia intravenosa para tratamiento de la IC) o muerte CV

en pacientes con IC de clase II, III o IV de la New York Heart Association y fracción de eyección del 40 % o menos. Durante una mediana de 18.2 meses, el grupo asignado al tratamiento con dapagliflozina tuvo menor riesgo de empeoramiento del primer episodio de IC o menor riesgo de muerte CV en comparación con placebo, independientemente de la presencia o no de DM.

Recientemente finalizó la etapa de recolección de datos del estudio DELIVER,¹¹⁴ que evaluaba pacientes con insuficiencia cardíaca preservada que fueron randomizados al uso de Dapagliflozina o placebo, cuyos resultados finales están pendientes de publicación. En caso de alcanzar el punto primario de evaluación, esto convertiría a los SGLT-2 en los únicos medicamentos con evidencia clara de beneficio en pacientes con fracción de eyección preservada.



Recomendaciones para tratamiento de DM en pacientes con IC

Recomendación	Clasificación
<ul style="list-style-type: none"> Se recomiendan inhibidores de SGLT-2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) para reducir el riesgo de HIC en pacientes con DM. 	A
<ul style="list-style-type: none"> La metformina debe considerarse para el tratamiento de la DM en pacientes con IC, si la TFGe es estable y > 30 mL / min / 1.73 m². 	C
<ul style="list-style-type: none"> Los AR-GLP-1 (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida y dulaglutida) tienen un efecto neutro sobre el riesgo de HIC y pueden considerarse para el tratamiento de la DM en pacientes con IC. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Los inhibidores de la DPP-4, sitagliptina y linagliptina, tienen un efecto neutro sobre el riesgo de HIC y pueden considerarse para el tratamiento de la DM en pacientes con IC. 	B
<ul style="list-style-type: none"> La insulina puede considerarse en pacientes con IC-FEr sistólica avanzada. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) se asocian con un mayor riesgo de IC incidente en pacientes con DM y no se recomiendan para el tratamiento de la DM en pacientes con riesgo de IC (o con IC previa). 	A
<ul style="list-style-type: none"> El inhibidor de DPP-4 saxagliptina se asocia a un mayor riesgo de HIC y no se recomienda para el tratamiento de la DM en pacientes con riesgo de IC (o con IC previa). 	B

DM, diabetes mellitus; DPP-4, dipeptidil peptidasa-4; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; AR-GLP-1, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón; IC, insuficiencia cardíaca; IC-FEr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; SGLT-2, cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; DMT2, diabetes mellitus tipo 2.
Fuente *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

2.5 Implicaciones pronósticas de la diabetes mellitus en la IC

Existe una asociación significativa entre la DM y los resultados adversos en la IC,¹ con el valor predictivo más fuerte de DM para los resultados observados en pacientes con IC-FEr.^{45,115-119} La mortalidad CV, incluida la muerte causada por el empeoramiento de la IC, también es alrededor de 50-90 % más alta en pacientes con IC y DM, independientemente del fenotipo de la IC.¹¹⁹⁻¹²¹ Dos estudios han demostrado que la DM pre-DM y la DM no diagnosticada en pacientes con IC se asocian con un mayor riesgo de muerte y resultados clínicos adversos.^{118,122} Además, en pacientes con empeoramiento de IC-FEr, la pre-DM recién diagnosticada se asoció con un mayor riesgo a largo plazo de muerte por todas las causas y muerte CV, lo que subraya la importancia del cribado de la pre-DM en esta población.¹²³ En la IC aguda, la DM aumenta los riesgos de muerte intrahospitalaria.⁴⁶

3. REVASCULARIZACIÓN

El patrón anatómico de la EAC en pacientes con DM influye en el pronóstico y la respuesta a la revascularización. Además, estudios angiográficos han demostrado que los pacientes con DM tienen más probabilidades de padecer de EAC de tronco izquierdo y EAC multivaso, y que la patología

coronaria es más frecuentemente difusa y afecta a los vasos pequeños.¹²⁴ Las comorbilidades de la DM como ERC, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial de miembros inferiores afectan negativamente los resultados después de la revascularización coronaria. Las indicaciones de revascularización miocárdica, tanto por motivos sintomáticos como pronósticos, son las mismas en pacientes con y sin DM.¹

En el estudio BARI 2D,¹²⁵ se comparó el tratamiento médico óptimo versus revascularización, ya sea ICP o CABG más tratamiento médico óptimo. Después de cinco años, no se observaron diferencias significativas en el criterio de valoración combinado de muerte, IM o accidente cerebrovascular entre grupos.¹²⁶

En el contexto de la IC crónica de origen isquémico, Velásquez y colaboradores¹²⁷ compararon la revascularización (con CABG) más el manejo médico óptimo versus el manejo médico óptimo solo en pacientes con FEVI ≤35 % y encontraron un beneficio de supervivencia significativo en pacientes asignados a revascularización más manejo médico óptimo con un seguimiento medio de 9.8 años. El beneficio observado entre los pacientes con DM fue del mismo grado, pero no alcanzó significación estadística.

3.1 Intervención coronaria percutánea versus cirugía de revascularización coronaria con injerto

Aún no hay acuerdo sobre cuál es la mejor estrategia quirúrgica de revascularización coronaria y selección del injerto en pacientes con DM.¹ Las primeras comparaciones fueron entre *stents* de primera y segunda generación versus CABG. Un metaanálisis de 11518 pacientes que recibieron ICP con *stents* de metal o *stents* medicados de primera generación versus CABG mostró que los resultados en el subgrupo de pacientes con DM la mortalidad a cinco años por cualquier causa fue de 15.7 % y 10.1 % (HR 1.44, 95% CI 1.20 – 1.74 = 0.0001) respectivamente; estos hallazgos soportan que los pacientes con DM se benefician más con el CABG que con la ICP.¹²⁸

Con respecto a los *stents* medicados de segunda generación, en otro metaanálisis en el subgrupo de pacientes con DM que recibieron *stent* con everolimus en pacientes enfermedad coronaria en múltiples vasos, se midió como punto primario de muerte por cualquier causa, IM o meta de revascularización. El estudio BEST mostró que la tasa para alcanzar el punto primario de alcanzar la tasa de revascularización a dos años en los pacientes de ICP fue significativamente mayor vs. el grupo de CABG (19.2 vs. 9.1 %; P=0.007).¹²⁹

Se necesita más investigación, pues los autores sugieren que ICP puede ser una alternativa a CABG en pacientes con baja complejidad coronaria, mientras que la CABG se recomienda para pacientes con complejidad anatómica de intermedia a alta (SYNTAX score >22)¹.

3.1.1 Farmacoterapia complementaria

En revascularización miocárdica, no hay diferencia en farmacoterapia adyuvante para pacientes con o sin DM. En



pacientes con ERC, se debe suspender la metformina antes del procedimiento y controlar la función renal después de la ICP en todos los pacientes con insuficiencia renal basal o en tratamiento con metformina. Si la función renal se deteriora en pacientes tratados con metformina sometidos a angiografía coronaria / ICP, la metformina debe interrumpirse durante 48 horas o hasta que la función renal haya vuelto a su nivel inicial.¹

4. ARRITMIAS: FIBRILACIÓN AURICULAR, ARRITMIAS VENTRICULARES, Y MUERTE SÚBITA

4.1 Fibrilación auricular

La FA es común en pacientes con DM y aumenta la mortalidad y morbilidad. Varios factores, como el remodelado autotónico, electromecánico y estructural, y las fluctuaciones glicémicas parecen estar implicados en la fisiopatología de la FA en presencia de DM. Los latidos auriculares prematuros son frecuentes en pacientes con DM y pueden predisponer al desarrollo de FA. Además, los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de IC aguda en el momento del diagnóstico de la FA de nueva aparición, como resultado de la pérdida de la contracción auricular y la alteración del llenado del VI.⁴⁶

Existe un riesgo mayor de muerte por todas las causas, muerte CV, accidente cerebrovascular e IC cuando la DM y la FA coexisten.¹³⁰ Dado que la FA es asintomática o levemente sintomática, se puede recomendar el cribado de FA en pacientes con DM mayores de 65 años, mediante palpación del pulso o dispositivos portátiles y la FA debe confirmarse mediante un electrocardiograma (ECG) de doce derivaciones, grabaciones Holter o grabadores de eventos que demuestren una duración > 30 s.¹

4.1.2 Diabetes y riesgo de ACV en la fibrilación auricular

La DM aumenta el riesgo de ACV en la FA paroxística o permanente. Las guías europeas para el manejo de la FA 2016 recomiendan que se considere el tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (ACON), anticoagulantes orales directos (ACOD: dabigatrán, apixabán, rivaroxabán o edoxabán) o antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con DM y FA. Igualmente, debe evaluarse la función renal en pacientes con DM cuando se prescribe un ACOD para evitar una sobredosificación debido a la reducción de la eliminación del fármaco.¹³¹

4.2 Latidos ventriculares prematuros y taquicardia ventricular paroxística

Los pacientes con DM presentan síntomas frecuentes como palpitaciones, latidos ventriculares prematuros y taquicardia ventricular (TV) no sostenida.¹ La evaluación diagnóstica y el tratamiento de las arritmias ventriculares no difieren entre pacientes con DM y sin DM.¹³² La presencia de cardiopatía estructural subyacente debe examinarse mediante ECG de

esfuerzo, ecocardiografía, angiografía coronaria o resonancia magnética, en pacientes con DM que presentan latidos ventriculares prematuros sintomáticos frecuentes o episodios de TV no sostenida. Por su parte, el riesgo de episodios cardíacos suele depender de la enfermedad cardíaca subyacente más que de los latidos ectópicos. En pacientes muy sintomáticos con latidos ventriculares prematuros o TV no sostenida, se pueden utilizar betabloqueantes, antagonistas del calcio o ablación con catéter (en casos de ausencia de cardiopatía estructural) para suprimir las arritmias.¹³³ Asimismo, los medicamentos de la clase Ic flecainida y propafenona están contraindicados en pacientes con cardiopatía estructural con fracción de eyección disminuida o cardiopatía isquémica.¹³²

4.3 Arritmias ventriculares sostenidas

El diagnóstico y tratamiento de la TV sostenida o fibrilación ventricular reanimada es similar para pacientes con o sin DM.¹³² Si no se pueden identificar factores desencadenantes obvios, como desequilibrio electrolítico o infarto agudo, la cardiopatía estructural subyacente puede diagnosticarse con técnicas de imagen y angiografía coronaria. La mayoría de los pacientes con TV sostenida o paro cardíaco abortado sin un desencadenante diagnosticado necesitan un desfibrilador cardioversor implantable (DCI) para prevenir la muerte súbita.^{132,134}

Recomendaciones para tratamiento de arritmias en pacientes con DM

Recomendación	Clasificación
• Se recomienda la anticoagulación oral con un ACOD en vez de AVK, en pacientes con DM > 65 años con FA y una puntuación CHA2DS2 VASc > 2, si no está contraindicado.	A
• La terapia con DAI se recomienda en pacientes con DM con IC sintomática (clase II o III de la New York Heart Association) y FEVI <35 % después de tres meses de terapia médica óptima, que se espera que sobrevivan durante al menos un año con buen estado funcional.	A
• La terapia con DAI se recomienda en pacientes con DM con fibrilación ventricular documentada o TV hemodinámicamente inestable en ausencia de causas reversibles, o dentro de las 48 horas posteriores a IM.	A
• Los betabloqueantes se recomiendan para pacientes con DM con IC y después de un IM agudo con FEVI <40 % para prevenir la muerte cardíaca súbita.	A
• El cribado de FA mediante palpación del pulso debe considerarse en pacientes > 65 años con DM y confirmarse mediante ECG, si existe sospecha de FA, ya que la FA en pacientes con DM aumenta la morbilidad y la mortalidad.	C
• La anticoagulación oral debe considerarse de forma individual en pacientes <65 años con DM y FA sin ningún otro factor de riesgo tromboembólico (puntuación CHA2DS2-VASc <2).	C



Recomendación	Clasificación
• Se debe considerar la evaluación del riesgo de hemorragia (es decir, la puntuación HAS-BLED) al prescribir terapia antitrombótica en pacientes con FA y DM.	C
• El cribado de factores de riesgo de muerte súbita cardíaca, especialmente la medición de la FEVI, debe considerarse en pacientes con DM e IM o IC previos.	C
• Se debe considerar descartar cardiopatía estructural en pacientes con DM y contracciones ventriculares prematuras frecuentes.	C
• Debe evitarse la hipoglucemia, ya que puede desencadenar arritmias.	C

FA, fibrilación auricular; CHA2DS2-VASc, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años (duplicado), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (duplicado), enfermedad vascular, edad 65-74 años, categoría de sexo; DM, diabetes mellitus; ECG, electrocardiograma; HAS-BLED, hipertensión, función renal / hepática anormal, accidente cerebrovascular, antecedentes o predisposición hemorrágica, índice normalizado internacional lábil, ancianos (> 65 años), drogas / alcohol concomitantemente; IC, insuficiencia cardíaca; DCI, desfibrilador cardioversor implantable, FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM, infarto de miocardio; ACOD, Anticoagulantes orales directos; AVK, antagonista de la vitamina K; TV, taquicardia ventricular.

Fuente *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

4.4 Muerte súbita cardíaca en diabetes

La muerte súbita cardíaca en pacientes post IM tiene una mayor incidencia en pacientes sin DM¹³⁵ y es más común en pacientes con DM o prediabetes,¹ especialmente en mujeres, pues tienen un riesgo cuatro veces mayor que los hombres.¹³⁶ A fin de reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca, se recomienda el uso de Betabloqueadores, bloqueadores del SRAA, Receptor dual de angiotensina e inhibición de neprilisin (ARNI) y ARM en pacientes con IC-FER.¹

ANEXO 1

Consejos para el paciente con IC

Es importante mantener al paciente con IC informado de todo lo relacionado con su enfermedad. A continuación, se presenta una serie de consejos que pueden ofrecerse como parte del programa de educación al paciente.¹³⁷

- Insuficiencia cardíaca (IC) significa que el corazón no puede bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades del cuerpo. Los síntomas más comunes de la IC incluyen fatiga, dificultad para respirar e hinchazón en las piernas.
- En IC, es importante comprender la enfermedad y optimizar el tratamiento, aprender la mecánica del corazón, los síntomas y las señales de advertencia de la IC, así como las claves para un plan de tratamiento eficaz. También es preciso recibir orientación para monitorear los síntomas, seguir la estrategia de su médico y realizar cambios de estilo de vida que sean inteligentes para el corazón.

- La IC es a menudo una condición manejable. Tomar medicamentos, equilibrar el ejercicio y el descanso, seguir una dieta baja en sodio y tener cuidado con la ingesta de líquidos puede ayudar a mantenerlo bajo control. Pero la IC puede ser impredecible. Después de un largo período de estar bajo control, puede recrudescerse e incluso requerir una estadía en el hospital.
- A veces, estos recrudescimientos surgen de la nada, causados por una infección o un medicamento. La mayoría de las veces, sin embargo, se acumulan y se anuncian con cambios sutiles, como estar más cansados de lo habitual o aumentar rápidamente varios kilos.
- Si tiene IC, llame a su médico si nota alguno de estos signos:
 - Aumento de peso repentino (2-3 libras en un día o cinco libras o más en una semana).
 - Hinchazón adicional en los pies o tobillos.
 - Hinchazón o dolor en el abdomen.
 - Dificultad para respirar no relacionada con el ejercicio.
 - Molestia o dificultad para respirar cuando está acostado.
 - Despertar sintiéndose sin aliento.
 - Tos o sibilancias.
 - Mayor fatiga.
 - Confusión mental.
 - Pérdida de apetito.
- Para controlar eficazmente los síntomas, los pacientes deben conocer los signos de problemas. Esto puede ser complicado porque los síntomas pueden aparecer y desaparecer y puede ser difícil diferenciar entre los efectos secundarios de los medicamentos y los síntomas de la IC en sí, especialmente si son leves.
- Incluso los pequeños cambios pueden ser importantes. Al anotar cualquier síntoma nuevo o cambio en los existentes, los pacientes pueden realizar un seguimiento de los cambios a lo largo del tiempo. Al final de cada día, pueden escribir sus síntomas y anotar su gravedad en una escala del uno al cinco.
- Lo más importante es que deben mantenerse en estrecha comunicación con sus médicos y el equipo de atención médica, pues juntos pueden detectar los cambios en su condición de manera temprana y ayudar a evitar complicaciones.

REFERENCIAS

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
2. Rodriguez V, Newman JD, Schwartzbard AZ. Towards more specific treatment for diabetic dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol.* 2018;29(4):307-312. doi:10.1097/MOL.0000000000000528



3. Heart Failure: Understanding the condition and optimizing treatment - Harvard Health. Accessed September 1, 2021. <https://www.health.harvard.edu/heart-health/heart-failure-understanding-the-condition-and-optimizing-treatment>
4. Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study. *Lancet*. 2002;359(9324):2140-2144. doi:10.1016/S0140-6736(02)09089-X
5. Arnold S V, Lipska KJ, Li Y, et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2014;168(4):466-470.e1. doi:10.1016/j.ahj.2014.06.023
6. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880-1890. doi:10.1016/j.ehj.2004.07.027
7. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-1629. doi:10.1007/s00125-017-4337-9
8. Zilov A V, Abdelaziz SI, AlShammary A, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7). doi:10.1002/dmrr.3173
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi:10.1056/nejmoa0806470
10. Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Pharmacologic differences of sulfonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1506-1513. doi:10.2337/dc17-0595
11. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(10):938-953. doi:10.1111/dom.12116
12. Group TNS. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1463-1476. doi:10.1056/NEJMoa1001122
13. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877-886. doi:10.1016/S2213-8587(17)30309-1
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9
15. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. The Effect of Pioglitazone on Recurrent Myocardial Infarction in 2,445 Patients With Type 2 Diabetes and Previous Myocardial Infarction. Results From the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(17):1772-1780. doi:10.1016/j.jacc.2006.12.048
16. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38(3):865-873. doi:10.1161/01.STR.0000257974.06317.49
17. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331. doi:10.1056/nejmoa1506930
18. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: Data from the PROactive Study (PROactive 08). *Diabetes Care*. 2007;30(11):2773-2778. doi:10.2337/dc07-0717
19. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328. doi:10.1056/nejmoa1203858
20. Arroyo, David and MG. Fármacos Antidiabéticos Orales e Insulinas | Nefrología al día. Nefrología al día. Published 2020. Accessed June 4, 2021. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-farmacos-antidiabeticos-orales-e-insulinas-330>
21. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684
22. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889
23. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
24. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269
25. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(12):1155-1166. doi:10.1001/jama.2019.13772
26. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225
27. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
29. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, El Aziz MA, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849-870. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
31. Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, 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;203:30-38. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.030
32. Dagenais GR, Rydén L, Leiter LA, et al. Total cardiovascular or fatal events in people with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors

- treated with dulaglutide in the REWIND trial: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):199. doi:10.1186/s12933-020-01179-1
33. Castillo GA, Aroca G, Buelvas J, et al. Recommendations for the management of cardiac and renal risk in the patient with type 2 diabetes mellitus. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27:3-22. doi:10.1016/j.rccar.2020.07.005
 34. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853-872. doi:10.1002/ejhf.1170
 35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
 36. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-1534. doi:10.1093/eurheartj/ehv728
 37. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/nejmoa1812389
 38. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137(4):323-334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
 39. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3192-3200. doi:10.1093/eurheartj/ehw110
 40. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016;59(7):1333-1339. doi:10.1007/s00125-016-3956-x
 41. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* 2017;60(2):215-225. doi:10.1007/s00125-016-4157-3
 42. Verma S, McMurray JVV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: The search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):939-940. doi:10.1001/jamacardio.2017.1891
 43. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, 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(10166):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
 44. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2019;140(7):E294-E324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691
 45. Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care.* Published online 2017. doi:10.2337/dc16-2016
 46. Targher G, Dauriz M, Laroche C, 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(1):54-65. doi:10.1002/ejhf.679
 47. Demant MN, Gislason GH, Køber L, Vaag A, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: A Danish nationwide cohort study. *Diabetologia.* 2014;57(8):1595-1600. doi:10.1007/s00125-014-3259-z
 48. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Diabetes Metab.* 1997;23(3):213-218. Accessed March 24, 2021. <https://europepmc.org/article/med/9233998>
 49. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: An update. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1879-1884. doi:10.2337/diacare.27.8.1879
 50. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001;24(9):1614-1619. doi:10.2337/diacare.24.9.1614
 51. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 2010;59(8):2020-2026. doi:10.2337/db10-0165
 52. Egstrup M, Kistorp CN, Schou M, et al. Abnormal glucose metabolism is associated with reduced left ventricular contractile reserve and exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(4):349-357. doi:10.1093/ehjci/jes165
 53. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol.* 2005;100(2):281-287. doi:10.1016/j.ijcard.2004.10.024
 54. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik Study. *Diabetes Care.* 2005;28(3):612-616. doi:10.2337/diacare.28.3.612
 55. Association AD. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S125-S150. doi:10.2337/dc21-S010
 56. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Among Those With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105(3):373-377. doi:10.1016/j.amjcard.2009.09.041
 57. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004;93(7):870-875. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.026
 58. Dinh W, Lankisch M, Nickl W, et al. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:63. doi:10.1186/1475-2840-9-63
 59. Ingelsson E, Sundström J, Ärnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *J Am Med Assoc.* 2005;294(3):334-341. doi:10.1001/jama.294.3.334
 60. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: The strong heart study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1943-1949. doi:10.1016/S0735-1097(01)01230-X



61. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia*. 2010;53(7):1331-1340. doi:10.1007/s00125-010-1718-8
62. Boonman-DeWinter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(8):2154-2162. doi:10.1007/s00125-012-2579-0
63. Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2146-2174. doi:10.1002/ehf2.12782
64. León LE, Rani S, Fernandez M, Larico M, Calligaris SD. Subclinical detection of diabetic cardiomyopathy with MicroRNAs: Challenges and perspectives. *J Diabetes Res*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/6143129
65. Shaw JA, Cooper ME. Contemporary management of heart failure in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2895-2903. doi:10.2337/dc20-2173
66. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-776. doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5
67. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1):83-89. doi:10.1016/S0735-1097(99)00146-1
68. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840-1848. doi:10.1016/S0140-6736(09)61913-9
69. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1414-1421. doi:10.1016/S0735-1097(02)02304-5
70. Moyé LA, Pfeffer MA, Wun CC, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. *Eur Heart J*. 1994;15(suppl B):2-8. doi:10.1093/eurheartj/15.suppl_B.2
71. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1529-1538. doi:10.1016/S0735-1097(03)00262-6
72. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821-826. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.051
73. RYDEN L. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000;21(23):1967-1978. doi:10.1053/ehj.2000.2311
74. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2105-2114. doi:10.1093/eurheartj/ehw132
75. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: Comparison at bench and bedside. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol 243. Springer New York LLC; 2017:271-305. doi:10.1007/164_2016_76
76. Vardeny O, Claggett B, Anand I, et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail*. 2014;7(4):573-579. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001104
77. Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88(5):1135-1143. doi:10.1016/j.mcna.2004.06.001
78. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001
79. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492
80. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *n engl j med*. 2014;11:993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
81. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560
82. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333-340. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6
83. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, et al. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with β -blockers. *J Card Fail*. 2003;9(3):192-202. doi:10.1054/jcaf.2003.31
84. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005;149(1):159-167. doi:10.1016/j.ahj.2004.05.056
85. Erland E, Philippe L, Patricia V, Hermann W. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: Effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(4):469-479. doi:10.1016/S1388-9842(01)00174-X
86. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-2199. doi:10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF
87. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: An analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1294-1301. doi:10.1002/ehf.347
88. [Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2014] - PubMed. Published 2014. Accessed June 11, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24735621/>
89. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128

90. Lee DC-S, Johnson RA, Bingham JB, et al. Heart Failure in Outpatients. *N Engl J Med.* 1982;306(12):699-705. doi:10.1056/nejm198203253061202
91. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988;61(4):371-375. doi:10.1016/0002-9149(88)90947-2
92. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright R. A Comparison of Oral Milrinone, Digoxin, and Their Combination in the Treatment of Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 1989;320(11):677-683. doi:10.1056/nejm198903163201101
93. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4):955-962. doi:10.1016/0735-1097(93)90403-N
94. M Packer, M Gheorghade, J B Young, P J Costantini, K F Adams, R J Cody, L K Smith, L Van Voorhees, L A Gourley MKJ. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med.* 1993;329:1-7.
95. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-533. doi:10.1056/nejm199702203360801
96. Zhou J, Cao J, Jin X, et al. Digoxin is associated with worse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Hear Fail.* 2020;7(1):138-146. doi:10.1002/ehf2.12539
97. Abdul-Rahim AH, Macisaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJV. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: An analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol.* 2016;209:310-316. doi:10.1016/j.ijcard.2016.02.074
98. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure - Faris, RF - 2012 | Cochrane Library. Published 2012. Accessed June 11, 2021. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003838.pub3/full#0>
99. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2345-2351. doi:10.2337/diacare.28.10.2345
100. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JAM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: An observational study. *Circulation.* 2005;111(5):583-590. doi:10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1
101. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: A retrospective analysis. *Acta Diabetol.* 2009;46(2):145-154. doi:10.1007/s00592-008-0090-3
102. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: Retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ.* 2009;339(7736):35. doi:10.1136/bmj.b4731
103. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:39-47. doi:10.1016/j.diabres.2016.04.055
104. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-853. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6
105. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1737-1743. doi:10.2337/diacare.25.10.1737
106. Gerstein HC, Yusuf S, Holman RR, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-1105. doi:10.1016/S0140-6736(06)69420-8
107. Hernandez A V., Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(2):115-128. doi:10.2165/11587580-000000000-00000
108. Association AD. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Supplement 1):S86-S104. doi:10.2337/dc18-S009
109. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Hear Fail.* 2018;6(1):8-17. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.004
110. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* Published online January 26, 2021:326-336. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
111. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/nejmoa2022190
112. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* Published online August 27, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2107038
113. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/nejmoa1911303
114. ClinicalTrials.gov. Clinical trial registration of "Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. (DELIVER)." Published 2021. Accessed June 7, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213>
115. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, et al. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: A post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7). doi:10.1161/JAHA.116.005156
116. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation.* 2015;132(10):923-931. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
117. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Prognostic Implications of Type 2 Diabetes Mellitus



- in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1404-1416. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.061
118. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5-6):545-549. doi:10.1007/s10557-017-6754-x
 119. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, 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(11):1377-1385. doi:10.1093/eurheartj/ehn153
 120. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection. *Circulation*. 2017;135(8):724-735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
 121. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The CHARM-preserved trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-781. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7
 122. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parisis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):744-758. doi:10.1002/ejhf.600
 123. Pavlović A, Polovina M, Ristić A, et al. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(1):72-82. doi:10.1177/2047487318807767
 124. Mohr-Kahaly S. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: Insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1543-1550. doi:10.1016/S0735-1097(01)01183-4
 125. Clinic M, August P, York Hospital Queens N, et al. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-2515. doi:10.1056/NEJMoa0805796
 126. Schwartz L, Bertolet M, Feit F, et al. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D). *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):166-173. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.963512
 127. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-1520. doi:10.1056/nejmoa1602001
 128. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391(10124):939-948. doi:10.1016/S0140-6736(18)30423-9
 129. Park S-J, Ahn J-M, Kim Y-H, et al. Trial of Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1204-1212. doi:10.1056/nejmoa1415447
 130. Du X, Ninomiya T, De Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: Results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1128-1135. doi:10.1093/eurheartj/ehp055
 131. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
 132. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*. 2014;16(9):1257-1283. doi:10.1093/europace/euu194
 133. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-2329. doi:10.1093/eurheartj/ehs150
 134. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Association of Cardiovascular Physicians. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316
 135. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1396-1403. doi:10.1016/j.hrthm.2010.07.031
 136. Kannel WB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J*. 1998;136(2):205-212. doi:10.1053/hj.1998.v136.90226
 137. Heart Failure: Understanding the condition and optimizing treatment - Harvard Health. Accessed April 2, 2021. <https://www.health.harvard.edu/heart-health/heart-failure-understanding-the-condition-and-optimizing-treatment>