

Diabetes y enfermedad cardiovascular

Dres. Carlos Guamán¹, William Acosta^{2,3}, Carla Alvarez⁴, Benhard Hasbum⁵

Resumen

La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Este grupo de pacientes generalmente representa una población con alto o muy alto riesgo cardiovascular, razón por la cual se realiza una estratificación precoz del riesgo, buscando enfocarse objetivamente en el abordaje farmacológico y no farmacológico con una estrategia intensiva.

La enfermedad cardiovascular representa la principal causa de mortalidad, pero en los últimos años se han producido avances en la terapéutica que han demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores. Este artículo revisa la interacción entre diabetes, enfermedades cardiovasculares y su tratamiento.

Palabras clave: DIABETES MELLITUS
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
HIPERTENSIÓN
ISQUEMIA MIOCÁRDICA
INSUFICIENCIA CARDÍACA
ARRITMIAS CARDÍACAS

Diabetes and cardiovascular disease

Summary

Diabetes mellitus is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. This group of patients generally represents a population with high or very high cardiovascular risk, that is the reason for an early stratification of risk, seeking to objectively focus on pharmacological and non-pharmacological approach with an intensive strategy.

Cardiovascular disease represents the main cause of mortality, but in recent years there have been advances in therapeutics that have been shown to reduce major cardiovascular events. This article reviews the interaction between diabetes, cardiovascular diseases and their treatment.

Key words: DIABETES MELLITUS
CARDIOVASCULAR DISEASES
HYPERTENSION
MYOCARDIAL ISCHEMIA
HEART FAILURE
CARDIAC ARRHYTHMIAS

Diabetes e doença cardiovascular

Resumo

A diabetes mellitus é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo. Esse grupo de pacientes geralmente representa uma população com alto ou muito alto risco cardiovascular, razão pela qual se estratifica precocemente o risco, buscando focar objetivamente a abordagem farmacológica e não farmacológica com estratégia intensiva.

A doença cardiovascular representa a principal causa de mortalidade, mas nos últimos anos houve avanços na terapêutica que mostraram reduzir os eventos cardiovasculares maiores. Este artigo analisa a interação entre diabetes, doenças cardiovasculares e seu tratamento.

Palavras chave: DIABETES MELLITUS
DOENÇAS CARDIOVASCULARES
HIPERTENSÃO
ISQUEMIA MIOCÁRDICA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
ARRITMIAS CARDÍACAS

1. Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.
2. Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito, Ecuador.
3. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.
4. Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.
5. Diabetología, Academia & Investigación. San José, Costa Rica.

Correspondencia: Dr. Carlos Guamán. Correo electrónico: cgv0792@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Oct 29, 2020; aceptado Dic 8, 2020.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en el mundo, aproximadamente 463 millones de adultos sufren esta enfermedad, de los cuales la mitad no habrían sido diagnosticados, lo que genera más de 700 mil millones de dólares en gastos para su atención. Ante el aumento de la obesidad, la inactividad física y la esperanza de vida en la población, se estima que para el año 2045 existirán más de 600 millones de personas en el mundo con DM tipo 2 (DM2)⁽¹⁻³⁾. Esta enfermedad permanece infradiagnosticada. El estudio GAMI⁽⁴⁾ (The Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction) demostró, en el contexto de infarto de miocardio, que el test de tolerancia oral a la glucosa detecta DM de nueva aparición o prediabetes en dos tercios de los pacientes.

Se calcula que en 2019 aproximadamente 4,2 millones de adultos de entre 20 y 79 años fallecieron como resultado de la DM y sus complicaciones. La muerte prematura y la discapacidad también se asocian con un impacto económico negativo para los países, esto a menudo se denomina “costos indirectos” de la DM. En Estados Unidos se calcula que las muertes prematuras cuestan 19,9 mil millones de dólares por año para la economía, y se pierden indirectamente un total de 90 mil millones de dólares debido a la DM⁽³⁾. Las patologías cardiovasculares son las que llevan a la muerte⁽⁵⁾, más que la hiperglucemia por sí misma, usualmente en forma de insuficiencia cardíaca (IC), en el contexto del paciente con obesidad y sus complicaciones, como apnea del sueño⁽¹⁻³⁾. En el presente artículo se desarrolla una revisión general sobre la interacción entre la enfermedad cardiovascular y la DM.

Riesgo cardiovascular y diabetes

Un metaanálisis de 102 estudios prospectivos demostró que la DM duplica el riesgo de enfermedad coronaria (EC), ataque cerebrovascular (ACV) isquémico y muerte por enfermedad vascular, independientemente de otros factores de riesgo, siendo mayor el riesgo en mujeres y en edades más tempranas⁽⁶⁾. La duración de la enfermedad, el mal control glucémico y la presencia de complicaciones microvasculares (como enfermedad renal o proteinuria) aumentan tanto el riesgo relativo de eventos cardiovasculares, como el absoluto⁽⁷⁾. Aun con glucemias por debajo del umbral para el diagnóstico de DM, existe riesgo de EC, el cual aumenta con la concentración de glucosa⁽⁶⁾.

Estratificación del riesgo cardiovascular

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología desarrolladas en colaboración con la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes en 2019⁽²⁾, expresan que los pacientes con DM y con tres o más factores de riesgo, o con más de 20 años de duración de la enfermedad, tienen un riesgo cardiovascular muy alto (riesgo de muerte secundaria a un evento cardiovascular en 10 años >10%)^(7,8), así como aquellos con enfermedad cardiovascular o con DM y daño de un órgano diana (como proteinuria o enfermedad renal crónica [filtrado glomerular <30 ml/min/1,73m²])^(2,7). Los pacientes con DM tipo 1 (DM1) diagnosticados en sus primeros 10 años de vida, presentan un riesgo cardiovascular muy alto luego de los 40 años de edad, especialmente las mujeres⁽⁹⁾ (tabla 1).

La mayoría de los pacientes con DM tiene un riesgo cardiovascular alto (riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en 10 años de 5%-10%), con la excepción de los pacientes jóvenes (<35 años) con DM1 de corta duración (<10 años), y aquellos <50 años con DM2 de menos de 10 años de evolución y sin factores de riesgo cardiovascular, quienes tienen un riesgo moderado (riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular de 1%-5% a 10 años)⁽²⁾. Las pacientes de sexo femenino no están protegidas contra la enfermedad cardiovascular prematura ante la presencia de DM, a diferencia de lo observado en la población general⁽¹⁰⁾.

Evaluación del daño cardiovascular

En la actualidad, el uso de biomarcadores como proteína C reactiva, fibrinógeno, troponina de alta sensibilidad, o NT-proBNP en la evaluación del riesgo cardiovascular, no tiene valor clínico⁽¹¹⁾. Por otra parte, el hallazgo de microalbuminuria (30-299 mg/día) predice la aparición de disfunción renal y justifica intervenciones de nefroprotección^(12,13), que incluso impactan en reducción de la mortalidad⁽¹⁴⁾, por lo que su medición está recomendada⁽¹⁵⁾.

El electrocardiograma en reposo puede detectar infarto de miocardio silente en 4% de los pacientes con DM, lo que se asocia con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y mortalidad total en los hombres, pero no en las mujeres⁽¹⁶⁾. En los pacientes con DM1, el aumento del intervalo QT se asocia con mayor mortalidad cardiovascular y el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo se asocia con riesgo de eventos cardiovasculares tanto en DM1 como DM2⁽¹⁷⁾. La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo se asoció con un mayor riesgo de EC mortal y no mortal⁽¹⁸⁾.

El ecocardiograma transtorácico es el primer estudio de imagen que se debe seleccionar para eva-

Tabla 1. Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes. Modificado de referencia⁽²⁾.

| Riesgo moderado | Riesgo alto | Riesgo muy alto |
|--|---|---|
| Pacientes jóvenes (edad <35 años en DM1 y <50 años en DM2) con duración de la DM <10 años, sin daño de órgano diana ^a y sin otros factores de riesgo ^b . | Pacientes con DM de ≥10 años de duración sin daño de órgano diana ^a y con cualquier otro factor de riesgo adicional ^b . | Pacientes con DM y enfermedad cardiovascular establecida. Daño de órgano diana ^a o tres o más factores de riesgo mayores ^b o DM1 de inicio precoz y con más de 20 años de duración. |

^a Proteinuria, disfunción renal (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73m²), hipertrofia del ventrículo izquierdo o retinopatía.

^b Edad, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad.

luar las anomalías estructurales y funcionales asociadas a la DM. Los pacientes con disfunción diastólica o sistólica, o con aumento de la masa del ventrículo izquierdo, tienen peor pronóstico⁽¹⁹⁾. En estudios de resonancia magnética cardíaca se encontró que los pacientes con DM sin EC, tienen fibrosis miocárdica difusa como mecanismo de disfunción diastólica y sistólica, aunque no está recomendada la indicación rutinaria de este examen⁽²⁰⁾.

Los pacientes con DM tienen mayor prevalencia de calcificación coronaria que sujetos de igual edad y sexo, pero sin DM⁽²¹⁾. La tomografía computarizada (TC) puede estimar de forma no invasiva la carga aterosclerótica, la puntuación de calcio arterial coronario puede modificar la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos y de riesgo moderado^(15,21).

El cribado sistemático de la EC asintomática en la DM sigue siendo controvertido, y a la fecha solo se sugiere que sea considerado en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular^(2,22). La presencia de placas carotídeas o femorales detectadas por ecografía se asoció con aumento de los eventos cardiovasculares, por lo que se debe considerar su diagnóstico como modificador de riesgo en pacientes asintomáticos⁽²³⁾. En casos seleccionados, es posible usar técnicas como la gammagrafía de perfusión miocárdica o la angiografía coronaria por TC, que identifica las placas de ateroma que causan estenosis coronaria significativa.

Hipertensión arterial y diabetes

En aproximadamente 70% de los pacientes con DM es posible encontrar hipertensión arterial, debido a que en la mayoría existe una base fisiopatológica de obesidad sobre la que actúan factores desencadenantes, como elementos hereditarios y distribución de la grasa, entre otros; la coexistencia de estas entidades favorece la aparición de enfermedad micro y macrovascular más precoz y severa^(24,25). Varios estudios han demostrado que la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) <140 mmHg y de la

presión arterial diastólica (PAD) <90 mmHg reduce el riesgo de ACV, eventos coronarios y enfermedad renal⁽²⁶⁾. Si el paciente lo tolera, el objetivo de PAS debería ser <130 mmHg, especialmente si hay antecedente de ACV^(24,26). En pacientes ≥65 años, la PAS debería mantenerse entre 130-140 mmHg. En ningún paciente con DM se debe reducir la PAS <120 mmHg ni la PAD <80 mmHg⁽²⁷⁾.

La primera recomendación para la reducción de la presión arterial debe ser la dieta baja en sodio, rica en verduras, frutas y en productos lácteos bajos en grasas⁽²⁷⁾. Una combinación de ejercicio aeróbico con ejercicio de resistencia reduce la PAS en 7 mmHg y la PAD en 5 mmHg⁽²⁸⁾. En el estudio Look AHEAD la reducción de 5% - 10% del peso corporal consiguió una reducción de 5 mmHg de la PAS y de la PAD⁽²⁹⁾.

Si durante la consulta la PAS persiste >140 mmHg o la PAD >90 mmHg a pesar del tratamiento no farmacológico, se debe iniciar tratamiento con antihipertensivos, de los cuales se recomienda en primera línea cualquiera de los grupos con excepción de los betabloqueantes, con mejor evidencia para los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA [inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina] o ARA-II [antagonistas de receptores de angiotensina II]), especialmente si existe microalbuminuria o hipertrofia del ventrículo izquierdo, o ambos^(27,30).

Usualmente se requiere un tratamiento combinado para el adecuado control de la presión arterial, siendo la combinación más respaldada por la evidencia IECA o ARA-II y un bloqueador de los canales de calcio o un diurético. No se recomienda el uso de bloqueadores beta con diuréticos dado que elevan la glucemia, podrían empeorar el control glucémico y deberían evitarse especialmente en pacientes con prediabetes. No se debe combinar IECA con ARA-II^(27,31).

El estudio LEADER encontró una reducción de 1,2 mmHg de la PAS y de 0,6 mmHg de la PAD con los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón (GLP-1)⁽³²⁾, y un metaanálisis encontró que

los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) indujeron una reducción de 2,46 mmHg de la PAS y de 1,46 mmHg de la PAD⁽³³⁾.

Aspirina en prevención primaria de enfermedad coronaria en diabetes

En 2009 se publicó un metaanálisis de ensayos clínicos sobre prevención primaria, que analizó 95.000 sujetos de bajo riesgo, y encontró una reducción de 12% de enfermedad cardiovascular con el uso de aspirina, pero un aumento significativo de hemorragias mayores⁽³⁴⁾. El estudio ASCEND⁽³⁵⁾ (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), publicado en 2018, aleatorizó 15.480 pacientes diabéticos a recibir aspirina 100 mg/día o placebo, encontrando una incidencia de 8,5% de infarto de miocardio, ACV, accidente isquémico transitorio o muerte en los pacientes con aspirina y de 9,6% en los pacientes con placebo (RR=0,88; IC95%, 0,79-0,97; p=0,01), pero las hemorragias mayores aparecieron en 4,1% de los sujetos con aspirina y en 3,2% de los sujetos con placebo (RR=1,29; IC95%, 1,09-1,52; p=0,003).

Basados en estos estudios, en la actualidad se podría recomendar el uso de aspirina (75-100 mg/día) en prevención primaria para pacientes con diabetes y riesgo cardiovascular alto o muy alto, pero en ausencia de contraindicaciones, como alto riesgo de sangrado. No está recomendada en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular moderado⁽²⁾.

Enfermedad coronaria y diabetes

En los pacientes con EC y DM es posible encontrar todos los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como obesidad, tabaquismo, dislipemia e hipertensión arterial. Los estados de hiperglucemia se relacionan con disfunción vasomotora endotelial, anomalías en el metabolismo lipídico, inflamación sistémica y estado protrombótico⁽³⁶⁾. Tan solo el hecho de presentar una alteración de la glucosa en ayunas se asocia a un peor pronóstico cardiovascular. Basándose en estudios observacionales, aproximadamente 70% de los pacientes con EC tiene DM de detección reciente o intolerancia a la glucosa, mientras que solo 20%-30% tiene DM ya conocida al momento del diagnóstico de la EC⁽⁴⁾.

La evidencia sobre el tratamiento de prevención secundaria en pacientes con DM se basa en el análisis de subgrupos de ensayos clínicos, con sus conocidas limitaciones. Pero se demostró en forma indiscutible que el adecuado control glucémico lleva a un retraso en la aparición de las complicaciones microvasculares, y a una reducción de su progresión, por

lo que el control glucémico temprano, efectivo y constante, se encuentra recomendado en todas las guías de práctica clínica^(2,37). Es importante destacar que siempre la primera intervención a realizar debe ser sobre el estilo de vida, recomendando el abandono del hábito tabáquico, realizar un mínimo de 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico y una dieta saludable⁽³⁷⁾.

Un estudio de 753 pacientes del UKPDS⁽³⁸⁾, con un seguimiento medio de 10,7 años, comparó el tratamiento convencional con metformina, encontrando una reducción de 39% del riesgo de infarto de miocardio, de 50% de EC, y de 41% de ACV. Además, estudios observacionales y basados en bases de datos han demostrado que a largo plazo, la metformina mejora el pronóstico cardiovascular de los pacientes con DM^(39,40). Sin embargo, no existen estudios clínicos sobre seguridad cardiovascular a gran escala que hayan sido diseñados para definir su efecto sobre los eventos cardiovasculares, aunque ha sido la base terapéutica en la mayoría de los grandes estudios con los nuevos antidiabéticos orales.

Las sulfonilureas presentan mayor riesgo de hipoglucemia y hay dudas sobre su seguridad cardiovascular. El estudio CAROLINA⁽⁴¹⁾ comparó glimepirida con linagliptina (inhibidor de DPP-4) y demostró similar seguridad cardiovascular en pacientes con DM2. En los diferentes estudios, este grupo no ha demostrado reducción de los eventos cardiovasculares. Entre los efectos secundarios principales de las sulfonilureas se encuentra el aumento de peso y sobre todo la hipoglucemia, siendo esta más frecuente que con cualquier otro hipoglucemiante oral, creciendo la alarma por los episodios de hipoglucemia que puedan desencadenar eventos agudos isquémicos. Se debe tener precaución con las sulfonilureas, ya que existe evidencia creciente aunque contradictoria de un aumento de la mortalidad asociada a su uso⁽⁴²⁾. La glibenclamida es la sulfonilurea que se asocia a mayor riesgo de hipoglucemia severa y mortalidad, y la gliclazida al menor riesgo, sin que exista diferencia entre las presentaciones de liberación inmediata o prolongada^(42,43).

El uso de las tiazolidinedionas ha sido discutido. El estudio PROactive⁽⁴⁴⁾, que valoró la pioglitazona en su publicación original, no mostró beneficio cardiovascular estadísticamente significativo, y la frecuencia de IC fue más alta, sin un aumento en la mortalidad. Hay que considerar que el objetivo primario evaluó siete eventos (muerte de cualquier causa, infarto no fatal, ACV, síndrome coronario agudo, amputación de miembros inferiores, revascularización coronaria o revascularización de miembro inferior). Luego de que un metaanálisis

evaluó los eventos cardiovasculares durante el tratamiento con rosiglitazona en 2008⁽⁴⁵⁾ y encontró un aumento en el riesgo de infarto de miocardio, se decidió modificar la normativa de fármacos para DM, y desde entonces todos los fármacos para DM deben demostrar seguridad cardiovascular antes de ser aprobados para uso comercial.

Los inhibidores de la DPP-4 han demostrado ser no inferiores al placebo; la saxagliptina se asoció a un aumento del riesgo de hospitalización por IC, en el análisis de subgrupos se encontró que el mayor riesgo se presentaba en los pacientes con IC preexistente y en aquellos con enfermedad renal crónica⁽⁴⁶⁾, por lo que no se recomienda en estas poblaciones particulares.

Dentro del grupo de los agonistas del receptor de GLP-1, el ensayo LEADER⁽³²⁾ evaluó la liraglutida 0,6 mg - 1,8 mg una vez al día versus placebo, y demostró una reducción significativa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ACV no mortal en 13% de los pacientes durante un seguimiento de 3,1 años. El estudio SUSTAIN-6⁽⁴⁷⁾ encontró que la semaglutida 0,5 mg - 1 mg una vez a la semana redujo de forma significativa en 26% los eventos cardiovasculares y en 39% los ACV no mortales durante un seguimiento de 2,1 años. En el estudio PIONEER-6⁽⁴⁸⁾ se demostró la no inferioridad de semaglutida oral (único GLP-1 oral en uso actual) en la reducción de eventos cardiovasculares, pero existió un aumento significativo de retinopatías, como hemorragia vítrea o ceguera. Se ha demostrado que estos fármacos reducen levemente la PAS y provocan pérdida de peso, mejorando de esta manera los parámetros cardiovasculares⁽⁴⁹⁾.

Los inhibidores del SGLT-2 han sido los grandes protagonistas en los últimos años. En el estudio EMPA-REG OUTCOME⁽⁵⁰⁾, la empagliflozina 10 mg o 25 mg/día se asoció a una reducción de 14% de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ACV no mortal, en comparación con placebo, durante un seguimiento de 3,1 años, con una disminución estadísticamente significativa de 38% de la muerte cardiovascular. Pero se encontró un aumento estadísticamente no significativo de 24% del riesgo de ACV no mortal. Se estimó un número necesario a tratar (NNT) de 39 para prevenir una muerte en tres años. Resultados similares se encontraron con canagliflozina 100 mg - 300 mg una vez al día; sin embargo, se evidenció un aumento de la incidencia de fracturas de extremidades inferiores y amputaciones⁽⁵¹⁾. En el estudio DECLARE-TIMI 58⁽⁵²⁾, la dapagliflozina 10 mg una vez al día se asoció a una menor tasa de hospitalización por IC, pero no de muerte cardiovascular en un seguimiento de 4,2 años contra placebo. En el estudio

CREDESCENCE⁽⁵³⁾, la canagliflozina se asoció a disminución de los desenlaces adversos renales, cardiovasculares y de la hospitalización por IC en comparación con placebo. El beneficio de los inhibidores del SGLT-2 no está directamente relacionado con la disminución del valor de glucosa, y aunque se han propuesto varios mecanismos, se encuentran aún en estudio⁽⁵⁴⁾.

En el estudio ORIGIN⁽⁵⁵⁾ se asignó a 12.537 pacientes con DM2 y prediabetes a tratamiento con insulina glargina U100 o tratamiento convencional, y luego de un seguimiento de 6,2 años no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al infarto de miocardio no mortal, ACV no mortal o mortalidad por causa cardiovascular, pero el uso de insulina se asoció a más hipoglucemias y aumento de peso. El estudio DEVOTE 7⁽⁵⁶⁾, con 7.637 pacientes aleatorizados a insulina glargina U100 comparado a insulina degludec, mostró mayor riesgo de muerte cardiovascular, de cualquier causa y eventos adversos mientras mayor era la edad de los individuos expuestos, mostrando beneficio en el grupo tratado con insulina degludec.

Síndrome coronario agudo y diabetes

En el síndrome coronario agudo aproximadamente 20%-25% de los pacientes son diagnosticados de DM luego del evento^(4,57). El diagnóstico resulta un reto dada la alta frecuencia de hiperglucemia de estrés, y no debe limitarse a la determinación de glucemia en ayunas, se debería solicitar hemoglobina glicosilada (HbA1c) o una prueba de sobrecarga oral de glucosa antes del alta^(2,4,57). El valor de HbA1c se relaciona fuertemente con mortalidad en este grupo de pacientes⁽⁵⁸⁾.

El estudio CREATE ECLA GIK⁽⁵⁹⁾, que incluyó pacientes latinoamericanos, valoró la administración de una infusión de glucosa-insulina-potasio con un objetivo de glucemia de 126 mg/dl - 200 mg/dl en 20.201 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, acumulando 1.980 muertes y sin demostrar ningún beneficio, por lo que esta práctica se abandonó. El estudio DIGAMI 1⁽⁶⁰⁾ asignó al azar a 620 pacientes al inicio de un infarto de miocardio a una infusión de insulina de 5 U/h intravenosa (IV) más glucosa IV, seguido de insulina subcutánea, para un objetivo de glucemia de 126 mg/dl - 198 mg/dl, encontrando una reducción de la mortalidad en el seguimiento de un año. Pero existen una serie de ensayos clínicos que no han encontrado beneficios con el control intensivo de glucosa⁽⁶¹⁾, y los estudios DIGAMI 2⁽⁶²⁾ y NICE- SUGAR⁽⁶³⁾ indicaron que los episodios de hipoglucemia resultan nocivos para el miocardio isquémico y se asocian con

mayor riesgo de muerte y peor pronóstico cardiovascular. Las guías internacionales recomiendan el uso de insulina en los diabéticos con hiperglucemia >180 mg/dl, adaptando el objetivo a las comorbilidades de cada paciente (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C)⁽²⁾.

Insuficiencia cardíaca y diabetes

Los pacientes con IC, sea esta con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVI-R) o conservada (FEVI-C), tienen mayor riesgo de presentar DM⁽⁶⁴⁾. Desde la otra cara de la moneda, el solo hecho de tener DM constituye un factor de riesgo para presentar en el futuro IC⁽⁶⁵⁾.

En los estudios observacionales de individuos diabéticos, aproximadamente 25% de pacientes con IC desconocían su padecimiento, siendo más frecuente encontrar IC con FEVI-C (en 75% de los pacientes) que IC con FEVI-R (en 25%)⁽⁶⁶⁾. Mientras que los pacientes sin IC al principio de los estudios tuvieron de dos a cinco veces más riesgo de presentar IC, aumentando el riesgo con el incremento del valor de la HbA1c $\geq 5,5\%$ ^(64,67).

En la población con IC con FEVI-R, la DM es el principal marcador predictivo de complicaciones, teniendo una mortalidad cardiovascular 50%- 90% más alta, independientemente de la FEVI⁽⁶⁸⁾. Se ha encontrado que un paciente con IC y prediabetes o DM sin diagnosticar, tiene mayor riesgo de muerte y peor resultado clínico⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

La IC se asocia a un estado de insulino-resistencia, lo que probablemente se relacione con la mayor prevalencia de DM en esta población. No se ha encontrado ninguna asociación con el valor de la FEVI, pero sí se ha detectado un aumento del riesgo de presentar DM a mayor gravedad de la IC y con el uso de diuréticos de asa⁽⁶⁹⁾.

En los pacientes con DM las principales causas de IC son la EC, la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y los diferentes efectos directos de la insulino-resistencia y de la hiperglucemia en el miocardio^(64,65,68,69). En los pacientes diabéticos, la EC es usualmente acelerada, grave, difusa y silente, y el riesgo de infarto de miocardio e isquemia miocárdica se encuentra aumentado⁽⁷⁰⁾. Los datos sobre miocardiopatía diabética provienen de diversos estudios observacionales, con muestras pequeñas, por lo que la existencia de este tipo particular de miocardiopatía no se ha confirmado, aunque probablemente la aparición de IC se deba a complejos mecanismos fisiopatológicos independientes de la presencia de EC o hipertensión⁽⁷¹⁾.

El tratamiento de la IC es el mismo que en la población sin DM, dado que los ensayos clínicos que

han probado la valía de los diversos fármacos y dispositivos contaron con una población representativa de pacientes con DM⁽⁷²⁾. Respecto al tratamiento con betabloqueantes, carvedilol puede tener cierta ventaja por haber mostrado un efecto favorable en la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico, pero la relevancia clínica de esto aún es incierta⁽⁷³⁾.

De los nuevos fármacos para el tratamiento de la IC, vale la pena destacar que sacubitrilo-valsartán se asoció a una mayor reducción de HbA1c y a una menor tasa de inicio de insulina durante un seguimiento de tres años en pacientes con DM⁽⁷⁴⁾. En el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos del estudio PARADIGM HF, sacubitrilo-valsartán demostró una disminución de la morbimortalidad frente a enalapril, pero sin significación estadística⁽⁷⁵⁾.

Respecto al objetivo de glucemia, no existe evidencia de que el control estricto sea mejor que el menos intenso, por lo que se recomienda un objetivo liberal de HbA1c <8%, evitando la hipoglucemia⁽²⁾.

La metformina es segura en pacientes con función renal moderadamente reducida (filtrado glomerular >30 ml/min/1,73m²) y se ha asociado a un menor riesgo de muerte u hospitalización por IC en comparación con las sulfonilureas y la insulina; no se ha encontrado incremento significativo en la aparición de acidosis láctica, observado con otras biguanidas⁽⁷⁶⁾. Las sulfonilureas se han asociado con mayor riesgo de IC y de mortalidad en relación con la metformina⁽⁷⁷⁾. No se recomiendan las tiazolidinedionas⁽²⁾. La saxagliptina (inhibidor DPP-4) se asoció a un aumento del riesgo de hospitalización por IC⁽⁴⁶⁾, mientras que la alogliptina, la sitagliptina y la linagliptina tuvieron resultados no estadísticamente significativos en relación con esta variable, por lo que el uso de este grupo farmacológico en pacientes con IC y DM no se encuentra recomendado como primera línea; sitagliptina y linagliptina pueden llegar a ser considerados en caso necesario, con un grado de recomendación IIb, nivel de evidencia A, al igual que los agonistas de GLP-1 (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida y dulaglutida)⁽²⁾, mientras que, como ya se destacó, no se recomienda saxagliptina en esta población.

Dentro de los nuevos fármacos se destaca la empagliflozina, que disminuyó el riesgo de hospitalización por IC tanto en pacientes con enfermedad previa como sin esta, observándose una menor mortalidad hospitalaria⁽⁵⁰⁾. El estudio DAPA HF⁽⁷⁸⁾ aleatorizó 4.744 pacientes con IC a recibir dapagliflozina 10 mg/día o placebo, con 55% de pacientes no diabéticos en cada grupo. Se demostró una reducción estadísticamente significativa de 26% en la variable combinada (empeoramiento de IC y muerte cardiovascular), tanto en pacientes diabéticos como no

diabéticos. Actualmente los inhibidores del SGLT-2 se recomiendan en pacientes con DM y alto riesgo de IC⁽²⁾, y probablemente en los próximos años se encontrarán en las guías de práctica clínica como fármacos recomendados en IC tanto en pacientes con DM como sin esta.

Arritmias y diabetes

La DM es un factor de riesgo independiente para la aparición de fibrilación auricular (FA) debido a diversos mecanismos como la remodelación autonómica, electromecánica y estructural, y la variabilidad glucémica. Ante la aparición de FA, existe mayor riesgo de presentar IC aguda por la pérdida de la contracción auricular. La coexistencia de DM y FA aumenta el riesgo de ACV y muerte cardiovascular^(79,80).

En un paciente con FA, la presencia de DM incrementa el riesgo de ACV en 2%-3,5% anualmente⁽⁸¹⁾. Por el beneficio que representa el control más agresivo de los factores de riesgo cardiovascular en esta población, se recomienda el tamizaje de esta arritmia mediante la palpación del pulso y la confirmación con electrocardiograma^(2,15,82). La FA, ya sea paroxística o persistente, es un factor de riesgo independiente para ACV en pacientes con DM, por lo que se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos (como primera línea por su menor riesgo de sangrado) o de warfarina⁽⁸²⁾.

En los pacientes diabéticos es frecuente la aparición de latidos ventriculares prematuros y de taquicardia ventricular no sostenida, y su hallazgo debe motivar al clínico a la búsqueda de cardiopatía estructural con electrocardiograma de esfuerzo, ecocardiografía, angiografía coronaria o resonancia magnética, según corresponda^(83,84). El riesgo de un evento cardíaco lo marca la cardiopatía preexistente y no el latido ectópico⁽⁸³⁾. En los pacientes muy sintomáticos se pueden utilizar betabloqueantes o antagonistas de los canales de calcio, y en ausencia de cardiopatía estructural es posible indicar antiarrítmicos de clase IC (flecainida o propafenona) o la ablación con catéter⁽⁸⁴⁾.

El diagnóstico y tratamiento de la taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular son iguales que en los pacientes no diabéticos^(83,85). Los pacientes con prediabetes o DM tienen cuatro veces mayor riesgo de muerte súbita cardíaca que los no diabéticos⁽⁸⁶⁾. Los pacientes con DM y antecedentes de infarto de miocardio tienen mayor riesgo, y si la FEVI <35%, la mortalidad aumenta sustancial-

mente, por lo que se hace necesario determinar qué pacientes se beneficiarían del implante de un cardiodesfibrilador. Por otro parte, se debe medir la duración del QRS para identificar los candidatos a terapia de resincronización cardíaca⁽⁸⁵⁾, si bien el análisis de las pautas de recomendación de estos dispositivos excede el objetivo de esta revisión.

En los pacientes con IC con FEVI-R está recomendado el tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueantes y antagonistas del receptor de mineralocorticoides para reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca⁽⁷²⁾.

Se ha encontrado que tanto la bradicardia como los latidos prematuros ventriculares son más frecuentes durante los períodos de hipoglucemia nocturna, por lo que se planteó la posibilidad de una asociación entre el aumento de la mortalidad nocturna y el control glucémico intensivo⁽⁸⁷⁾. Se postuló que el riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con DM puede estar incrementado por nefropatía, disautonomía, intervalo QTc prolongado, hipoglucemia y comorbilidades.

Conclusiones

La enfermedad cardiovascular y la DM comparten los mismos factores de riesgo, siendo constante su interacción. Todo paciente con DM presenta riesgo cardiovascular significativo, por lo que el equipo de salud a cargo de su atención, no debe minimizar esta asociación, generando estrategias para optimizar el tratamiento farmacológico y no farmacológico, con el fin de reducir las complicaciones macro y microvasculares, disminuir la mortalidad cardiovascular, mejorar el pronóstico y la calidad de vida a largo plazo.

La terapéutica en DM es un ámbito en constante avance, los estudios recientes han demostrado que los nuevos fármacos son una herramienta más, que orientados a la fisiopatología de la enfermedad logran no solo la disminución de los valores de glucemia, sino, lo que es más importante, la disminución de los eventos cardiovasculares mayores. Esto ha iniciado una nueva era en el abordaje y en la posibilidad de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. Debemos esperar la ratificación a futuro de los alentadores resultados encontrados en los ensayos randomizados, procurando siempre conservar un adecuado balance entre costo y beneficio.

Carlos Guamán, <https://orcid.org/0000-0002-1065-1988>
William Acosta, <https://orcid.org/0000-0002-0943-4476>
Carla Alvarez, <https://orcid.org/0000-0002-5774-0814>
Benhard Hasbum, <https://orcid.org/0000-0001-9298-2942>

Este artículo fue aceptado para su publicación por Editor anterior: Dr. Gerardo Soca.

Bibliografía

1. **Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ.** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007
2. **Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.** 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
3. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas - 9th Edition [Internet]. Bruselas: International Diabetes Federation; 2019 [consulta 15 Ene 2021]. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf
4. **Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al.** Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2002;359(9324):2140-4. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09089-X
5. **Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, et al.** Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation.* 2009;119(13):1728-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176
6. **Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, et al.** Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
7. **Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosi- borod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al.** Excess mortality among persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504347
8. **Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keefe LM, et al.** Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015;314(1):52-60. doi: 10.1001/jama.2015.7008
9. **Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al.** Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018;392(10146):477-86. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X
10. **Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, Tuomi- lehto J, Fang X, Kim HC, et al.** Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980.793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):538-46. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30079-2
11. **Price AH, Weir CJ, Welsh P, McLachlan S, Strachan MWJ, Sattar N, et al.** Comparison of non-traditional biomarkers, and combinations of biomarkers, for vascular risk prediction in people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Atherosclerosis.* 2017; 264: 67-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.009
12. **de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al.** Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(11): 1969-77. doi: 10.2215/CJN.0287-0316
13. **Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al.** Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59(11):2298-307. doi: 10.1007/s00125-016-4065-6
14. **Savarese G, Dei Cas A, Rosano G, D'Amore C, Musella F, Mosca S, et al.** Reduction of albumin urinary excretion is associated with reduced cardiovascular events in hypertensive and/or diabetic patients. A meta-regression analysis of 32 randomized trials. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):403-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.065
15. **Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.** 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;252:207-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037
16. **Hadaegh F, Ehteshami-Afshar S, Hajebrahimi MA, Hajsheikholeslami F, Azizi F.** Silent coronary artery disease and incidence of cardiovascular and mortality events at different levels of glucose re-

- gulation; results of greater than a decade follow-up. *Int J Cardiol.* 2015;182:334-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.017
17. **Stettler C, Bearth A, Allemann S, Zwahlen M, Zanchin L, Deplazes M, et al.** QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia.* 2007;50(1):186-94. doi: 10.1007/s00125-006-0483-1
 18. **Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al.** Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33(7): 1578-84. doi: 10.2337/dc10-0125
 19. **Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, et al.** Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14): 1704-16. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.792
 20. **Ng AC, Auger D, Delgado V, van Elderen SGC, Bertini M, Siebelink HM, et al.** Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping and sub-clinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(1): 51-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.965608
 21. **Valenti V, Hartaigh BÓ, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Heo R, et al.** Absence of coronary artery calcium identifies asymptomatic diabetic individuals at low near-term but not long-term risk of mortality: a 15-year Follow-Up Study of 9715 patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(2):e003528. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003528
 22. **Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, et al.** Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(8):838-46. doi: 10.1093/ehjci/jev014
 23. **Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al.** Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2285-90. doi: 10.2337/dc11-0816
 24. **Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A.** Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(6):603-15. doi: 10.1001/jama.2014.18574
 25. **Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM.** Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5): 575-84. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005
 26. **Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH.** Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation.* 2011;123(24):2799-810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337
 27. **Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.** 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
 28. **Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, et al.** Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med.* 2018;48(8):1781-97. doi: 10.1007/s40279-018-0930-4
 29. **Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al.** Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1481-6. doi: 10.2337/dc10-2415
 30. **Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al.** Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(1): 77-85. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.046
 31. **Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ.** Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009;122(3): 290-300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038
 32. **Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.** Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
 33. **Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP.** Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22,528 patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007
 34. **Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al.** Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678): 1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
 35. **Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al.** Effects of Aspirin for primary prevention in persons with diabetes me-

- litus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988
36. **Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al.** ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehz108
37. **Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al.** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
38. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131): 854-65. Fe de errata en: *Lancet* 1998; 352 (9139): 1558
39. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.** 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470
40. **Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, et al.** Diabetes medications as monotherapy or Metformin-Based combination therapy for type 2 Diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740-51. doi: 10.7326/M15-2650
41. **Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al.** Effect of Linagliptin vs Glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322(12):1155-66. doi: 10.1001/jama.2019.13772
42. **Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al.** Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):329-35. doi: 10.1111/dom.12821
43. **Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR.** Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):43-51. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X
44. **Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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):1279-89. doi: 10.1016/ S0140- 6736 (05)67528-9
45. **Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356 (24):2457-71. doi: 10.1056/NEJMoa072761. Fe de erratas en: *N Engl J Med.*2007;357(1):100
46. **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.** Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684
47. **Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.** Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
48. **Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.** Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9): 841-51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118
49. **Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ.** Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849-70. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.117.028136
50. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/ NEJMoa1504720
51. **Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al.** Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/ NEJMoa-1611925
52. **Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.** Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
53. **Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.** Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
54. **Zelniker TA, Braunwald E.** Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):422-34. doi: 10.1016/j.jacc. 2019. 11.031
55. **Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al.** Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N*

- Engl J Med. 2012;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858
56. **Pratley RE, Emerson SS, Franek E, Gilbert MP, Marso SP, McGuire DK, et al.** Cardiovascular safety and lower severe hypoglycaemia of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: Results from DEVOTE (DEVOTE 7). *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(7):1625-33. doi: 10.1111/dom.13699
57. **Arnold SV, Lipska KJ, Inzucchi SE, Li Y, Jones PG, McGuire DK, et al.** The reliability of in-hospital diagnoses of diabetes mellitus in the setting of an acute myocardial infarction. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2014;2(1):e000046. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000046
58. **Stolker JM, Sun D, Conaway DG, Jones PG, Masoudi FA, Peterson PN, et al.** Importance of measuring glycosylated hemoglobin in patients with myocardial infarction and known diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1090-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.010
59. **Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al.** Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(4):437-46. doi: 10.1001/jama.293.4.437
60. **Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al.** Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(1):57-65. doi: 10.1016/0735-1097(95)00126-k
61. **Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, et al.** Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2010;96(20):1622-6. doi: 10.1136/hrt.2010.194563
62. **Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al.** Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26(7):650-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehi199
63. **Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al.** Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625
64. **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):1879-84. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879
65. **Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM.** Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med.* 1999;106(6):605-12. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00126-6
66. **Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al.** High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55(8):2154-62. doi: 10.1007/s00125-012-2579-0
67. **Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, 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):2020-6. doi: 10.2337/db10-0165
68. **Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A.** Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(6):494-503. doi: 10.1177/1479164118794619
69. **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):1595-600. doi: 10.1007/s00125-014-3259-z
70. **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):1879-84. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879
71. **Seferović PM, Paulus WJ.** Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-27, 1727a-1727c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134
72. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJ, et al.** 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(8):891-975. doi: 10.1002/ehf.592
73. **Arnold SV, Spertus JA, Lipska KJ, Lanfear DE, Tang F, Grodzinsky A, et al.** Type of beta-blocker use among patients with versus without diabetes after myocardial infarction. *Am Heart J.* 2014;168(3):273-9.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.04.018
74. **Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, 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):333-40. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6

75. **McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees.** Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
76. **Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al.** Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
77. **Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, 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):145-54. doi: 10.1007/s00592-008-0090-3
78. **McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, 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
79. **Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, et al.** Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):621-7. doi: 10.1177/2047487315599892
80. **Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, 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):1128-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehp055
81. **Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A.** Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):56-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004
82. **Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.** 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020: ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
83. **Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T, et al.** EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace.* 2014;16(9):1257-83. doi: 10.1093/europace/euu194
84. **Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al.** 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34(29):2281-329. doi: 10.1093/eurheartj/ehs150
85. **Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, 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 Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
86. **Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS.** Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005;26(20):2142-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi376
87. **Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al.** Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes.* 2014;63(5):1738-47. doi: 10.2337/db13-0468