Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la Insuficiencia Cardíaca

• *Uso de nuevas drogas antidiabéticas en insuficiencia cardíaca.*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de septiembre de 2020
Aceptado el 11 de septiembre de 2020
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Comité Ejecutivo

Mirta Diez (SAC)[1], Eduardo R Perna (FAC)[2], Enrique Fairman (SAC)[3], Guillermo Cursack (FAC)[4]; Jorge Thierer (SAC)[5]; Felipe Martínez (FAC)[6].

Comité de redacción

Hugo Sanabria (SAC)[7], María L Coronel (FAC)[8], José L Barisani (SAC)[9], Daniela García Brasca (FAC)[10], Alberto Fernández (SAC)[11], Clara Huerta (FAC)[12], Stella M Pereiro González (SAC)[13], Diego Echazarreta (FAC)[14], Oscar Salomone (SAC)[15], Lilia Lobo Márquez (FAC)[16].

Comité de revisión

Cesar Belziti (SAC)[17]; Sergio Perrone (FAC)[18].

1. Sección de Insuficiencia Cardíaca, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

2. División Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J F Cabral, Corrientes. MTFAC

3. Insuficiencia Cardíaca, Clínicas Bazterrica y Santa Isabel, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

4. Cardiología, Sanatorio Esperanza, Santa Fe. MTFAC

5. Unidad Insuficiencia Cardíaca, CEMIC. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

6. Profesor de Medicina, Universidad Nacional de Córdoba, Director del Instituto DAMIC - Fundación Rusculleda. Córdoba. Argentina. MTFAC

7. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MASAC, MTSAD

8. División Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J F Cabral, Corrientes. MTFAC

9. Área Insuficiencia Cardíaca, Hospital Presidente Perón, Avellaneda. Jefe de Unidad Coronaria, Clínica Adventista Belgrano, Buenos Aires. MTSAC

10. Hospital Italiano de Córdoba. Córdoba. MTFAC

11. Cardiología, Sanatorio Modelo Quilmes, Buenos Aires. MTSAC

12. Hospital Córdoba. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba. MTFAC

13. Sección Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Complejo Médico "Churruca-Visca". CABA. MTSAC

14. Hospital San Juan de Dios, La Plata, Buenos Aires. MTFAC

15. Hospital Privado Universitario, Instituto Universitario para las Ciencias Biomédicas. Córdoba. MTSAC

16. Instituto de Cardiología, Tucumán. MTFAC

17. Área Insuficiencia Cardíaca. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

18. Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce"- Néstor Kirchner, Director de la Revista Insuficiencia Cardíaca. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTFAC

ÍNDICE

• **Introducción**

1. Epidemiología

1.1. Datos generales sobre diabetes e insuficiencia cardíaca.

1.2. Incidencia y prevalencia de insuficiencia cardíaca en los pacientes con diabetes

1.3. Incidencia y prevalencia de diabetes en los pacientes con insuficiencia cardíaca

2. Fisiopatología y diagnóstico

2.1. Rol de la diabetes en el desarrollo de la IC.

2.2. Como detectar la presencia de IC/disfunción ventricular en un diabético.

3. Detección de trastornos del metabolismo de la glucosa en insuficiencia cardíaca

3.1. Impacto pronóstico de la diabetes en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

3.2. Hallazgos comparativos de ensayos clínicos y registros.

3.3. Diabetes en insuficiencia cardíaca ambulatoria y hospitalizada.

3.4. Insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida vs preservada.

4. Impacto pronóstico de los trastornos metabólicos y prediabetes en los pacientes con IC. Importancia del diagnóstico precoz

5. Tratamiento clásico de la insuficiencia cardíaca en el paciente diabético

5.1. Medidas generales.

5.2. Tratamiento farmacológico.

5.2.1. Diuréticos.

5.2.2. Inhibidores del sistema renina angiotensina e inhibidores de neprilisina.

5.2.3. Antagonistas de receptores de mineralocorticoides.

5.2.4. Beta-Bloqueantes.

5.2.5. Ivabradina.

5.2.6. Digoxina.

5.3. Terapia eléctrica.

5.3.1. Cardiodesfibrilador implantable.

5.3.2. Terapia de resincronización cardíaca.

5.4. Tratamiento quirúrgico.

6. Tratamiento de la diabetes en la insuficiencia cardíaca

6.1. Impacto del control glucémico en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.

6.2. Medidas generales

6.2.1. Pautas nutricionales

6.2.2. Actividad física

6.3. Fármacos para manejo de la hiperglucemia del paciente con DM

6.3.1. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2

6.3.2. Metformina

6.3.3. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón de tipo 1

6.3.4. Inhibidores de la dipeptilpeptidasa-4

6.3.5. Sulfonilureas

6.3.6. Insulina

6.3.7. Tiazolidinedionas

6.4. Algoritmos de manejo de la hiperglucemia del paciente con DM e IC.

7. Drogas antidiabéticas en la insuficiencia cardíaca con y sin diabetes

8. Complicaciones relacionadas al tratamiento de la diabetes

9. El tratamiento moderno de la insuficiencia cardiaca

10. Conclusiones y Perspectiva. Futuras direcciones y preguntas no contestadas

Bibliografía

SIGLAS

ACC/AHA: American College of Cardiology / American Heart Association
ADA: American Diabetes Association
arGLP-1: Agonistas del receptores del péptido similar al glucagón de tipo 1
ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoideo
ARNI: Inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina
BB: Bloqueadores beta-adrenérgicos
BNP: Péptido natriurético tipo B
BRA: Bloqueantes del receptor de la angiotensina
BRI: Bloqueo de rama izquierda
CDI: Cardio-desfibrilador implantable
DM2: Diabetes mellitus tipo 2
ECV: Enfermedad cardiovascular
ERT: Enfermedad renal terminal
FC: Frecuencia cardíaca
FE: Fracción de eyección
FG: Filtrado glomerular
GAA: Glucemia alterada en ayunas
HbA1C: Hemoglobina glicosilada A1c
HR: Hazard ratio
IC: Insuficiencia cardíaca
IC95%: Intervalo de confianza del 95%
ICFEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
ICFEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ICFEri: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango intermedio
iDPP4: Inhibidores de la dipeptilpeptidasa-4
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
INaH+: Intercambiador sodio-hidrogeniones
iSGLT2: Inhibidor del SGLT2
MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores
NT-proBNP: Porción amino terminal de BNP
PreDM: Estado prediabético
PTG: Prueba de tolerancia a la glucosa
rGLP-1: Receptores del péptido similar al glucagón de tipo 1
RI: Resistencia a la insulina
RNM: Resonancia nuclear magnética
RR: Riesgo relativo
SGLT2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2
SM: Síndrome metabólico
SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAG: Tolerancia anormal a la glucosa
TRC: Terapia de resincronización cardíaca
TRC-D: TRC asociada a CDI
VI: Ventrículo izquierdo
WHO: World Health Organization

ACRÓNIMOS

- **ACTION HF:** Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training
- **ADVANCE:** Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
- **CANVAS:** Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
- **CHARM:** Candesartan in Heart Failure
- **CREDENCE:** Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
- **DAPA-CKD:** Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease
- **DAPA-HF:** Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure
- **DECLARE TIMI-58:** Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58
- **DELIVER-HF:** Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure
- **DIG:** Digitalis Investigation Group
- **EMPA-REG:** Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
- **EMPEROR Reduced:** EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction
- **EMPEROR Preserved:** EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction
- **EMPHASIS - HF:** Eplerenona in Mild patients hospitalization on Survival Study in Heart Failure
- **EPHESUS:** Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
- **I-PRESERVE:** Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study
- **LEADER:** Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
- **MAGGIC:** Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
- **OPTIMIZE-HF:** Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure
- **ORIGIN:** Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention
- **PARADIGM-HF:** Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
- **PARAGON-HF:** Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction
- **SHIFT:** Systolic Heart failure treatment with If inhibitor ivabradine Trial
- **SYNTAX:** Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery
- **TECOS:** Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
- **TOPCAT:** Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist
- **VERTIS CV:** Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituyen dos de las patologías más prevalentes entre la población adulta. Además, la presencia de una predispone y agrava el desarrollo de la otra. Como consecuencia de la propia dinámica poblacional (mayor expectativa de vida, incremento de la obesidad, estilo de vida no saludable) es esperable que ambas enfermedades se incrementen en los próximos años.

Mecanismos fisiopatológicos comunes generan una cercana interdependencia y determinan también que algunas estrategias terapéuticas tengan efectos beneficiosos en ambas enfermedades, tal como enalapril, carvedilol y sacubitril-valsartán originariamente prescriptas para la IC, pero con efectos beneficiosos también en DM2.[1,2] Por el contrario, existen tratamientos incompatibles entre ambas condiciones, como las glitazonas, utilizadas en DM2, pero perjudiciales en IC.

En los últimos años se han adquirido nuevos conocimientos y reinterpretado otros. Es el caso de las gliflozinas, originariamente pensadas como drogas hipoglucemiantes que posteriormente demostraron beneficios en los pacientes con IC, independientemente de la presencia o no de DM2.

Por todo lo expuesto, la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología han considerado necesario establecer por primera vez en conjunto, lineamientos de cómo abordar simultáneamente ambas patologías, con una sinergia de tratamiento que resulte complementaria. Estas recomendaciones no pretenden reemplazar a las actuales guías disponibles de IC ni de DM2, sino a partir de la evidencia disponible aportar una toma de posición basada en el juicio crítico para colaborar en las decisiones frente al paciente.

1. EPIDEMIOLOGÍA

1.1. Datos generales sobre diabetes e insuficiencia cardíaca

La IC es un enorme problema de salud pública, que afecta a más de 26 millones de personas en el mundo y se estima que desde los 40 años una de cada 5 desarrollará IC en el resto de su vida, con un incremento de la prevalencia asociado al envejecimiento poblacional.[3–5] En Argentina representa la primera causa de muerte cardiovascular, superando a la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la hipertensión arterial en número de muertes por habitante por año, según las estadísticas gubernamentales del año 2018.[6] La hospitalización por IC es una de las principales causas de admisión en mayores de 65 años de edad. La tasa de rehospitalización es del 25-30% dentro de los seis meses y la mortalidad anual se acerca al 30% tras un episodio de descompensación.[7,8]

La prevalencia mundial de diabetes en 2019 se estima en 9,3% (463 millones de personas), aumentando a 10,2% (578 millones) en 2030 y 10.9% (700 millones) en 2045. La prevalencia es mayor en zonas urbanas que rurales, y en países de altos ingresos que de bajos ingresos. Una de cada dos personas con diabetes no lo saben.[9] En Latinoamérica hay aproximadamente 30 millones de diabéticos y se estima que en 20 años se acercarán a los 50 millones.[10] En Argentina los datos son coincidentes, el 12,7% de los adultos tienen DM2 llegando al 20% en los mayores de 65 años.11 Estas cifras se encuentran en claro aumento, lo mismo que factores de riesgo asociados a la enfermedad, como el sobrepeso y obesidad (61,6%), el sedentarismo (64,9) y la hipertensión arterial (34,6%).[11]

Existe un claro nexo epidemiológico entre IC y DM2. Coexisten muy frecuentemente y cada una incrementa, de manera independiente, el riesgo para la otra. Se espera que ambas condiciones aumenten su prevalencia en el tiempo y si bien cada una se asocia individualmente a una considerable morbi-mortalidad, su coexistencia empeora los resultados en los pacientes, con impacto en la sobrevida, calidad de vida y los costos de atención en salud.

1.2. Incidencia y prevalencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes

La enfermedad cardiovascular (ECV) está presente en el 32,2% de todas las personas diagnosticadas con DM2 siendo la principal causa de mortalidad.[12] Un metaanálisis de datos individuales de 68 estudios con 980.793 adultos con 10 años de seguimiento promedio, de los cuales el 4,3% tenían diabetes, demostró que su presencia implica un riesgo relativo (RR) de 2,30 (intervalo de confianza del 95% [IC95%] 2,18-2,44) para mortalidad de causa vascular, ajustando por la tensión arterial sistólica, el colesterol, el tabaquismo y el índice de masa corporal. El riesgo es el doble en hombres, el triple en mujeres y hasta 5 veces mayor en ellas entre 35 y 59 años).[13] Los pacientes con DM2 tienen 112% más riesgo de IC en comparación con la población general.[14]

Los riesgos relativo y absoluto son más elevados en aquellos con DM2 de más tiempo de evolución y con complicaciones microvasculares, incluyendo enfermedad renal o proteinuria. En una cohorte de 435.369 pacientes con un seguimiento de 4,6 años, la mortalidad por ECV fue 17/1000 pacientes-año para aquellos con DM2 y 12/1000 pacientes-año para los controles.[15] La edad al momento del diagnóstico de DM2, el control glucémico y las complicaciones renales fueron los principales determinantes del riesgo.

El estudio de Framingham fue el primero en demostrar un incremento en el riesgo de desarrollar IC entre las personas con DM2.[16] El riesgo de desarrollar IC, en personas diabéticas es 3,3% por año y la presencia de DM2 se asocia con un riesgo del 33% de hospitalización por IC.[17,18] La IC no reconocida es frecuente en pacientes con DM2, encontrándose en el 28% de ellos.[19] El riesgo de IC también se incrementa en prediabéticos (hemoglobina glicosilada A1c [HbA1C] 5,5-6,4%).[20]

1.3. Incidencia y prevalencia de diabetes en los pacientes con insuficiencia cardíaca

Por otra parte, la IC se asocia con una mayor prevalencia de DM2 y se considera un factor de riesgo para su desarrollo, muy probablemente relacionado con un estado de resistencia a la insulina. El daño micro y macrovascular de la diabetes son las principales causas que conducen a la afección miocárdica y a la IC. La asociación de enfermedad arteriosclerótica coronaria, disfunción renal, hipertensión arterial, obesidad, envejecimiento y los efectos directos de la resistencia a la insulina e hiperglucemia sobre el miocardio contribuyen al desarrollo de IC.

La disfunción ventricular en DM2 puede presentarse con síntomas de IC independientemente de la categoría de fracción de eyección (FE): reducida (ICFEr), intermedia (ICFEri) o preservada (ICFEp).[21] La disfunción diastólica del VI es frecuente en la DM2 y se correlaciona con la resistencia a la insulina y el grado de desregulación de la glucosa. La ICFEp se asocia frecuentemente a DM2 en pacientes mayores, hipertensos y mujeres.

Los resultados de un gran registro europeo indicaron que el 36% de enfermos ambulatorios con IC estable tenía DM2, mientras que en hospitalizados por IC aguda la DM2 estaba presente en 50%.[22] En la participación de Argentina en el registro europeo la presencia de comorbilidades fue similar en los pacientes con IC aguda o ambulatoria, a excepción de la DM2 que fue significativamente más frecuente entre los hospitalizados (30,3% vs. 21,4% p = 0,04).[23]

Un metaanálisis informó que también en América Latina la DM2 es una de las principales comorbilidades asociadas a la IC con una prevalencia del 32%.[24] En Argentina, entre más de 17.000 pacientes incorporados en registros y estudios de IC, tanto en IC aguda como crónica, la prevalencia de DM2 se encontró en 20,8-33,6%, con tendencia a aumentar a través de los últimos 18 años.[23,25–28] *(Tabla 1).*

2. FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

2.1. Rol de la diabetes en el desarrollo de insuficiencia cardíaca

Los pacientes diabéticos tienen mayor prevalencia de ICFEp e ICFEr. Existen mecanismos multifactoriales, a nivel sistémico, cardíaco, celular y molecular, que predisponen al corazón del diabético a defectos en la función miocárdica, incluidas las deficiencias en relajación cardíaca, complacencia y contractilidad. *(Figura 1)*

La IC puede ser secundaria a enfermedad coronaria, aunque también es frecuente la cardiomiopatía diabética en ausencia de aquella.[29] Tanto la hiperglucemia como la insulino-resistencia aumentan el riesgo de enfermedad coronaria como consecuencia de mayor disfunción endotelial y alteraciones de la función plaquetaria y trombosis.[30] Por otro lado también es más frecuente en el diabético la asociación con otros factores de riesgo coronario.[1,31,32] Igualmente, se han descripto anormalidades de la perfusión miocárdica que están relacionadas con hiperglucemia, resistencia a la insulina, así como con obesidad e hipertensión arterial. La disfunción endotelial, las anormalidades del metabolismo del óxido nítrico así como los cambios estructurales de los pequeños vasos limitan la capacidad vasodilatadora y, en consecuencia, la perfusión microvascular, generando rarefacción capilar coronaria y posterior fibrosis cardiaca.[33–36]

La miocardiopatía diabética es un proceso de remodelación ventricular en ausencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensiva o valvular severa y se caracteriza por disfunción diastólica precoz con disfunción sistólica de inicio más tardío.[29,37] Múltiples mecanismos desencadenantes han sido vinculados con ella, aunque conceptualmente es consecuencia de hiperglucemia y/o hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. La asociación de hiperglucemia con IC tiene explicación biológica, ya que los productos finales de glicación causan inflamación, apoptosis y alteraciones intersticiales que generan fibrosis, rigidez miocárdica y finalmente alteran tanto las propiedades contráctiles como la relajación ventricular.[38–40] La hiperglucemia también activa localmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), favoreciendo la disfunción ventricular.41 Se ha descripto también denervación parasimpática y mayor aumento del tono simpático y esta disfunción autonómica influye en la función vascular sistémica y coronaria, así como en la función cardiaca.42 En el individuo diabético, la eficiencia energética del cardiomiocito está comprometida, tanto por la hiperinsulinemia como por la hiperglucemia, que limitan la plasticidad para intercambiar la fuente de generación de energía, a partir de la glucosa o los ácidos grasos libres.[43–48.]

Un nexo que vincula a la hiperglucemia con la IC es el incremento en la actividad del intercambiador sodio/hidrogeniones (INaH+), del cual existen diferentes isoformas, el tipo 1 (INaH+-1) se encuentra presente en la membrana del cardiomiocito y el tipo 3 (INaH+-3) a nivel tubular renal.49,50 A nivel cardíaco regulan el pH+, la concentración de sodio intracelular y, en forma indirecta por intercambio entre sodio y calcio, la concentración de calcio. El INaH+-3 interviene en la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal. De esta manera el incremento de la actividad de los INaH+, provocado por norepinefrina, angiotensina, aldosterona, neprilisina y adipokinas, sería en parte responsable de la retención hidrosalina y la disfunción miocárdica por sobrecarga de sodio y calcio intracelular, así como depleción de calcio y adenosina trifosfato mitocondrial.[51] Por ello, la regulación de los INaH+ aparece como un atractivo objetivo terapéutico.[52,53]

Un mecanismo novedoso involucrado en la cardioprotección es la estimulación de la autofagia, un proceso mediado por los lisosomas que remueve y recicla elementos celulares potencialmente peligrosos con el objetivo de mantener la homeostasis, su principal estímulo es el estrés y puede ser favorecido por los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).[54] Además, el aumento del stress oxidativo y la lipotoxicidad generan disfunción miocárdica en DM2. [55–57] Diabetes y obesidad pueden coexistir hasta en

TABLA 1.
Registros de insuficiencia cardíaca realizados en Argentina: incidencia de diabetes.

ESTUDIO	AÑO	N	CENTROS / INVESTIGADORES	IC	DIABETES (%)
ENUC (SAC)	1992	521	82	Aguda	21,8
CONAREC-VI	1996	751	31	Aguda	20,8
GESICA	1999	2331	64	Crónica	21,6
IC-SAC-1	1999	400	74	Aguda	24,2
REMIDA (FAC)	2000	389	11	Crónica	24,6
DIAL Trial (grupo control)	2001	758	51	Crónica	21,2
IC-SAC-2	2002	615	36	Aguda	24,3
RETIC (Tucumán)	2002	433	5	Aguda	31,0
CONAREC-XII	2003	687	25	Aguda	26,1
OFFICE-IC (SAC)	2003	2201	241	Crónica	27,2
HOSPICAL-1 (FAC)	2004	468	25	Aguda	28,2
HOSPICAL-2 (FAC)	2005	2754	309	Crónica	23,0
IC-SAC-3	2007	736	31	Aguda	27,0
REPLICAR (La Plata)	2007	242	11	Aguda	20,5
SANTA FE (Santa Fe)	2008	276	3	Aguda	26,4
CONAREC-XVIII	2011	1277	64	Aguda	31,4
ESC-Argentina (IC Crónica)	2013	370	20	Crónica	21,4
ESC-Argentina (IC Aguda)	2013	122	20	Aguda	30,3
ARGEN-IC (SAC)	2019	909	58	Aguda	33,0
OFFICE-IC-AR (SAC-FAC)	2019	1016	100	Crónica	29,9

IC: Insuficiencia cardíaca; **ENUC:** Encuesta nacional de unidades coronarias; **CONAREC:** Consejo Nacional de Residentes de Cardiología; **GESICA:** Grupo de Estudio de Insuficiencia Cardíaca en Argentina; **SAC:** Sociedad Argentina de Cardiología; **FAC:** Federación Argentina de Cardiología; **REMIDA:** Registro regional de miocardiopatía dilatada en Argentina; **RETIC:** Registro tucumano de insuficiencia cardiaca; **REPLICAR:** Registro Platense de Insuficiencia Cardíaca: **ESC-Argentina:** Participación de Argentina en el Registro Europeo de insuficiencia cardíaca.

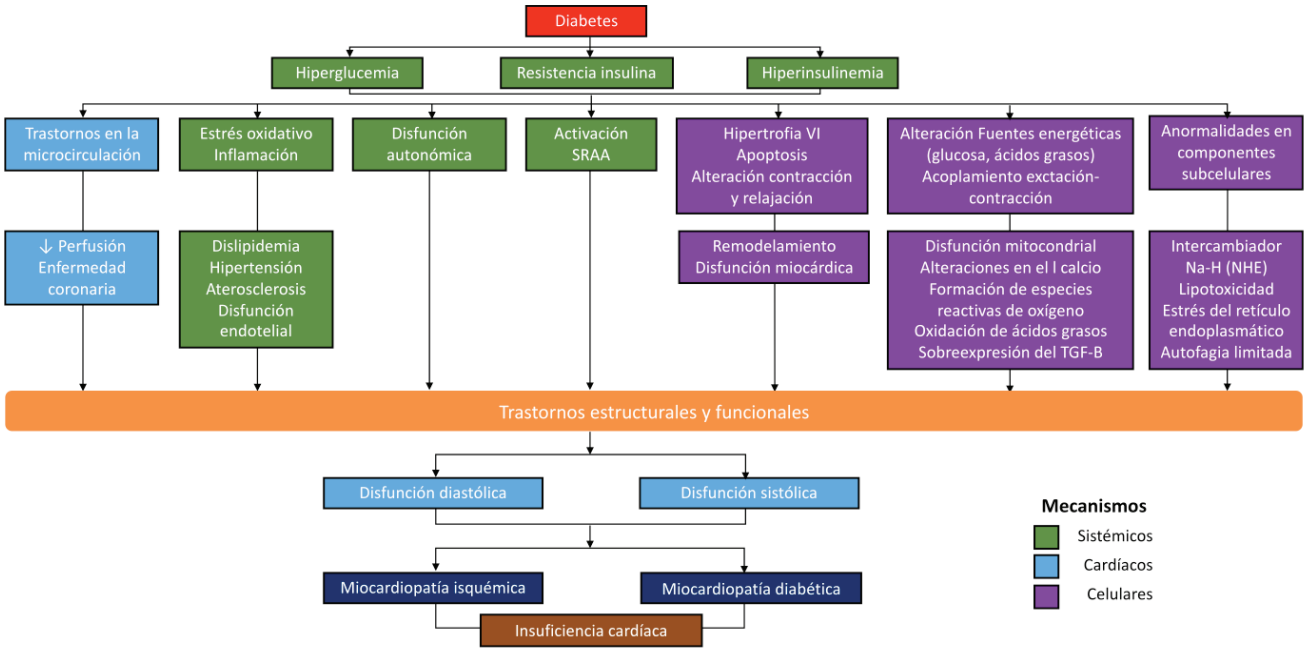


FIGURA 1.
Mecanismos fisiopatológicos que vinculan a la diabetes con la insuficiencia cardíaca.

un tercio de los pacientes con ICFEp, constituyéndose en un subgrupo fisiopatológico distinto, donde la retención hidrosalina y la inflamación especialmente del tejido adiposo pericárdico generan incremento del volumen plasmático y restricción en el llenado ventricular con el consecuente desarrollo de ICFEp.[58,59].

2.2. Como detectar la presencia de IC/disfunción ventricular en un diabético

El vínculo epidemiológico entre IC y DM2 justifica la búsqueda premeditada de ambas ante cada afección aislada. Con este fin, es relevante considerar la presencia de algunos predictores de IC, los cuales incluyen factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión arterial, obesidad, fibrilación auricular), no cardiovasculares (edad, apnea del sueño) y aquellos específicos de la diabetes, como duración mayor a 10 años, control sub-óptimo (HbA1c≥ 7%), enfermedad microvascular y uso de algunas drogas hipoglucemiantes (sulfonilurea, tiazolidindionas).[60]

En pacientes con sospecha de IC crónica, la sistemática de evaluación diagnóstica debe incluir dos pasos: 1-Establecer el diagnóstico de IC; y 2-Determinar la etiología. En la gran mayoría de los casos, el diagnóstico de IC se realiza mediante la asociación de signos y síntomas clínicos típicos con la suma de evidencia objetiva, como las alteraciones observadas en la radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma o el dosaje de péptidos natriuréticos en plasma (BNP o NT pro-BNP). *(Tabla 2)* El valor predictivo de estas variables ha sido ampliamente abordado en Guías de IC a las cuales se remite al lector.[61]

Es importante considerar que muchos pacientes con diabetes o trastornos metabólicos asociados tienen alteraciones subclínicas de la estructura y función cardíaca que corresponden al estadio B de la estadificación del ACC/AHA. Estas anormalidades, observadas por ecocardiografía o resonancia nuclear magnética (RNM), incluyen la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), el aumento en la masa del VI, incremento del grosor relativo de la pared y del tamaño de la aurícula izquierda, la disfunción diastólica y el aumento en la fracción de volumen extracelular.[19] Se ha demostrado que la presencia de cada una de ellas se asocia con un mayor riesgo de IC sintomática y muerte.[62]

La documentación de la función miocárdica sistólica y diastólica adquiere gran importancia a los fines de orientar la búsqueda etiológica de acuerdo con los fenotipos ya conocidos de función sistólica preservada, en rango intermedio o reducida, y diferentes metodologías han probado ser de utilidad.

Por su versatilidad y amplia disponibilidad, la ecocardiografía Doppler es un método de elección en el proceso diagnóstico. La determinación de la FE del VI por la técnica biplanar modificada de Simpson es el método recomendable dada la frecuente aparición de trastornos de la motilidad regional en la población con diabetes. Las determinaciones del Doppler tisular o las mediciones de deformidad ventricular (speckle tracking, strain) son estimaciones que aportan a la clasificación fenotípica de la IC y permiten detectar las alteraciones iniciales relacionadas a los cambios metabólicos descriptos en la cardiomiopatía diabética.[63] La hipertrofia y parámetros de disfunción diastólica son hallazgos frecuentes asociados al diagnóstico de IC en la población con diabetes, incluso antes de la aparición de los síntomas,[64] y se presentan más frecuentemente en mujeres, independientemente del índice de masa corporal.[65] La valoración de la función ventricular derecha (excur-

TABLA 2.
Estudios complementarios para evaluación, diagnóstico y seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes.

El **ECG** de reposo es el método de evaluación inicial y también es útil para el seguimiento de pacientes con IC y DM2.
La **microalbuminuria** debe incluirse dentro de los controles de laboratorios de rutina en pacientes con IC y DM2.
El **ecocardiograma Doppler** está recomendado en todo paciente con DM2, incluso sin evidencia clínica de IC para evaluar alteraciones estructurales y función del ventrículo izquierdo.
El **ecocardiograma Doppler** además aporta información relevante para diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos pacientes como función diastólica, espesores parietales, volumen de la aurícula izquierda, Dppler tisular, función sistólica del ventrículo derecho y presión estimada en la arteria pulmonar.
El estudio de cardiopatía isquémica a través de **angiografía coronaria** o **angio TC** (en pacientes con riesgo moderado), es fundamental para el diagnóstico etiológico de la miocardiopatía y el posterior tratamiento médico y/o de revascularización.
La evaluación funcional por **imágenes,** como perfusión con radionúclidos, RMN de estrés y eco de estrés con ejercicio o farmacológico, pueden ser útiles en la pesquisa de enfermedad coronaria en pacientes con DM2 sin angina, en presencia de IC, independientemente de la función ventricular.
Biomarcadores como la proteína C-reactiva ultrasensible (hs-CRP), la troponina ultrasensible, el NTproBNP/BNP y la interleucina 6 son útiles para diagnóstico y pronóstico de este grupo de pacientes.
La **RMN cardíaca** nos aporta información estructural y el contraste con gadolinio permite caracterizar al musculo, estudiar las probables etiologías, especialmente las no isquémicas y estimar el pronóstico.

sión sistólica del anillo tricúspide [TAPSE], Doppler tisular) y la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar son también elementos indispensables en la valoración ecocardiográfica de cualquier paciente con IC. Existen recomendaciones muy completas sobre la evaluación ecocardiográfica de la función cardíaca a las que nos adherimos.[66]

La RNM cardíaca permite evaluar con mayor exactitud y reproducibilidad los volúmenes, masa, función global y regional en ambos ventrículos. Además, la utilización de imágenes contrastadas con gadolinio permite diferenciar las miocardiopatías de origen isquémico y evaluar la presencia de daño miocárdico por necrosis, fibrosis, inflamación o infiltración, aportando de este modo al diagnóstico etiológico de la IC. Asimismo, es útil en la evaluación de isquemia o viabilidad miocárdica, y la presencia de realce tardío se asocia con pronóstico adverso. En pacientes con diabetes se ha observado la presencia de fibrosis intersticial y aumento del volumen extracelular en mapeo T1 incluso antes de la aparición de hipertrofia.[67]

Si bien no hay consenso en cuanto al beneficio de realizar estudios de cribado para enfermedad coronaria en pacientes asintomáticos con diabetes,[19] su asociación con ECV aterosclerótica debe estar presente en el análisis diagnóstico y ser buscada sobre todo en las formas fenotípicas con función sistólica deteriorada, alteraciones del electrocardiograma o síntomas orientadores.

La microalbuminuria no solo es reflejo del daño glomerular sino también un potente predictor de IC.68 Los individuos asintomáticos con microalbuminuria tienen fibrosis intersticial en el estroma cardíaco y signos de disfunción diastólica.[68]

Un análisis reciente del estudio **ADVANCE** evaluó el valor predictivo de varios biomarcadores, incluida la proteína C-reactiva altamente sensible (hs-CRP), troponina T altamente sensible, NTproBNP y la interleucina [6.69] En esa cohorte de 3.098 participantes, solo NT-pro-BNP mejoró de manera fuerte y consistente la predicción de IC.

3. DETECCIÓN DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La detección de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en pacientes con IC no difiere al de otras enfermedades cardiovasculares o individuos con factores de riesgo. La clasificación como diabetes, pre-diabetes (tolerancia anormal a la glucosa [TAG]) y glucemia alterada en ayunas [GAA]) está basada en las recomendaciones de la **WHO** [70,71] y **ADA**.[72] *(Tabla 3)* Para el diagnóstico, se recomienda solicitar HbA1c o glucemia en ayunas en individuos con enfermedades cardiovasculares, y en caso de resultados no concluyentes, prueba de tolerancia a la glucosa (PTG). La PTG permite un mejor diagnóstico de anormalidades en el metabolismo de la glucosa en esta población que la glucemia en ayunas y la HbA1c.[73,74] *(Tabla 4)*

TABLA 3.
Diagnóstico de los trastornos del metabolismo de la glucosa

Trastorno	Diabetes mellitus		Tolerancia anormal a la glucosa		Glucemia alterada en ayunas	
Guía	**WHO** 2006[1] / 11[2]	**ADA** 2020[3]	**WHO** 2006[1] / 11[2]	**ADA** 2020[3]	**WHO** 2006[1] / 11[2]	**ADA** 2020[3]
HbA1c	≥6.5%	≥6.5%		5,7-6,4%		
Glucemia en ayunas	≥ 126 mg / dL	≥ 126 mg / dL	<126 mg / dL	100-125 mg / dL	110-125 mg / dL	110-125 mg / dL
Prueba Tolerancia a la glucosa (2 hs)	≥ 200 mg / dL	≥ 200 mg / dL	≥ 140-200 mg / dL	140-199 mg / dL	<140 mg / dL	<140 mg / dL
Glucemia al azar (con síntomas)	≥ 200 mg / dL	≥ 200 mg / dL				

TABLA 4.
Recomendaciones para la detección de trastornos del metabolismo de la glucosa.

Se recomienda solicitar inicialmente HbA1c o glucemia en ayunas en pacientes con enfermedades cardiovasculares para el diagnóstico potencial de DM2, y en caso de resultados no concluyentes, prueba de tolerancia a la glucosa.
Se recomienda solicitar prueba de tolerancia a la glucosa en caso de sospecha de tolerancia anormal a la glucosa.
Se recomienda que el diagnóstico de DM2 se establezca con HbA1c y / o glucemia en ayunas y si persisten la duda, prueba de tolerancia a la glucosa.
En pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda la búsqueda activa de alteraciones del metabolismo de la glucosa, con evaluación periódica anual que incluya al menos glucemia en ayunas y HbA1c

3.1. Impacto pronóstico de la diabetes en los pacientes con insuficiencia cardíaca

La DM2 es común (20-40%) en individuos con IC y está asociada con un deterioro de la calidad de vida e incremento en las hospitalizaciones y la mortalidad.[75] De igual modo, la IC es considerada la mayor causa de hospitalizaciones en sujetos con alteraciones en el metabolismo de la glucosa.[76]

Numerosos estudios han evaluado el impacto pronóstico de la DM2 sobre la IC. En un metaanálisis publicado en el año 2017,que incluyó 12 estudios multicéntricos de intervención y 31 registros, en IC aguda y crónica, con 381.725 pacientes seguidos durante 3 años, se observó un marcado aumento de riesgo en todos los puntos evaluados, tanto en términos de mortalidad cardiovascular (HR 1,34; IC95% 1,20-1,49), mortalidad de todas las causas (HR 1,28; IC95% 1,21-1,35) y hospitalización por IC (HR 1,35; IC95% 1,20-1,50), siendo el impacto negativo mayor en IC crónica que aguda.[77] Por otro lado, en modelos multivariados de riesgo en IC, como el **MAGGIC,** se ha definido a la DM2 como factor de riesgo independiente de muerte y de hospitalización, representando un incremento hasta 50% mayor que en no diabéticos.[78]

En un sub análisis del estudio **PARADIGM-HF,** se observó un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas en los pacientes con DM2 e ICFEr (HR 1,46; IC95% 1,26-1,70), de mortalidad cardiovascular (HR 1,54; IC95% 1,30-1,84) y mortalidad debido a IC (HR 1,15; IC95% 0,88-1,49).[79]

En términos de calidad de vida, uno de los puntos clínicos más relevantes a evaluar en la IC, la presencia de diabetes tiene una impronta negativa, con numerosos estudios que evaluaron esta asociación en comparación con no diabéticos, independiente de la función ventricular, observándose en todos los casos peor clase funcional, peor calidad de vida y mayor sintomatología.[79,80.]

3.2. Hallazgos comparativos de ensayos clínicos y registros.

La prevalencia de DM2 en IC es variable, alrededor de 25,5% en registros y 24,9% en estudios de intervención.[75] En el meta-análisis mencionado previamente, no se observaron diferencias significativas entre ambos tipos de estudios en ninguno de los puntos clínicos analizados.[77] Por ello, la prevalencia de DM2 y el exceso de riesgo de eventos es concordante en ambos tipos de estudios.

3.3. Diabetes en insuficiencia cardíaca ambulatoria y hospitalizada

En pacientes ambulatorios con IC, el impacto de la DM2 se ha evaluado en numerosos estudios. En un sub-estudio del registro europeo, se evidenció una prevalencia de DM2 conocida o no diagnosticada previamente del 37%. En el seguimiento a un año, los pacientes diabéticos, comparado con los no diabéticos, presentaban, un 28% mayor riesgo de muerte por todas las causas y de origen cardiovascular y un 37% de mayor riesgo de hospitalización por IC.[22]

En el escenario de la hospitalización por IC, el registro **OPTIMIZE-HF** mostró que la presencia de diabetes no estuvo asociada a una mayor mortalidad hospitalaria, ni a 60 o 90 días posterior al alta, pero se asoció con mayor riesgo de re hospitalizaciones por IC.[81] Kosiborod y col. no encontraron asociación entre los niveles de glucosa en la admisión por IC y mortalidad por todas las causas a 30 días y 1 año, independiente de la presencia de DM2, en una población de pacientes ancianos hospitalizados con IC aguda.[82] La diabetes estuvo fuertemente relacionada con tasas más altas de mortalidad hospitalaria pero no predijo significativamente la mortalidad de 1 año después del alta o re-hospitalización en una cohorte de 1176 pacientes hospitalizados pertenecientes al registro de resultados de la red italiana en IC.[78]

Adicionalmente, se ha observado que el riesgo está incrementado en los casos con empeoramiento de un cuadro de IC crónica previo, con respecto a aquellos internado por una IC *de novo*.[77]

3.4. Insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida vs preservada

Uno de los fenotipos de presentación más habituales de la ICFEp corresponde al que que posee una alta tasa de comorbilidades asociadas, como hipertensión arterial, fallo renal y DM2, donde esta última alcanza una prevalencia del 45%.[83] Este perfil corresponde a mujeres añosas y obesas, y la DM2 está asociada a peor pronóstico, tanto en estudios de intervención como en los distintos registros. Entre los estudios de intervención, aquellos que evaluaron la ICFEp en el contexto crónico mostraron que la DM2, estuvo en todos los casos asociada a mayor riesgo de muerte por todas las causas y de origen cardiovascular y a la hospitalización por IC, no difiriendo significativamente de la observada en estudios con ICFEr.[84–86] En el caso de la IC aguda, la presencia de diabetes en ICFEp incremento el riesgo de hospitalización por causas cardíacas o renales, con un HR 4,08 (IC95% 1,60-10,36; p=0,003), con características diferentes a las del paciente crónico, pues eran más jóvenes, más frecuentemente de sexo masculino, obesos y con alta prevalencia de hipertensión.[87]

En el programa *"Get with the Guidelines"*, con una población de 232.656 pacientes hospitalizados por IC aguda, se observó, entre aquellos con FE del VI >50%, que la mortalidad a 30 días fue similar en diabéticos comparados con no diabéticos, mientras que el riesgo de readmisión hospitalaria por todas las causas o relacionada a IC fue significativamente mayor en diabéticos.[88]

En un registro recientemente publicado, los diabéticos tuvieron más hospitalizaciones por IC (HR ajustado 1,27; IC95% 1,05-1,54; p=0,014), mayor mortalidad a 1 año/hospitalizaciones por IC (HR ajustado 1,22; IC95% 1,05-1,41; p=0,011), sin diferencias en aquellos con ICFEr e ICFEp.[89]

4. IMPACTO PRONÓSTICO DE LOS TRASTORNOS METABÓLICOS Y PREDIABETES EN INSUFICIENCIA CARDÍACA. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

En los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia de trastornos metabólicos, en la población, en particular relacionados con las anormalidades del metabolismo de la glucosa atribuibles a dietas con alto contenido graso y la disminución de la actividad física. Estos trastornos llevan a niveles crecientes de obesidad, resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia compensatoria y finalmente, estados prediabéticos (preDM) y DM2.

El síndrome metabólico (SM) se asocia con un mayor riesgo de DM2,[90] morbilidad y mortalidad cardiovascular[91,92] y accidente cerebrovascular.[93] La relación entre SM e IC es bidireccional. Los pacientes con IC presentan SM entre el 22% y el 68% de los casos.[94] Estudios de cohorte han señalado que el SM conlleva un riesgo >3 veces de desarrollar IC,[95] y además predijo IC independientemente del infarto agudo de miocardio.[96] En nuestro país su prevalencia se encuentra en el 17% entre sujetos de 25 a 64 años.[94] La IV Encuesta Nacional de Factores de Riesgo nos permite evaluar el impacto epidemiológico de varios de sus componentes: 61,6% de sobrepeso y obesidad, 12,7% de diabetes, 34,7% de hipertensión arterial y 28,9% de colesterol elevado.[11]

El aumento crónico en el peso corporal y la adiposidad, como se observa en este síndrome, puede conducir a cambios neurohormonales significativos que incluyen la activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, elevación de adipocitocinas y pro-citoquinas inflamatorias y la activación del sistema nervioso simpático. Esta activación contribuye a la elevación de la frecuencia cardíaca, la retención renal de sodio, el aumento del volumen sanguíneo circulante, del volumen diastólico final (precarga), del gasto cardíaco y/o presión arterial sistémica.[97]

La RI es el estado en el cual las células del tejido muscular esquelético, hepáticas y del tejido adiposo se tornan menos sensibles o resistentes a la insulina. Constituye un factor de riesgo independiente para ECV y DM2. La glucosa, al no poder ingresar a los tejidos insulinorresistentes, aumenta sus niveles en sangre y desencadena una mayor secreción de insulina, produciendo hiperinsulinemia. El aumento de la neoglucogénesis hepática empeora el nivel glucémico. Esta situación agota la capacidad de secreción de insulina por parte de las células beta, provocando un franco aumento de los niveles de glucosa sanguínea y DM2. Pocos estudios examinaron la asociación de RI, SM e IC. La RI también se asocia con IC independientemente de los otros factores de riesgo establecidos. [98] En pacientes que han padecido un infarto de miocardio, la DM2, pero no el SM, se asoció con mayor riesgo de hospitalizaciones por IC.[99]

Las alteraciones metabólicas de la glucosa son frecuentes en los pacientes con IC. Datos obtenidos de trabajos clínicos aleatorizados muestran que el estado de prediabetes o DM2 desconocida en pacientes con IC se asoció con mayor riesgo de muerte y peor evolución.

Un tercio de los pacientes enrolados en el estudio **CHARM** tuvo medición basal de HbA1c. El análisis del estado glucémico de la población, según que tuviesen ICFEp o ICFEr, mostró normoglucemia en el 18% y 16%, preDM en el 20% y en el 22% y DM2 desconocida en el 22% y 26%, respectivamente. El 40% del grupo ICFEp y 35% con ICFEr fueron diabéticos. La evolución clínica fue significativamente peor en los pacientes con preDM y DM2 no diagnosticada, independientemente del tipo de IC.[100] En un análisis del estudio **PARADIGM-HF** se examinó la evolución clínica de los pacientes con ICFEr según la historia de DM2 y del estado glucémico definido por la HbA1c basal. El 35% tenía historia de DM2 y tuvieron mayor riesgo del punto final combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. El 13% tenía DM2 no diagnosticada y el 25% pre-DM2. Estos últimos tuvieron mayor riesgo de eventos adversos comparados con aquellos sin DM2 y HbA1c menor a 6%.79 El estudio **DAPA-HF** analizó los niveles de HbA1c basal en la población que no se conocía diabética. Se definió diabetes desconocida cuando la HbA1c fue >6,5%, preDM cuando la HbA1c fue >5,7% y normoglucemia cuando fue menor de 5,7%. De los 4474 pacientes, el 42% tenía DM2 conocida, 3% DM2 no diagnosticada. Del resto, 67% tenían pre DM2 y el 33% normoglucemia. Los pacientes con DM2 eran de mayor edad, tenían peor calidad de vida y más síntomas que aquellos con HbA1c normal, mientras que aquellos con preDM2 tenían características intermedias, mostrando que los "no diabéticos" en estudios previos son un grupo heterogéneo con peor perfil clínico de IC que los euglucémicos.[101]

En pacientes hospitalizados por empeoramiento de la ICFEr, el diagnóstico de un estado preDM se asoció con mayor riesgo de muerte cardiovascular y global. Estos datos refuerzan la relevancia de conocer el estado glucémico en sujetos con IC.[102]

Por otro lado, varios estudios han demostrado que la presencia de IC predice el desarrollo de DM2.[103] Se han mencionado varios factores que contribuyen al deterioro metabólico en la IC: insulino-resistencia, aumento de la activación simpática, factores pro-inflamatorios, disbalance neurohormonal e inactividad física. Los pacientes con IC sin DM2 se encuentran es riesgo de desarrollar DM2 y este riesgo se acrecienta según la gravedad de la IC y el uso de diuréticos de asa. En una cohorte danesa de 99.362 pacientes dados de alta hospitalaria con diagnostico primario de IC, la dosis de diuréticos de asa se asoció al desarrollo de DM2 en el seguimiento.[104]

Entre los pacientes no diabéticos enrolados en el programa **CHARM** [105] y en **EMPHASIS-HF** [106], la incidencia de DM2 fue de 28/1000 y de 21/1000 personas/año lo que es significativamente mayor que en la población general adulta mayor de 45 años. Variables como el peso corporal, la circunferencia de la cintura, RI, hipertensión arterial, severidad de la IC y dosis de diuréticos se asocian a la incidencia de DM2. Interesantemente, algunas de estas variables integran el SM. Los valores más altos de HbA1c e índice de masa corporal fueron las variables con mejor capacidad de predicción.

En conclusión, los pacientes con IC tendrán alteraciones del metabolismo de la glucosa en una proporción elevada. Asimismo, se sabe que la presencia conjunta de IC y preDM2 o DM2 no diagnosticada conlleva mayor riesgo de evolución adversa, incluyendo muerte global y cardiovascular. Todo esto subraya la importancia de la identificación de alteraciones de la glucosa, incluyendo la determinación de HbA1c, en esta población.

5. TRATAMIENTO CLÁSICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

La IC es clasificada según la FE del VI como ICFEr cuando es ≤40%; ICFEri entre 41 y 49% e ICFEp si es >50%.[107,108] Los tres fenotipos están presentes en DM2 y preDM.

En ICFEr, los beneficios del tratamiento farmacológico y de los dispositivos estudiados en los ensayos clínicos aleatorizados fueron consistentes en presencia o ausencia de DM. Por el contrario, en ICFEp los estudios han dado en general resultados neutros o negativos. La ICFEri ha sido poco estudiada y las conclusiones sólo pueden extraerse de estudios que incluyeron pacientes con un rango más amplio de FE.

5.1. Medidas generales

Las medidas generales, no farmacológicas, a pesar de no tener evidencia demostrada, tienen tanta importancia como las farmacológicas, con impacto pronóstico y han sido incorporadas a guías actuales.[109]

Es importante priorizar la educación del paciente y su familia estimulando el autocuidado, la consulta temprana, el cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas y la adherencia al tratamiento farmacológico. El control del peso, la dieta, la restricción de la ingesta de sodio y la hídrica en los casos avanzados, la moderación de la ingesta alcohólica, el abandono del hábito tabáquico y la indicación de actividad física aeróbica regular en los pacientes estables, no difieren de la que indicamos en no diabéticos.[61,107,108] Cobra especial importancia el cumplimiento de la inmunización antiinfluenza y antineumocóccica.[107]

La asociación de DM2 con sobrepeso es frecuente, especialmente en los casos con ICFEp, y se asocia a peor pronóstico y mayor alteración de la calidad de vida. En esta población una intervención intensiva sobre estilo de vida, ejercicio físico y reducción del índice de masa corporal se asocia con un menor riesgo de IC.[110]

TABLA 5.
Estudios complementarios para evaluación, diagnóstico y seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes.

Se recomienda la prescripción de **diuréticos** (dosis mínima eficaz) en pacientes con ICFEr, ICFEri eFEp con signos y/o síntomas de congestión, para mejorar los síntomas.
Los **ARNI/IECA/BRA** están indicados en pacientes con DM2 con IC-FEr sintomática, para reducir el riesgo de muerte y de hospitalización por IC.
Los **IECA** están indicados en pacientes con DM2 asintomáticos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
Es seguro iniciar **ARNI** en pacientes con ICFEr hospitalizados por IC, una vez estabilizados hemodinámicamente.
En los pacientes con DM2, con ICFEri (40-49%) podrían considerarse los **BRA (*)** o **ARNI** con la finalidad de reducir las hospitalizaciones.
En los pacientes con DM2 e hipertensos con ICFEp, la presión arterial sistólica y diastólica debe ser controlada, para lo cual se recomienda la prescripción de **IECA o BRA.**
En los pacientes con DM2 normotensos con ICFEp podrían considerarse los **BRA (*)** con la finalidad de reducir las hospitalizaciones.
El **aliskiren** se encuentra contraindicado en pacientes con DM2 e IC.
Los **ARM** están indicados en pacientes con DM2 e ICFEr sintomática, para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por IC.
Los **ARM** (†) podrían considerarse para pacientes con DM2 e ICFEri sintomática, sin contraindicaciones, para reducir el riesgo de muerte CV y hospitalización por IC.
Los **betabloqueantes** están indicados en pacientes con DM2 e ICFEr y ritmo sinusal, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.
Los **betabloqueantes** podrían considerarse en pacientes con DM2, con ICFEri sintomática, con ritmo sinusal, para reducir el riesgo de muerte CV y hospitalización por IC.
Los **betabloqueantes** están indicados en pacientes con FA e IC (independientemente de la FE), para la prevención de episodios paroxísticos o para el control de la FC.
Se recomienda el uso de **ivabradina** en pacientes con DM2 con IC-FEr sintomática, en ritmo sinusal, con una FC en reposo >70 lpm, a pesar del tratamiento con beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por IC.
En pacientes con IC y FA con FC no controlada, a pesar del tratamiento con betabloqueantes, puede considerarse la asociación de **digoxina.**

IC: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; **ICFEri:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia; **ICFEp:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; **ARNI:** inhibidores de los receptores de angiotensina y neprilisina; **IECA:** inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; **BRA:** bloqueadores de receptores de angiotensina; IC: insuficiencia cardíaca; **ARM:** antagonistas de los receptores mineralocorticoides; **CV:** cardiovascular; **FE:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **FA:** fibrilación auricular; **FC:** frecuencia cardíaca; **iSGLT2:** inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2; lpm: latidos por minuto.
(*) *La evidencia disponible es con el uso de candersartan; (†) La evidencia disponible es con el uso de espironolactona.*

5.2. Tratamiento farmacológico

La *Tabla 5* resume las recomendaciones de tratamiento farmacológico de la IC en los pacientes diabéticos.

5.2.1 Diuréticos

Los diuréticos están indicados para la prevención y tratamiento de los síntomas de congestión, independientemente de la FE.[111] No existen ensayos clínicos que demuestren reducción de la mortalidad. En DM2, los diuréticos del asa y las tiazidas usados en dosis altas pueden elevar los valores de glucemia;[112- 114] y se aconseja el uso de la mínima dosis eficaz. Puede ser necesario reducir su dosis al incorporar al tratamiento iSGLT2 y sacubitrilo-valsartán por riesgo de diuresis excesiva e hipotensión.

5.2.2 Inhibidores del sistema renina angiotensina e inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina

Los beneficios de la inhibición del sistema renina angiotensina (SRAA) sobre la morbimortalidad en la ICFEr han sido ampliamente demostrados en los ensayos clínicos en pacientes con y sin DM. La única excepción es aliskiren, un inhibidor directo de la renina que no demostró eficacia en enfermos hospitalizados por IC y en presencia de DM2, aumentó el riesgo de empeoramiento de la función renal, hiperkalemia, hipotensión y accidente cerebrovascular.[115]

Existe evidencia que sostiene el beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y los bloqueantes del receptor de la angiotensina (BRA) en la prevención de DM2.[116] En ICFEr, con y sin DM, los IECA, tienen un efecto similar. Un metaanálisis de 6 estudios clínicos con IECA, demostró una reducción del riesgo relativo de mortalidad en diabéticos y no diabéticos de igual magnitud 0,84 (IC95% 0,70-1,00) vs 0,85 (IC95% 0,78-0,92).[117]

Resultados similares se obtuvieron con el uso de BRA. El Programa **CHARM** demostró una reducción significativa de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, en sujetos tratados con candesartán con ICFEr e ICFEri, pero no con ICFEp,[84] y este efecto no fue modificado por la presencia de DM.[118] En un análisis post-hoc, en ICFEp, el candesartán se asoció con reducción significativa de la tasa de hospitalizaciones por IC.[119] Parece razonable el uso de BRA en pacientes diabéticos con ICFEp en ausencia de hipertensión.

En el estudio **PARADIGM-HF,** el uso de sacubitrilo-valsartán, un inhibidor de neprilisina y de receptor de angiotensina (ARNI), se asoció a una reducción del 20% en el resultado compuesto de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC, así como en cada uno de estos componentes, en comparación con enalapril.[120] En un subanálisis, el grupo con DM2 tuvo mayor riesgo que los no diabéticos, y sacubitrilo-valsartán resultó efectivo independientemente de la presencia de DM2.[79] En el grupo INRA se observó una disminución de 0,26% en los niveles de HbA1c y del 29% en la necesidad de inicio de insulina.[2] La mejoría en el perfil glucémico podría atribuirse a la inhibición de la neprilisina, ya que estimula la lipólisis, incrementa la oxidación de lípidos y degrada GLP-1.[2]

El uso de ARNI en pacientes hospitalizados por ICFEr y durante la estabilización del proceso agudo fue superior a enalapril en lograr una reducción rápida, sostenida y significativa de los niveles de NT-proBNP[121], aún sin IECA ni BRA previos y en pacientes con inicio reciente de IC (IC *de novo*), incluyendo 19% de diabéticos.

Adicionalmente, en un análisis exploratorio reportó una reducción de muerte cardiovascular y rehospitalizaciones por IC a las 8 semanas post alta.[122] La tasa de empeoramiento de la función renal, hiperkalemia, hipotensión y angioedema fueron similares en ambos grupos. Se recomienda el inicio temprano y de manera segura de sacubitrilo-valsartán en pacientes estabilizados durante una hospitalización por ICFEr, sin la necesidad del uso previo de IECA.

En otro escenario, ICFEp con FE >45%, el estudio **PARAGON-HF** de sacubitrilo-valsartán versus valsartán mostró una tendencia, sin alcanzar significación estadística, hacia la reducción del punto final primario de muerte cardiovascular y hospitalizaciones totales en un 13%, similar en la población con DM2 (43%) y sin DM2,.[123] En el análisis de subgrupo, se evidenció una reducción del riesgo del 27% en las mujeres y del 22% en los pacientes con FE <57%[123], planteando la posibilidad que el ARNI tenga algún efecto en ICFEri.

La insuficiencia renal está frecuentemente asociada a DM e IC. La optimización del control glucémico, de la presión arterial y la reducción de la albuminuria pueden retrasar el deterioro de la función renal. Los IECA y los BRA han sido considerados los fármacos antihipertensivos preferidos en presencia de DM y albuminuria.[124] En ICFEr e ICFEp el sacubitrilo-valsartán demostró beneficios en la función renal, lo que sugiere que es seguro en enfermos con clearence >30 ml/min/1.73 m2.[79,120,123.]

5.2.3 Antagonistas de receptores de mineralocorticoides

En la ICFEr los antagonistas de receptores de mineralocorticoides (ARM) reducen la muerte y la hospitalización por IC y han demostrado su eficacia en pacientes con o sin DM. En el estudio **EPHESUS,** la reducción del riesgo absoluto de muerte y hospitalización de causa CV fue mayor en diabéticos que no diabéticos (5,1% vs 3%).[125]

En ICFEr, un metaanálisis de 4 estudios observacionales mostró que el uso de ARM en población con DM2 se asoció con reducción de mortalidad comparado con control (RR 0,78; IC95% 0,69–0,88), a expensas de incremento en hiperkalemia (RR 1,74; IC95% 1,27–2,38).[126] Estas observaciones podrían ser el resultado del efecto antiinflamatorio de la espironolactona o del bloqueo de la resistencia a la insulina vascular inducida por la aldosterona.

El riesgo de hiperkalemia y deterioro de la función renal es dosis dependiente y puede incrementarse en pacientes con DM y enfermedad renal tratados con inhibidores del SRAA. Este riesgo es inferior con sacubitrilo-valsartán que IECA y BRA, particularmente durante el tratamiento concomitante con ARM.[79,123,127] No obstante, se recomienda en pacientes diabéticos con ICFEr, iniciar el ARNI en dosis

bajas, titulación gradual y monitoreo de niveles de potasio y función renal.

En ICFEp, el estudio **TOPCAT** informó que la espironolactona no redujo significativamente la incidencia del resultado compuesto de muerte por causa cardiovascular, paro cardíaco u hospitalización por IC. 128 Un subanálisis evidenció una variación por regiones geográficas, con tasas de morbimortalidad cuatro veces más bajas en Rusia y Georgia que en América del Norte y del Sur. 129 Mas allá de esto, se observó una eficacia potencial de la espironolactona en el extremo inferior del espectro de FE, entre 45 y 50%, con más frecuencia de diabéticos a mayor FE.128 Con estos resultados, los ARM podrían ser considerados en pacientes sintomáticos con ICFEri.

5.2.4 Beta-Bloqueantes

Los bloqueadores beta-adrenérgicos (BB) son efectivos en reducir mortalidad por todas las causas y hospitalización en ICFEr.[130–132] Dos metaanálisis demuestran consistencia de este efecto en diabéticos comparados con no diabéticos con ICFEr.[133,134] Un reciente estudio con 4 años de seguimiento, observó mayor beneficio en mortalidad total con las dosis más elevadas de BB, siendo la magnitud de esta asociación más pronunciada en los pacientes diabéticos.[135]

Los BB podrían enmascarar los síntomas de hipoglucemia, aumentar la resistencia a la insulina y empeorar la hiperglucemia al interferir con la liberación pancreática de insulina mediada por los receptores beta 2, sin embargo el control glucémico no parece afectarse manifiestamente en el contexto de ICFEr bajo tratamiento con carvedilol, metoprolol, bisoprolol o nevibolol.

El carvedilol posee un papel beneficioso sobre la resistencia a la insulina, retrasa la aparición de microalbuminuria e incrementa el flujo sanguíneo muscular con recaptación efectiva de la glucosa.[136] Además, el carvedilol se asoció con una reducción en el desarrollo de nuevos casos de DM2 comparado con el metoprolol tartrato.[137]

5.2.5 Ivabradina

La ivabradina es un inhibidor de los canales If del nódulo sinusal que provoca disminución de la frecuencia cardíaca (FC) sin ocasionar efectos hemodinámicos. En el estudio SHIFT, ivabradina redujo el punto final primario combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes con ICFEr, ritmo sinusal y FC ≥70.[138] Este efecto ocurrió en pacientes con DM2 (30%), así como sin DM2.

5.2.6 Digoxina.

La digoxina disminuyó la hospitalización por IC sin impacto en la sobrevida en pacientes con ICFEr y ritmo sinusal tratados con IECA.[139] En esta población, los pacientes diabéticos tenían peor clase funcional, más comorbilidades y más eventos adversos en comparación con aquellos no diabéticos, pero sin diferencias en tasas de rehospitalización por IC.[139]

A pesar de sus resultados controvertidos, los digitálicos en la IC y fibrilación auricular siguen siendo indicados para el control de la FC, cuando esto no se logra con los betabloqueantes.[107,108,140]

5.3. TERAPIA ELÉCTRICA

5.3.1 Cardiodesfibrilador implantable

Estudios epidemiológicos han observado que los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de muerte arrítmica repentina,[141] posiblemente relacionado con la intolerancia a la glucosa, la nefropatía, la neuropatía autonómica, los episodios de hipoglucemia y las comorbilidades.

En el Programa **CHARM,** la DM2 resultó ser un predictor independiente de muerte súbita, tanto en ICFEr como en ICFEp,118 con aumento sustancial en diabéticos con FE <35% y en aquellos que habían sufrido infarto de miocardio.[142] Los BB han demostrado disminuir la muerte súbita en estos casos, al igual que los inhibidores del SRAA y el sacubitrilo-valsartán.

En estudios clínicos randomizados, el cardio-desfibrilador implantable (CDI) en pacientes con ICFEr demostró, similar eficacia en pacientes diabéticos y no diabéticos, aunque la magnitud del beneficio del CDI mostró ser algo menor en individuos con DM que en aquellos sin DM.[143] Esto fue también evidenciado en un metaanálisis con datos invididualizados, donde el HR en DM2 fue 0,88 (IC95% 0,7-1,2) comparado con aquellos sin DM2 (0,56; IC95% 0,46-0,67).[144] Si bien es posible que la mayor proporción de muertes no arrítmicas en los diabéticos, disminuyan el beneficio del CDI, la información disponible no es suficiente para restringir su utilización en presencia de indicaciones claras.

En IC de etiología no isquémica, hay discrepancias en la mejoría del pronóstico con CDI. Sin embargo, en los más jóvenes y con menos compromiso funcional la indicación debe ser considerada.[107] En un estudio, casi un 20% tenía DM y esta condición se asoció con mayor mortalidad. El CDI tuvo tendencia a reducir la mortalidad por todas las causas, muerte cardiovascular y muerte súbita en pacientes con DM2 versus sin DM2, sin llegar a la significación estadística.[145]

En prevención secundaria, se recomienda el implante de CDI en diabéticos con antecedentes de fibrilación ventricular documentada o taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable en ausencia de causas reversibles.

Como prevención primaria está indicado en sujetos diabéticos con IC sintomática (clase funcional II-III) y FE del VI <35% o asintomática (clase funcional I) y FE<30%, después de 3 meses de terapia médica óptima y control glucémico adecuado, con expectativa de vida mayor a 1 año con un buen estado funcional.[61,107,108]

5.3.2 Terapia de resincronización cardíaca

En pacientes con IC y DM2, con bloqueo de rama izquierda (BRI), se debe determinar el ancho del QRS y la FE para identificar candidatos a terapia de resincronización cardíaca (TRC) asociada generalmente a CDI (TRC-D). La TRC es

más efectiva si el QRS ≥150 mseg y no debe realizarse en pacientes con QRS <130 mseg.[61,107,108]

Estudios clínicos randomizados de TRC en pacientes con ICFEr demostraron, similar eficacia en pacientes con y sin DM, con similar tasa de complicaciones.[146–149]

Los dispositivos de TRC o TRC-D en diabetes tienen la misma indicación que en la población general con IC:[61,107,108] 1-clase funcional II-IV bajo tratamiento médico óptimo, con FE ≤ 35%, ritmo sinusal y QRS ≥130 mseg, con morfología de BRI; 2- bloqueo aurículo-ventricular de alto grado y FE reducida, que debe implantarse un marcapasos definitivo o cuando la estimulación ventricular permanente genera mayor disfunción ventricular o progresión de la IC. En ausencia de morfología de BRI o con fibrilación auricular, los resultados no son uniformes y deben seleccionarse individualmente.

5.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El trasplante cardíaco es una opción en pacientes con IC avanzada y DM2, con una ligera menor sobrevida a 10 años que la población no diabética. El daño de órgano blanco, excepto la retinopatía proliferativa, se considera una contraindicación relativa.[150]

Los pacientes con diabetes tienen alta prevalencia de enfermedad arteriosclerótica coronaria. La revascularización coronaria es razonable en presencia de enfermedad arterial coronaria e IC, en cualquiera de los subgrupos de FE, donde los síntomas o la isquemia miocárdica tienen un efecto adverso sobre la falla cardíaca a pesar del tratamiento médico. La cirugía de revascularización miocárdica ha mostrado beneficios similares para la reducción del riesgo de muerte a largo plazo en ICFEr con y sin DM2. La revascularización quirúrgica en pacientes diabéticos es recomendada para lesiones de 3 vasos, lesión de tronco con complejidad intermedia y en enfermedad coronaria con lesiones complejas con un puntaje SYNTAX mayor a 22.[151]

6. TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

6.1. IMPACTO DEL CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDÍACA

La hiperglucemia en el paciente con diabetes e IC se vincula con incremento en la mortalidad e internaciones por causas cardiovasculares. Algunos estudios sugieren una relación de curva en U con un incremento de riesgo tanto con HbA1c >8% como <6%.[152,153] Un metaanálisis de 8 ensayos clínicos randomizados no encontró diferencia significativa en internaciones por IC entre control intensivo y tratamiento estándar.[154]

El objetivo de HbA1c en pacientes con DM2 e IC debe alcanzarse en forma gradual con agentes con bajo riesgo de hipoglucemia e individualizarse de acuerdo con comorbilidades y expectativa de vida.[155,156] Las recomendaciones actuales al respecto se presentan en *Tabla 6*.[78,156,157] Un valor de HbA1c <7% se asocia a reducción de complicaciones microvasculares e, implementado poco después del diagnóstico de diabetes, se relacionó con reducción a largo plazo de las complicaciones cardiovasculares. Un objetivo de HbA1c <6,5% puede asociarse a menor riesgo de complicaciones microvasculares, sobre todo de nefropatía diabética, si se alcanza de forma segura, sin riesgo de hipoglucemias.

6.2. MEDIDAS GENERALES

6.2.1 Pautas nutricionales

La terapia nutricional puede reducir la HbA1c un 0,8%-2,0%. El descenso de peso de un 5%-10% demostró en estudios observacionales una reducción en la morbimortalidad.[158] El plan de alimentación debe adaptarse a cada paciente teniendo en cuenta la edad, peso, estado metabólico y el estilo de vida.

TABLA 6.

Objetivos de HbA1c en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca

Objetivos de HbA1c en pacientes con Diabetes mellitus e Insuficiencia cardíaca		
< 7%	**7% a 8%**	**8% - 8.5%**
Expectativa de vida prolongada	Expectativa de vida intermedia	Expectativa de vida corta
Estadios A; B; C de IC	Estadio C	Estadio D
Ausencia de comorbilidades graves	Estadio D considerados para dispositivo de asistencia ventricular / trasplante cardíaco	Insuficiencia renal terminal
Ausencia de otras complicaciones severas de la DM2	Edad avanzada	Enfermedad respiratoria dependiente de oxígenoterapia
Ausencia de efectos adversos a drogas	Complicaciones severas macro y microvasculares de la DM2	Cáncer terminal
Ausencia de historia de hipoglucemia	Antecedentes de hipoglucemia severa Polifarmacia	Demencia

TABLA 7.

Recomendación de uso de fármacos antidiabéticos

Drogas	Posología y dosis	Ajuste según función renal	Efectos adversos	Contraindicaciones	Comentarios en Insuficiencia cardíaca
INHIBIDORES SGLT-2					
Dapagliflozina	Vía oral 1 a dos veces por día Dosis: 10 mg/d	No indicado en Cl-Cr < 25 mL/min (*) (**)	Infección del tracto génito-urinario (vulvovaginitis, balanopostitis): Disuria y poliuria Hipotensión ortostática. Amputación: observado en Programa Canvas y estudios observacionales. Cetoacidosis en pacientes insulinopénicos	Isquemia crítica de miembros inferiores Embarazo y lactancia Síntomas por depleción de volumen (Mayor riesgo en > 75 años, uso de furosemida concomitante y deterioro de función renal) Paciente con hipotensión ortostática Antecedentes infecciones genitourinariasa repetición	Dapagliflozina y empagliflozina demostraron reducción de internación por IC y muerte cardiovascular en ICFEr. Evidencia de ensayos clínicos aleatorizados demuestran reducción de internación por IC (prevención primaria de IC) Evidencias de subanálisis demuestran probable beneficio en reducción de internación por IC en pacientes con IC previa e ICFE
Canagliflozina	Vía oral 1 a dos veces por día Dosis:150 a 300 mg/d	Cl-Cr < 45 mL/min: no indicado Cl-Cr 45-60: 100 mg/d Cl-Cr > 60 mL/min : sin ajustes			
Empagliflozina	Vía oral 1 a dos veces por día Dosis:10 a 25 mg/d	Cl-Cr < 30 mL/min: no indicado Cl-Cr > 30 mL/min: no requiere ajuste.			
INSULINOSENSIBILIZANTES					
Metformina	Vía oral 1 a 3 dosis Dosis diaria: 500 a 2000 mg	Cl-Cr < 30 mL/min/1,73m2: No utilizar Cl-Cr 30-45 mL/min/1,73m2: Utilizar con precaución a dosis moderadas. Cl-Cr > 45 mL/min/1,73m2: hasta dosis máxima 2000 mg/d	Gastrointestinales Sabor metálico Pérdida de peso Déficit de Vit B 12 Acidosis Láctica	Cl-Cr < 30 mL/min/1,73m2 Insuficiencia respiratoria grave, Insuficiencia hepática severa Intercurrencias agudas con riesgo de acidosis láctica (Ej: sepsis)	No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados específicos en pacientes con IC. Estudios observacionales asocian metformina a reducción de internación por IC y reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con IC previa. Precaución en IC en baja clase funcional por riesgo de acidosis láctica
AGONISTAS DE RECEPTORES DE GLP-1.					
Liraglutide	Subcutánea 1 vez al día Dosis: 1,2 a 1,8 mg/d	No dar con Cl-Cr < 15 mL/min Cl-Cr: No requiere ajuste de dosis.	Síntomas digestivos como náuseas, vómitos, diarrea y constipación que habitualmente disminuyen a las semanas o meses de tratamiento Los eventos adversos pueden ser más severos en pacientes con Cl Cr más bajos iniciar con precaución. Litiasis biliar	Gastroparesia severa Antecedentes de pancreatitis aguda. Antecedentes familiar o personal de carcinoma medular de tiroides Embarazo	Pocos ensayos clínicos con escaso seguimiento fueron efectuados específicamente en pacientes con IC. De acuerdo con subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados los antagonistas del receptor GLP1 no reducen internaciones por IC. pero persiste reducción de eventos cardíacos mayores y puntos finales renales en subgrupos de pacientes con IC previa
Dulaglutida	Subcutánea 1 vez a la semana Dosis: 0,75 a 1,5 mg por semana				
INHIBIDORES DPP					
Sitagliptina	Vía oral 1 a 2 por día Dosis: 25 a 100 mg /día	Cl-Cr < 30 mL/min: 25 mg /d Cl-Cr 30-50 mL/min: 50 mg/d Cl-Cr > 50: 100 mg /d	Cefaleas, Constipación Mareos Reacciones cutáneas Dolores articulares Tenegliptina: Precaución con Inhibidores potentes del CyP3a4 y prolongación del intervalo QT.	Alcoholismo Insuficiencia Hepática Embarazo y lactancia	No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados específicos en pacientes con IC. En el estudio SAVOR se observó con saxagliptina incremento de internación por IC en especial en el subgrupo con IC previa por lo cual se recomienda no utilizarlo en dichos pacientes.
Vildagliptina	Vía oral 1 a 2 por día Dosis: 25 a 100 mg /día	Cl-Cr < 50 mL/min: 50 mg /d Cl-Cr > 50: 100 mg /d			
Saxagliptina	Vía oral 1 a 2 por día Dosis: 25 a 100 mg /día	Cl-Cr < 50 mL/min: 2,5 mg/d Cl-Cr > 50: 5 mg /d			
Linagliptina	Vía oral 1 a 2 por día Dosis: 25 a 100 mg /día	Sin ajustes por función renal			
Teneleglíptina	Vía oral 1 a 2 por día Dosis: 25 a 100 mg /día	Sin ajustes por función renal			

Continuación Tabla 7

Drogas	Posología y dosis	Ajuste según función renal	Efectos adversos	Contraindicaciones	Comentarios en Insuficiencia cardíaca
SULFONILUREAS					
Gliclazida	Vía oral 1 por día Dosis: 60 a 120 mg/d	Cl-Cr < 30 mL/min/1,73m2: no usar Cl-Cr 30 a 60 mL/min/1,73m2: precaución Cl-Cr > 60 mL/min/1,73m2: sin ajustes	Hipoglucemias Ganancia de peso	Clearence de Creatinina < 30 mL/min/1,73m2 Embarazo y Lactancia	No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados específicos en pacientes con IC. Estudios observacionales vinculan sulfonilureas con mayor riesgo de IC en especial con glibenclamida Ensayos clínicos randomizados no han observado esta asociación Evitar glibenclamida por mayor riesgo de hipoglucemias
Glimepiride	Vía oral 1 por día Dosis: 1 a 4 mg				
Glipizida	Vía oral 1 a 3 por día Dosis: 5 a 15 mg/d				
Glibenclamida	Vía oral 1 a 3 por día Dosis: 5 a 15 mg/d				
GLITAZONAS					
Pioglitazona	Vía oral 1 dosis Dosis diaria: 15-30-45 mg	No requiere ajuste	Aumento de peso Retención hidrosalina Edemas Anemia Aumentan el riesgo de fracturas	Absolutas: • IC sintomática • Alteraciones hepáticas activas o transaminasas > 3 veces • Embarazo y lactancia Relativas: • FE reducida • Disfunción diastólica severa • Edemas • Osteoporosis y/o antecedentes de fracturas	No se dispone de estudios aleatorizados específicos en pacientes con IC. Estudios aleatorizados y observacionales asocian uso de glitazonas con incremento de IC sin incremento de mortalidad. No utilizar en IC Precaución en pacientes con riesgo de IC

Cl-Cr: Clearence de creatinina; **IC:** Insuficiencia cardíaca; **FE:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **ICFEp:** IC con FE preservada. **(*)** De acuerdo a datos de DAPA-CKD[173] **(**)** Las entidades regulatorias nacionales han recomendado como límite inferior 45 mL/min.

Una consideración especial debe hacerse en la IC avanzada, con alta prevalencia de caquexia cardíaca.[107,108] Aquí se recomienda una actitud más permisiva con la HbA1c, con énfasis en evitar la pérdida de peso y desnutrición.[78]

6.2.2 Actividad física

En individuos sedentarios con diabetes, un leve incremento en la actividad física reduce el riesgo cardiovascular. En pacientes con IC, la actividad física mejora la tolerancia al esfuerzo, la calidad de vida y reduce hospitalizaciones. Se recomienda en ellos actividad física aeróbica, 3-5 veces por semana con un mínimo total de 150 minutos, junto con ejercicios de resistencia que incluyan grandes grupos musculares.[107,108]

En el ensayo **ACTION HF,** pacientes con ICFEr y diabetes randomizados a actividad física asociado a tratamiento médico optimo, presentaron mejoría significativa en la capacidad de esfuerzo comparado con tratamiento médico óptimo.[159]

6.3. FÁRMACOS PARA MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA DEL PACIENTE CON DM

En la *Tabla 7* se resumen la posología de los fármacos no insulínicos como así también información sobre ajustes de dosis de acuerdo con función renal, eventos adversos, contraindicaciones y comentarios específicos en la población con IC.

6.3.1 Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2

Un grupo novedoso de drogas antidiabéticas son los iSGLT2, con diversos mecanismos de acción, donde todavía no ha sido dilucidado si hay uno preponderante o si su efecto resulta de la acción combinada de todos ellos. Reducen la reabsorción de glucosa por bloqueo de canales sodio-glucosa en el túbulo proximal, generando una glucosuria de aproximadamente 60-80 g/día y reducción de la HbA1c. Por pérdida de calorías producen descenso de peso y, por natriuresis, reducción de la presión arterial sin incrementar el riesgo de hipoglucemia.[61,160] *(Tabla 8).*

Diversos ensayos clínicos han observado una reducción significativa de internación por IC con los iSGLT2 en sujetos con DM2, con ECV previa o alto riesgo cardiovascular. *(Tabla 9)* En estos estudios, sólo un 10-15% tenía el antecedente de IC, con escasa información acerca de función ventricular, etiología, biomarcadores o clase funcional.[78,161] Las drogas testeadas fueron la empaglifozina,[162] canaglifozina[163] y dapaglifozina,[164] con un tiempo de seguimiento de 3,1; 2,6 y

TABLA 8.
Efectos de las gliflozinas

Efecto farmacológico	Beneficios renales y cardiovasculares
Glucosuria	• Reduce reabsorción de glucosa y Na+ en túbulo proximal • Excreción urinaria de glucosa (60-100 g/d) disminución de glucemia en ayunas (0,73 mmol/L) y Hba1c (0,4-1,1%) • Aumento de pérdida de calorías y caída de peso • Disminuye concentración sérica de ácido úrico • Reduce los efectos cardíacos de la glucotoxicidad.
Diuresis osmótica y natriuresis	• Disminuye el volumen plasmático y la concentración del Na+ tisular. • Produce un gran clearence de fluidos desde el intersticio, mayor que de la circulación, resultando en un control más adecuado de la congestión sin reducción del volumen arterial circulante ni la perfusión tisular. • Disminución de la precarga, tensión parietal y presiones de llenado. • Contrarresta la retención de fluidos relacionada a la insulina.
Reducción de la tensión arterial	• La reducción del volumen plasmático y el stress parietal genera una reducción de la tensión arterial. • Reduce poscarga. • No genera activación simpática refleja.
Reducción de la rigidez arterial y de la resistencia vascular periférica	• Secundario a la reducción de peso, volumen circulante, relajación de la pared vascular. • Reducción de la resistencia vascular periférica y poscarga genera mejoría del flujo de sangre subendocárdico.
Disminución del peso y grasa visceral	• La glucosuria genera una pérdida calórica (240-400 kcal/día) y pérdida de peso de 1.8-2.7 kg.
Aumento de la Hb y Hto	• Debido a la hemoconcentración e incremento de la secreción de eritropoyetina. • Debido a la hemoconcentración e incremento de la secreción de eritropoyetina. • Mejoría de la disponibilidad miocárdica/tisular de O2.
Efecto antiinflamatorio y antioxidante	• Reducción de biomarcadores del stress oxidativo, proinflamatorios y prooxidantes, decrece la producción de productos finales de glicosilación y mejora la función endotelial.
Cambio en el metabolismo renal y cardiaco	• Cambio en el combustible energético de ácidos grasos libres y glucosa a cuerpos cetónicos. • Producción de energía (ATP) más eficiente. • Disminución del VO2 cardiaco y renal
Efectos metabólicos	• Disminución del consumo excesivo de glucosa por el corazón. • Liberación de glucagón con incremento de la cetogénesis hepática. • Producción de efectos uricosúricos vía el transportador de glucosa 9 (GLUT9) y caída de niveles de ácido úrico. • Incremento de HDL colesterol y reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos.
Efectos cardioprotectores	• Inhibe NHE1 • Reducción de la actividad mitocondrial, activación de la producción de ATP y mejora la función sistólica. • Reducción del depósito de Na y Ca intracelular en los miocitos y en riñón. • Enlentecimiento de la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda.
Efectos renoprotectores	• Inhibición de NH3. • Restauración del feedback túbuloglomerular. • Reducción de la progresión de la enfermedad renal.

4,2 años, respectivamente.[78] De acuerdo a los puntos finales evaluados, la empaglifozina y la canaglifozina demostraron una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores (14% ambos), solo **EMPA-REG** con empagliflozina demostró una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular (38%), probablemente relacionado con el mayor riesgo de la población incluida, y los tres estudios demostraron resultados neutros en términos de reducción de infarto o accidente cerebro vascular.

El hallazgo más significativo de estos estudios fue el impacto sobre la prevención de hospitalización por IC, del 35%, 33% y 27% en **EMPA-REG, CANVAS** y **DECLARE,** respectivamente, definiéndolas claramente como las drogas de primera elección en esta población.[162–164]

El estudio **CREDENCE,** con características distintivas, refrendó lo demostrado en estudios anteriores, con una reducción del punto final de muerte cardiovascular y hospitalización por IC del 31%.[165]

Los metaanálisis confirman su impacto en la reducción de eventos vasculares mayores en DM2 y una reducción aproximada del 30% en internación por IC, independientemente de la presencia de antecedentes cardiovasculares o IC.[166] También se evidencia una disminución significativa de duplicación de creatinina, de reducción del 40% del

TABLA 9.

Principales resultados de los ensayos clínicos randomizados que evaluaron impacto cardiovascular de los inhibidores SGLT-2.

	EMPAREG	CANVAS Program	CREDENCE	DECLARE TIMI 58	VERTIS CV
Fármaco	**Empagliflozina vs placebo**	**Canagliflozina vs placebo**	**Canagliflozina vs placebo**	**Dapagliflozina vs placebo**	**Ertugliflozina vs placebo**
Pacientes (n)	7020	10142	4401	17160	8246
ECV previa (%)	100	67	50	40,6	100
IC previa (%)	10,1	14,4	14,8	10	23,7
HbA1c (%)	8,1	8,2	8,3	8,3	8,2
Seguimiento (años)	3,2	3,9	2,6	4,2	3
MACE anual (%) **HR** **p**	3,7 vs. 4,4 0,86 < 0.05	2,7 vs 3,1 0,86 < 0.05	3,9 vs 4,9 0,8 < 0.05	2,2 vs 2,4 0,93 ns	4 vs. 4 0,97 ns
HIC anual (%) **HR** **p**	0,9 vs 1,4 0,65 < 0.05	0,6 vs. 0,9 0,67 < 0.05	1,6 vs. 2,5 0,61 < 0.05	0,6 vs. 0,8 0,73 < 0.05	0,7 vs. 1 0,70 < 0.05
PF renal anual (%) **HR** **p**	0,6 vs. 1,1 0,54 < 0.05	0,5 vs. 0,9 0,60 < 0.05	2,7 vs. 4 0,66 < 0.05	0,4 vs. 0,7 0,53 < 0.05	0,9 vs.1,1 0,81 ns

Cl-Cr: enfermedad cardiovascular previa. **IMC:** Índice de masa corporal. **HR:** Hazard Ratio. **IC:** insuficiencia cardíaca. **MACE:** muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal **HIC:** Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca **PF:** Punto final

clearance de creatinina, ingreso a diálisis o muerte renal.[166]

Por último, en junio del 2020 se presentó en la edición virtual del congreso de la ADA, el estudio **VERTIS CV,** donde se evaluó la ertuglifozina vs placebo, en una población con ECV establecida y DM2. Un 24% tenían antecedentes de IC y, de manera concordante con el resto de estudios de iSGLT2, se observó una reducción del 30% de la hospitalización por IC (HR 0,70; IC95% 0,54-0,90).[167] En un metaanálisis presentado simultáneamente, que incluyó los cinco estudios con gliflozinas, se evidenció una reducción de la hospitalización por IC del 32% (HR 0,68; IC95% 0,61-0,76).[167]

Si bien los ensayos clínicos mencionados no exploraron específicamente población de pacientes con IC, estudios post hoc como los realizados en el estudio **DECLARE** observan un impacto aún mayor en los subgrupos de pacientes con ICFEr. Los estudios con iSGLT2 en población específica con IC serán comentados en una sección posterior de este documento.

No están claros los mecanismos responsables de estos beneficios, ya que no existe expresión de canales SGLT2 en el sistema cardiovascular. Probablemente la mejoría simultánea de varios parámetros metabólicos (glucemia, peso y presión arterial), su efecto natriurético y la mejoría de la hemodinamia glomerular al restaurar el tono de la arteriola aferente por mejorar la carga de sodio sensada en la mácula densa, puedan contribuir. Otros mecanismos propuestos son la mayor oferta de oxígeno a los tejidos por incremento del hematocrito (en parte por incremento de masa eritrocitaria), el cambio en los substratos energéticos utilizados por el miocardiocito con mayor utilización de cuerpos cetónicos, la reducción del tejido graso epicárdico por balance calórico negativo y potenciales efectos directos como por ejemplo la modulación del INaH+, independientemente de su acción sobre los SGLT2.[168–170] Por otro lado, hipótesis más recientes como el sensado de deprivación de nutrientes, secundario a la glucosuria persistente, activando mecanismos de regeneración celular y autofagia podrían colaborar con un efecto cardioprotector.[54]

Estas drogas se asocian a síntomas secundarios a la reducción de volumen (hipotensión ortostática o síncope) sobre todo en ancianos, con disfunción renal o uso asociado de furosemida, por lo cual deben emplearse con precaución en estos grupos. Otros efectos adversos se discuten en un apartado posterior. Se sugiere evitar su uso o hacerlo con precaución en enfermos con amputaciones previas o con isquemia crítica de miembros inferiores.[162,164,166,171,172]

Se aprobó la utilización de empagliflozina con clearance de creatinina >30-45 ml/min, canagliflozina y dapagliflozina con clearance >45 ml/min.[160] Si bien con menor clearance disminuye el efecto antihiperglucemiante, persiste el impacto favorable vascular y renal.

Indudablemente, la enfermedad renal crónica contribuye a la morbilidad cardiovascular y global. Los iSGLT2 mostraron en población diabética que mejoraban la evolución renal y consistentemente la dapagliflozina y la empagliflozina enlentecieron la caída del filtrado glomerular (FG) y la insuficiencia renal grave en ICFEr. Recientemente, el estudio **DAPA-CKD** analizó la dapagliflozina comparada con placebo en 4379 pacientes con *clearence* de creatinina entre 25 y 75 ml/min/1,73 m2, una relación albumina urinaria/creatinina entre 200 y 5000 mg/g y tratados con dosis estables de IECA o BRA.[173] La población diabética representó

68% de la población y el FG medio fue 43 ml/m/1,73 m2. Se observó una reducción del 39% del punto final primario, una combinación de caída sostenida del FG >50%, enfermedad renal terminal (ERT) o muerte renal o cardiovascular (HR 0,61; IC95% 0,51-0,72; p=0,00000028), así como en sus componentes individuales. Entre los puntos finales secundarios que mostraron una reducción significativa, cabe mencionar mortalidad por todas las causas (HR 0,69; IC95% 0,53-0,88; p=0,0035) y muerte cardiovascular u hospitalización por IC (HR 0,71; IC95% 0,55-0,92; p=0,0089. Estos efectos fueron independientes del estado diabético.

6.3.2 Metformina.

Mejora la sensibilidad periférica a la insulina disminuyendo la gluconeogénesis hepática. Por su mecanismo de acción no genera hipoglucemia ni aumento de peso.

Diversos estudios observacionales vinculan su uso con reducción de eventos cardiovasculares, comparada con sulfonilureas o insulinoterapia, pero la evidencia de ensayos clínicos randomizados es escasa.

El impacto de la metformina en pacientes con diabetes e IC no ha sido evaluado en un ensayo aleatorizado. Estudios observacionales demuestran su seguridad en todos los estadios de IC, incluso en ICFEr avanzada, y potencial beneficio cuando se la compara con sulfonilureas e insulina.[78,157,174,175] Estos hallazgos se extienden a pacientes con clearence >30 ml/min/1.73m2 y disfunción hepática. Un clearence ≤30 ml/min/1.73m2 contraindica su uso y se requiere ajuste de dosis con clearence <45 ml/min/1.73m2.[160,176]

Un posible impacto cardiovascular favorable, bajo riesgo de hipoglucemia, adecuado perfil de seguridad y bajo costo, la posicionan como primera línea de tratamiento combinado con inhibidores de SGLT2, para lograr control glucémico óptimo y reducción del riesgo de hospitalización por IC.[78,157]

6.3.3 Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón de tipo 1.

Estimulan los receptores del péptido similar al glucagón de tipo (GLP-1), restableciendo su acción reducida en personas con DM2 y aumentando sus niveles circulantes por administración exógena. Disminuyen la secreción de glucagón, retardan el vaciamiento gástrico e inhiben el apetito central. No se asocian a hipoglucemia y tienen un adecuado perfil metabólico: producen descenso de peso, presión arterial y de la hiperlipemia posprandial.

Pueden utilizarse en pacientes con deterioro de la función renal; liraglutida y dulaglutida fueron aprobados para pacientes con clearance de creatinina < 30 ml/min.[160]

Algunos de ellos demostraron beneficios cardiovasculares independientes del control metabólico. En el estudio **LEADER,** en pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular, la liraglutida demostró reducción de eventos cardiovasculares a expensas de la reducción de muerte cardiovascular.[177] También se redujo la incidencia de macroalbuminuria.

Resultados similares, aunque sin impacto en mortalidad cardiovascular se observaron con semaglutida, albiglutida y dulaglutida.[178–180] Estos ensayos clínicos, con una prevalencia de IC previa de 8 a 24%, no observaron una reducción significativa en internación por IC.177 Sin embargo, un reciente metaanálisis sugiere una modesta reducción de internación por IC con el uso de agonistas del receptor GLP-1 (HR 0,92; IC95% 0,86–0,97).[181] En un estudio con liraglutide en sujetos con internación reciente por ICFEr, en 6 meses de seguimiento no hubo incremento de hospitalización o muerte. [182]

El impacto cardiovascular favorable se demuestra con los arGLP-1 que comparten una alta homología con el GLP-1 humano endógeno (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) y no con los que solo comparten aproximadamente el 50% de la estructura del GLP-1 humano (exenatida y lisixenatida).[183,184]

6.3.4 Inhibidores de la dipeptilpeptidasa-4.

Incrementan la secreción de insulina estimulada por glucosa e inhiben la secreción de glucagón al aumentar el GLP-1 endógeno por inhibir su degradación. El riesgo de hipoglucemia es bajo. No generan aumento de peso ni eventos adversos de importancia.[160]

En varios ensayos clínicos si bien no redujeron eventos cardiovasculares, demostraron ser muy seguras. De los inhibidores de la dipeptilpeptidasa-4 (iDPP4), solo la saxagliptina incrementó la hospitalización por IC (HR 1.28, $p < 0.05$), efecto observado en pacientes con clearance de creatinina < 60 ml/min o IC previa, pero sin impacto en mortalidad.[185] Alogliptina186, sitagliptina 187 y linagliptina.[188,189] no mostraron este efecto, ni en presencia de IC previa, aunque cabe destacar que su prevalencia fue baja.[187,190,191]

De allí que con excepción de saxagliptina, no recomendado en esta población, los otros iDPP4 son seguros, con muy baja tasa de eventos adversos y pueden utilizarse en un amplio rango de clearance de creatinina.

6.3.5 Sulfonilureas.

Aumentan la secreción de insulina uniéndose a receptores asociados al canal de K-ATP dependiente en la membrana de la célula β pancreática. Su efecto es independiente de la concentración de glucosa, de ahí el mayor riesgo de hipoglucemia.[160]

La evidencia de sus efectos en pacientes con IC es inconsistente. Distintos estudios observacionales las han vinculado, en especial glibenclamida, con mayor tasa de muerte y hospitalización por IC en comparación con metformina. La adición de una sulfonilurea a metformina se asoció con mayor riesgo de eventos adversos y muerte, comparado con la combinación de metformina y un iDPP4. Sin embargo, la glibenclamida, gliclazida y glimiperida no aumentaron la internación por IC.[78,157,188,192]

El uso de sulfonilureas en pacientes con IC establecida o alto riesgo de desarrollarla debe hacerse con precaución. El riesgo de hipoglucemia aumenta con la disfunción renal; no se recomiendan en pacientes con clearence <30 ml/min/1,73 m2.

6.3.6 Insulina.

Se sugiere su empleo en pacientes que no alcanzan adecuado control glucémico con otros agentes, por contraindicaciones o interacciones medicamentosas.

El único ensayo clínico randomizado que evaluó la seguridad cardiovascular de la insulina fue ORIGIN, que incluyó 12537 pacientes randomizados a insulina glargina vs cuidado estándar y no encontró diferencias en ningún resultado cardiovascular, incluida la hospitalización por IC.193 Otros ensayos de estrategias de tratamiento que han incluido insulina no demostraron aumento de las tasas de IC.[194,195]

Algunos estudios de cohorte que incluyeron pacientes con ICFEr e IC avanzada han sugerido que su uso se asocia con mayor riesgo de muerte aunque estos resultados no fueron confirmados a gran escala y probablemente solo reflejen un grupo de mayor riesgo basal. Si bien hay reportes de incremento en la retención hidrosalina,[196] aumento de peso e hipoglucemia con su uso, la titulación paulatina y el manejo adecuado de ingesta de sodio y diuréticos minimiza este riesgo.

En los estudios clínicos contemporáneos, con iSGLT2, 40-50% de los pacientes ya fueron tratados con insulina, sin demostrarse interacción con los resultados cardiovasculares.[166] Sin embargo, la insulina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia, y se necesitará ajuste de dosis en los que reciben los nuevos agentes.

6.3.7 Tiazolidinedionas.

Son agonistas de los receptores nucleares PPAR γ, lo cual regula la adipogénesis. Mejoran la sensibilidad periférica a la insulina impactando sobre el metabolismo de los lípidos y tienen bajo riesgo de hipoglucemia.[160]

El aumento de riesgo de infarto de miocardio con rosiglitazona es debatido; se reportó en metaanálisis, pero no en recientes publicaciones.[197–199] En cambio la pioglitazona demostró reducción de eventos cardiovasculares en DM2 de alto riesgo.[200] Las tiazolidinedionas están asociadas a mayor incidencia de IC y riesgo de internaciones por esa causa, fundamentalmente por mayor reabsorción de sodio y agua en el túbulo colector. En un metaanálisis de 7 ensayos clínicos se asociaron a un RR 1,72 (IC95% 1,21-2,42) de desarrollar IC, con mayor uso de diuréticos e internaciones, pero no mortalidad.[198] Tienen contraindicación absoluta en pacientes con IC.

6.4 ALGORITMOS DE MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA DEL PACIENTE CON DM E IC.

Las evidencias sobre el impacto de los fármacos para el control glucémico en diabetes e IC se basan fundamentalmente en estudios observacionales o subanálisis de ensayos clínicos en pacientes con DM2. Sin embargo la evidencia sobre la reducción de internación por IC con iSGLT2, tanto en prevención primaria de IC como en ICFEr ubica a estas drogas como una de las herramientas centrales en el tratamiento de la hiperglucemia del paciente con diabetes con IC o con alto riesgo de desarrollarla. La metformina sigue siendo otros de los pilares en el manejo de estos pacientes. Finalmente los arGLP-1 por su efecto sobre eventos vasculares mayores y por el potencial efecto sobre internación por IC es otra herramienta de tratamiento que debe ser considerada. La *Figura 2* propone un algoritmo de tratamiento a partir de la evidencia disponible.

7. DROGAS ANTIDIABÉTICAS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON Y SIN DIABETES.

Publicado en el año 2019, el estudio **DAPA-HF** tuvo la característica distintiva de evaluar por primera vez una droga antidiabética, la dapaglifozina, como tratamiento de la IC en pacientes con y sin diabetes.[201] En este ensayo se incluyeron 4744 pacientes con ICFEr (media de 31%), 45% con DM2 y 55% sin ella, clase funcional II (66%), III y IV, con NT-proBNP elevado. La mediana de tasa de filtrado glomerular fue de 66 ml/min/m2 y en 41% de los pacientes fue menor de 60 ml/min/m2; con un seguimiento medio de 18,2 meses. Sus resultados principales fueron reducción del 26% en el punto final primario combinado de muerte cardiovascular, empeoramiento de la IC u hospitalización por IC no planeada en el grupo de dapaglifozina comparado con placebo (16,3 vs 21,2%; HR 0,74; IC95% 0,65–0,85; p<0,001), y además un descenso significativo en los componente del mismo: 18% en muerte cardiovascular y 30% del empeoramiento de la IC. Otro dato relevante fue la reducción del 17% en muerte por todas las causas (11,6 versus 13,9%; IC95% 0,71–0,97). La consistencia de los resultados favoreció a la dapagliflozina en todos los subgrupos evaluados.[201] En términos de seguridad, no se observaron diferencias significativas en la ocurrencia de eventos adversos que motivaran la discontinuación del tratamiento entre ambos grupos. Entre sus fortalezas se menciona que el tratamiento basal fue óptimo: inhibidores del SRAA 94% BB 96%y ARM 71%. El efecto en el 11% que recibía sacubitrilo-valsartán fue similar a los que no lo recibieron (HR 0,75 vs 0,74; p de interacción 0,79). Las curvas de morbimortalidad se separaron rápidamente, sugiriendo un efecto a corto plazo, con un número necesario a tratar de solo 21 pacientes para evitar un evento combinado a 18 meses.

Un análisis preespecificado, mostró que el efecto de la dapaglifozina sobre el punto final primario fue semejante en pacientes diabéticos y no diabéticos (HR 0,75 vs 0,73), y sin diferencias en este último según al nivel de HBA1c ≥ o < de 5,7% (HR 0,74 vs 0,67), demostrando que la acción beneficiosa de los iSGLT2i, no está limitada a los enfermos con diabetes o prediabetes, sino que era aplicable al resto de la población con IC, independientemente del estado glucémico.[202] Análisis posteriores han reportado una falta de interacción significativa entre diferentes grupos etarios,[203] un beneficio consistente en el espectro de la FE, [204] así como efecto favorable independiente de la terapia farmacológica y dispositivos, destacando el efecto aditivo sobre otras intervenciones. [205] Adicionalmente, la dapagliflozina estuvo

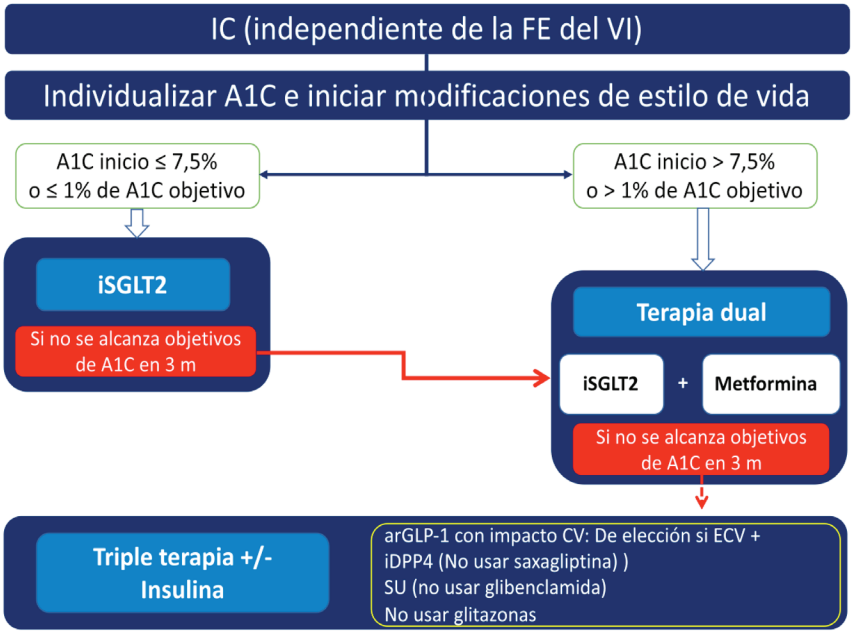


FIGURA 2.
Manejo de la hiperglucemia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardíaca.
A1C: Hemoglobina glicosilada A1C. **arGLP-1:** Agonista del receptor de GLP-1. **ECV:** Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **FE del VI:** Fracción de eyección del VI. **IC:** insuficiencia cardíaca. **iDPP-4:** inhibidor DPP-4. **iSGLT2:** Inhibidor SGLT-2. **SU:** sulfonilureas.

asociada a la mejoría de síntomas, capacidad física y calidad de vida, un aspecto clínico relevante a evaluar en los estudios de intervención en la IC.[206]

En el estudio **EMPEROR Reduced,** la empagliflozina ha alcanzado el objetivo sobre el punto final primario.[207] El estudio evaluó la eficacia de la empagliflozina comparada con placebo, en el tratamiento de pacientes con IC en CF II-IV y FE del VI < 40%, adicionada al tratamiento médico recomendado por Guías. La mitad de la población fue no diabética, 24% en CF III, FE media 27,7% y la mediana de la tasa de filtrado glomerular de 62 ml/minuto/1,73 m^2 (en el 48% de los pacientes fue menor de 60 ml/minuto/1,73m^2). La empagliflozina mostró una reducción significativa del 26% del punto final primario de hospitalización por IC o muerte cardiovascular, independiente del estado glucémico. También se observó una reducción significativa de los puntos finales secundarios: total de hospitalizaciones por IC (HR 0,70) y caída del filtrado glomerular, así como el combinado de reducción >40% del filtrado, diálisis o muerte renal. No mostró reducción de la muerte cardiovascular ni global.

Comparando ambos estudios, **DAPA-HF** y **EMPEROR** reduced, se observa que existen diferencias entre las poblaciones incluídas. El **EMPEROR** incluyó pacientes con un perfil de mayor riesgo (niveles más elevados de NTproBNP, menor FE y filtrado glomerular) y mayor tasa de indicación de ARNI, CDI y TRC. La ocurrencia del punto final primario fue mayor en el **EMPEROR.**[201] Sin embargo, la tasa de muerte cardiovascular en **DAPA-HF** y **EMPEROR Reduced** fue similar (7,9 y 8,1%), con una tasa de muerte global anualizada de 9,5 y 10,7%, respectivamente.

Adicionalmente, un metaanálisis que incluyó los datos publicados del estudio **DAPA HF** y los datos individualizados del estudio **EMPEROR-Reduced** con un total de 8474 pacientes, mostró una reducción de la mortalidad de cualquier causa del 13% (HR 0,87; IC95%0,77–0,98; p=0,018), de mortalidad cardiovascular del 18% (HR 0,86; IC95% 0,76–0,98; p=0,027) y del punto final combinado de muerte u hospitalización por IC de 26% (HR 0,74; IC95% 0,68–0,82; p<0,0001).[208] La progresión del daño renal disminuyó 38% (HR 0,62; IC95% 0,43–0,90; p=0,013). Los autores encontraron una interacción significativa en la clase funcional, con mayor beneficio en clase funcional II que en clases III/IV.

Estos dos estudios muestran concordancia en los resultados, especificamente en el punto final primario, lo que sugiere un efecto de clase y potencia la evidencia, instalando a las iSGLT2 en el armamentario terapéutico de la IC. *(Tabla 10)*

En un estudio piloto que incluyó 80 pacientes admitidos por IC aguda, la empagliflozina no fue superior al placebo en los puntos finales primarios de cambios en la escala analógica visual, respuesta diurética (cambio de peso por 40 mg de furosemida), NT-proBNP y duración de la hospitalización a 30 días.[209] Sin embargo, empagliflozina redujo el punto final combinado de empeoramiento de la IC, rehospitalización por IC o muerte a 60 días (10% vs 33%; p=0,014), con mayor diuresis en los primeros 4 días (diferencia de 3449 ml, IC95% 578–6321, p<0,01), con buena tolerancia de la droga.

La sotaglifozina, un iSGLT 2 y 1, estaba siendo evaluada en pacientes diabéticos luego de una descompensación por IC, pero el estudio debió suspenderse prematuramente por

TABLA 10.
Recomendaciones sobre el uso de las gliflozinas en insuficiencia cardíaca.

Se **recomienda** el uso de **gliflozinas** en pacientes con **DM2** con **alto riesgo cardiovascular** o disfunción ventricular asintomática, (Estadío A y B de IC), **para prevenir las hospitalizaciones por IC.**
Se **recomienda** el uso de **gliflozinas** en pacientes con **ICFEr** (FE del VI ≤40%), **con o sin DM2.**
Se **recomienda** el uso de **gliflozinas** en pacientes con **IC y FE del VI >40%,** con **deterioro moderado de la función renal** (clearence de creatinina entre 25 y 75 mL/min/m2) y albuminuria, **con o sin DM2.**
Se **recomienda** el uso de **gliflozinas** en pacientes con **IC y FE del VI >40%,** sin daño renal y **con DM2 para prevenir las hospitalizaciones por IC.**
No hay evidencia disponible aún para la utilización de **gliflozinas** en pacientes con **IC y FE del VI >40%, sin daño renal ni DM2 .**

decisión del patrocinador, encontrándose actualmente en fase de análisis.[210]

Al momento de la publicación de estas recomendaciones no se dispone aún de estudios que evalúen el uso de drogas antidiabéticas en ICFEp, con o sin diabetes, por lo que no es posible elaborar una recomendación. Tampoco se ha explorado específicamente este subgrupo en los grandes ensayos clínicos en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, y subanálisis en una pequeña proporción con ICFEp mostraron resultados controversiales.[211,212] Se están llevando a cabo dos estudios de grandes dimensiones con iSGLT2, con dapagliflozina el estudio **DELIVER-HF** que tiene previsto incluir 4700 pacientes con IC y FE > 40% y el estudio **EMPEROR Preserved** que incluirá a 4100 sujetos similares.

Entre los aspecto a destacar con las gliflozinas, particularmente en el contexto de la IC, es la practicidad de su uso, sin requerir titulación luego de su dosis de inicio (dapagliflozina 10 mg y empagliflozina 10 mg), administración una vez al día, su tolerancia no se ve influenciada de manera significativa por la presencia de baja tensión arterial y con un perfil de seguridad aceptable.

8. COMPLICACIONES RELACIONADAS AL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Las drogas hipoglucemiantes están asociadas a algunas complicaciones, las cuales pueden tener implicaciones particulares en IC.

Las tiazolidinedionas demostraron un aumento del riesgo de IC debido a ganancia de peso y retención hidrosalina. Comparadas con metformina, no evidenciaron beneficios, por lo que estos fármacos se encuentran contraindicados en pacientes con DM2 e IC.[213,214]

Las sulfonilureas, comparadas con metformina, también se asociaron a mayor mortalidad cardiovascular y por IC. Esto pudo observarse en diferentes etnias y en particular en pacientes del Sur de Asia y China. Por esta razón, deberían evitarse en pacientes portadores de DM2 e IC.[215]

La evidencia disponible sobre el efecto de los iDPP4 arrojó resultados discordantes. La alogliptina demostró una tendencia no significativa a incrementar las internaciones por IC e infarto de miocardio.[186] Con saxagliptina observó un claro aumento de internación por IC [216] y la sitagliptina demostró un efecto neutro.[187] Estudios más recientes con linagliptina demostraron efectos neutros en hospitalizaciones por IC, muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no fatal.[188,189] Estos fármacos pueden presentar reacciones de hipersensibilidad como urticaria, edema facial, angioedema y síndrome de Stevens Johnson.

En múltiples estudios observacionales, el tratamiento con insulina se asoció con peores resultados en el grupo de pacientes con IC, en comparación con otras opciones de tratamiento. La insulina glargina aumentó la hipoglucemia y el peso en forma moderada.[193]

Los arGLP-1 demostraron un efecto de reducción discreta sobre el riesgo de hospitalización por IC, sin diferencias en ingresos hospitalarios ni hipoglucemia grave, pancreatitis o cáncer de páncreas o tiroides.[217] Entre los pacientes con una hospitalización reciente por ICFEr se observaron aumentos en muerte, reingreso o visita al departamento de emergencias por IC, y empeoramiento de la función renal por lo que se concluyó que liraglutida no está indicada en esta patología.[182] En un estudio más reciente, este fármaco no afectó la función sistólica del VI en pacientes estables con IC, con y sin DM2, pero se asoció con un aumento en la frecuencia cardíaca y eventos adversos cardíacos como fibrilación auricular, taquicardia ventricular y síndrome coronario agudo.[218]

En una revisión sistemática de estudios observacionales de 34.000 pacientes tratados con metformina vs controles (sulfonilureas en su mayoría) no hubo incremento del riesgo de muerte en ICFEr.[219,220]

Entre los efectos adversos más comunes de los iSGLT2 se destacan las infecciones del tracto genital de origen micótico con un aumento de hasta 4 veces.[211,221,222] Las condiciones predisponentes serían la glucosuria, la depresión de la inmunidad y la hiperglucemia.[223] La dapagliflozina aumentó significativamente el riesgo de vulvovaginitis y balanitis; efecto que también se asoció a la canagliflozina, aunque la frecuencia de infecciones disminuyó con el tiempo, generando raramente interrupciones del tratamiento.[224–226] Otro de los efectos adversos esperables, vinculado a la diuresis osmótica inducida por la glucosuria, es la depleción de

volumen. La hipotensión ortostática es rara. y se relacionó más frecuentemente con edad mayor de 75 años, tasa de filtrado glomerular <60 ml/ min/1,73 m2 y utilización de diuréticos de asa.[227]

Otra complicación de los iSGLT2 es la cetoacidosis diabética euglucémica. Estas drogas inducen aumento en la excreción urinaria de glucosa resultando en disminución de los niveles de insulina plasmática. Ello resulta en cierta dificultad para identificar en forma precoz esta entidad y retrasa indefectiblemente su tratamiento. También se notificaron casos de urosepsis y pielonefritis. En el caso de la canagliflozina, se han descriptos casos poco frecuentes de pancreatitis aguda asociada con la cetoacidosis diabética. Si bien ha sido reportado un incremento en el riesgo de cetoacidosis (71% correspondían a cetoacidosis euglucémica) con iSGLT2 comparados iDPP4,[228] un reciente metaanálisis señaló que su incidencia en estudios randomizados con iSGLT2 fue muy baja, sin que estas drogas se asocien con un aumento del riesgo (RR 0,66; IC95% 0,30-1,45).[229] El antecedente de deshidratación, amputación o enfermedad vascular periférica incrementó la incidencia de eventos adversos.[230] Estos fármacos se asociaron con mayor riesgo de amputaciones comparados con metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas, aunque esta diferencia no fue significativa comparados con iDPP4 o agonistas de GLP1.[231]

Los pacientes con DM2 son más susceptibles a las fracturas de cadera a pesar de presentar mayor densidad mineral ósea. Si bien en el estudio **CANVAS** se observó una incidencia mayor de fracturas en el análisis inicial, un metaanalisis reciente no evidenció tal asociación.[232]

Entre otros efectos asociados a iSGLT2 se han descripto elevación del magnesio, dosis dependiente y con menor frecuencia con dapagliflozina, alteraciones en el nivel del sodio (aumento con empagliflozina y descenso con canagliflozina) y aumento leve de fosfato sérico; sin afectarse el potasio y calcio.[232–234] Adicionalmente, se ha descripto aumento del colesterol HDL y LDL, probablemente dependiente de la dosis. A pesar de la preocupación por su relación con neoplasias, esto no ha sido probado en un reciente metaanálisis.[235]

En conclusión, el manejo conjunto de ambas patologías debe estar dirigido a prevenir y evaluar periódicamente tanto complicaciones microvasculares, como minimizar los efectos adversos de los tratamientos.

9. EL TRATAMIENTO MODERNO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

El tratamiento de la ICFEr fue uno de los grandes éxitos de la cardiología. Desde hace 3 décadas el uso combinado de BB, IECA y ARM fue considerada la triple terapia fundacional, orientada por Guías, que debe indicarse para la ICFEr, excepto contraindicaciones o intolerancia.

Este esquema fue desafiado en 2014 con la evidencia que los INRA fueron superiores al enalapril en reducción de eventos. En los últimos años, los iSGLT2 en sujetos diabéticos con riesgo cardiovascular aumentado, mostraron reducir las hospitalizaciones por IC, con un efecto de clase para empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina.

La información actual, derivada de los estudios **DAPA-HF** y **EMPEROR Reduced** demuestra claramente el beneficio de las gliflozinas en pacientes con ICFEr, con o sin diabetes.

El peso de la evidencia indica que los iSGLT2 son tan efectivos en IC como INRA, BB y ARM. La realidad indica un cambio de paradigma del esquema del tratamiento moderno de la IC que ahora está basado en cuatro drogas, en lugar de tres. La pregunta que surge es si los iSGLT2 deben adicionarse por sobre la triple terapia, como en el diseño de los estudios o incorporarlos según características individuales del paciente.

El algoritmo de tratamiento sugerido en el presente documento contempla integrar el estadio de la IC, la clase funcional, la FE y la presencia de DM2 para la toma de decisión del esquema terapéutico. *(Figura 3)* Las características individuales del paciente y el acceso al tratamiento jugarán ineludiblemente un rol adicional en la conducta final.

10. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVA. FUTURAS DIRECCIONES Y PREGUNTAS NO CONTESTADAS

Los enfermos con DM2 e IC tienen mayor riesgo de evolución adversa, independiente de la etiología y del fenotipo de FE. La DM2 es un predictor de riesgo independiente para el desarrollo de IC, especialmente cuando coexiste con enfermedad coronaria e hipertensión arterial. Pero también la hiperglucemia afecta el metabolismo y la estructura cardiaca llevando a la miocardiopatía diabética.

El conocimiento de este vínculo ha avanzado significativamente, pero aún quedan preguntas sin contestar. ¿Existe una susceptibilidad genética en los diabéticos que desarrollan IC?, ¿cómo identificar al diabético con mayor riesgo de desarrollar IC? y ¿cuál es el mejor algoritmo para detectarla? Por otro lado, los sujetos con IC tienen mayor incidencia de DM2 y la HbA1c ha sido reconocida como un factor predictor; pero no disponemos de recomendaciones sobre la periodicidad en la cual debe ser determinada, ni cuál es el nivel ideal en los diferentes estadios de la IC. Otra pregunta de primordial interés es si los iSGLT2 reducirán la muerte cardiovascular y hospitalización por IC en la ICFEp independiente de la presencia o ausencia de DM2.

Los antagonistas del SRAA, como IECA y BRA, y los iSGLT2 reducen el desarrollo de nueva DM2 en poblaciones con IC, sin embargo, faltan datos sobre el impacto de los INRA. El tratamiento de la ICFEr beneficia por igual a la población diabética o no, pero existen diferencias en el control de la glucemia en los diabéticos.

Los INRA mostraron mayor reducción de HbA1c, comparados con enalapril, y el carvedilol podría ser el BB de elección en DM2.

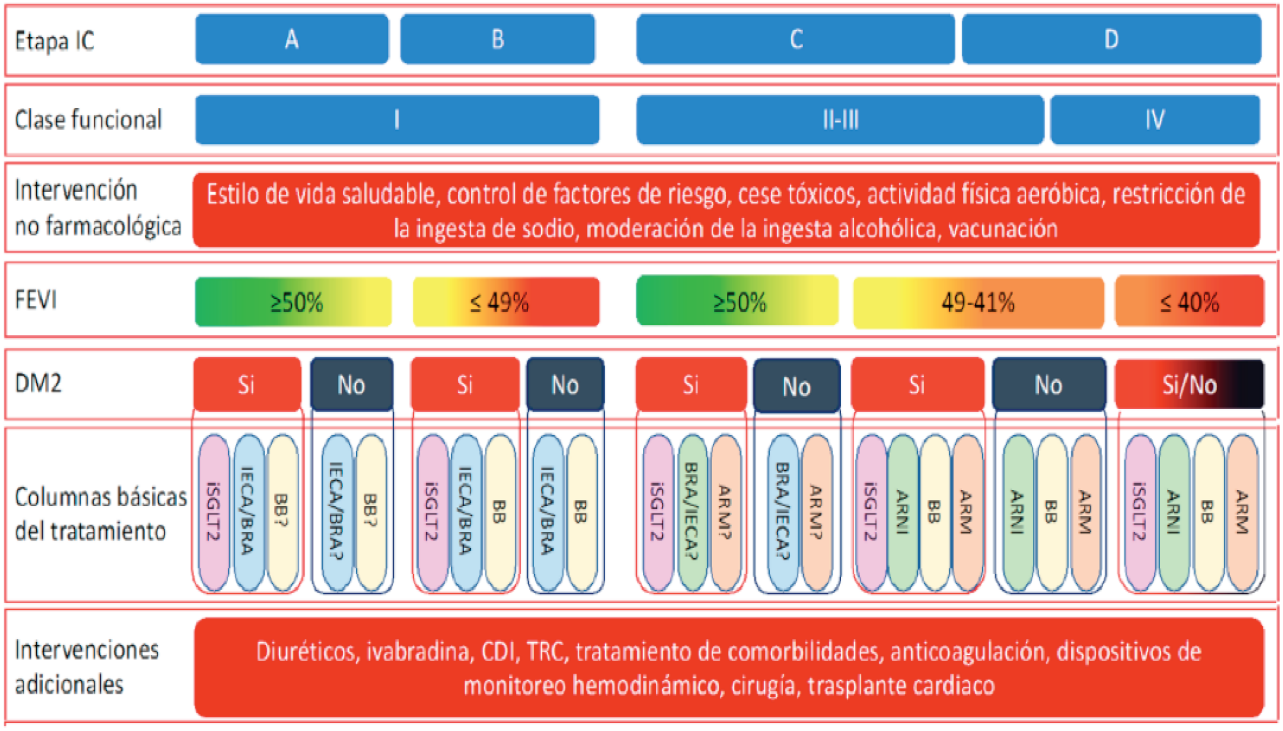


FIGURA 3.
Manejo de la insuficiencia cardíaca en base a los pilares farmacológicos.
A1C: Insuficiencia cardíaca, **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2; **iSGLT2:** Inhibidor SGLT-2; **IECA/BRA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina /bloqueantes de los receptores de angiotensina; **BB:** Beta-bloqueantes; **ARM:** Antagonistas de los receptores mineralocorticoideos; **INRA:** Inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina; **CDI:** Cardiodesfibrilador implantable, **TRC:** Terapia de resincronización cardíaca; **?:** Sin evidencia sólida disponible.

En DM2, el uso de glitazonas y de saxagliptina aumenta la hospitalización por IC y hay dudas sobre la seguridad de viejos hipoglucemiantes como sulfunilureas e insulina. Esto definió un cambio en el tratamiento en pacientes con alto riesgo cardiovascular o IC, posicionando actualmente a los iSGLT2 como primera elección en este escenario.

Queda por definir la integración con otras opciones modernas del manejo de la IC como la telemedicina, la farmacogenómica y la valoración de diferencias regionales.

Más allá de estas preguntas que podrán ser resueltas con estudios futuros, la comunidad científica debe concientizarse que el conocimiento ganado en los trabajos clínicos debe trasladarse a los pacientes de manera pragmática y rápida para reducir la brecha entre la morbimortalidad de los ensayos clínicos y el mundo real..

BIBLIOGRAFIA

1. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Patients With Heart Failure. JACC Hear Fail. **2015**;3:136-145.
2. 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**;5:333-340.
3. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care. **2001**;24:1614-1619.
4. Huffman MD, Berry JD, Ning H, et al. Lifetime Risk for Heart Failure Among White and Black Americans. J Am Coll Cardiol. **2013**;61:1510-1517.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. **2020**;141.
6. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Estadísticas vitales. Información básica Argentina – Año **2018**. 2019;5.
7. Metra M, Zacà V, Parati G, et al. Cardiovascular and noncardiovascular comorbidities in patients with chronic heart failure. J Cardiovasc Med. **2011**;12:76-84.
8. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. Eur J Heart Fail. **2016**;18:402-410.
9. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. **2019**;157:107843.
10. International Diabetes Federation. At a Glance | 119(3) Mar 2011. Environ Health Perspect. **2011**;119:a106-a109.
11. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo : Resultados Preliminares. - 1a Ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC ; Secretaría de Gobierno de Salud, **2019**; 2019.
12. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. Cardiovasc Diabetol. **2018**;17:83.

13. Gnatiuc L, Herrington W, Halsey J, 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**;6:538-546.
14. Straka RJ, Liu LZ, Girase PS, DeLorenzo A, Chapman RH. Incremental cardiovascular costs and resource use associated with diabetes: an assessment of 29,863 patients in the US managed-care setting. Cardiovasc Diabetol. **2009**;8:53.
15. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. **2015**;373:1720-1732.
16. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. N Engl J Med. **1971**; 285:1441-1446.
17. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. **2017**;03:7.
18. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death. Circulation. **2015**;132:923-931.
19. Boonman-de Winter 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**;55:2154-2162.
20. Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. **2018**;28:1081-1091.
21. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. **2017**;19:1574-1585.
22. 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**;19:54-65.
23. Fairman EB, Diez M, Fernández AA, et al. Participación de la Argentina en el registro Europeo de insuficiencia cardíaca. Rev Argent Cardiol. **2017**;85:332-339.
24. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, et al. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardiaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis. Rev Española Cardiol. **2016**;69:1051-1060.
25. Perna ER, Barbagelata A, Grinfeld L, et al. Overview of acute decompensated heart failure in Argentina: Lessons learned from 5 registries during the last decade. Am Heart J. **2006**;151:84-91.
26. Perna ER, Coronel ML, Címbaro Canella JP, Echazarreta D. Revisión de insuficiencia cardíaca en Argentina Avances y retrocesos luego de dos décadas de registros y más de 19000 pacientes incluidos. Insuf Card. **2015**;10:2-10.
27. Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Cáceres L et al. Registro Argentino de Insuficiencia Cardiaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. Rev Argent Cardiol. **2020**;88:118-125.
28. Marino J, Lobo Marquez L, Barisani JL, Lema L, Ritondale N, Giordano J, Christen A PGS. Registro OFFICE IC AR: Insuficiencia Cardíaca Ambulatoria en Argentina. SAC-FAC. Rev Argent Cardiol. **2019**;Supl.
29. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol. **1972**;30:595-602.
30. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and Vascular Disease. Circulation. **2003**;108:1527-1532.
31. Preis SR, Pencina MJ, Hwang S-J, et al. Trends in Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With and Without Diabetes Mellitus in the Framingham Heart Study. Circulation. **2009**;120:212-220.
32. Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. Diabetes Metab J. **2019**;43:319-341.
33. Di Carli MF, Janisse J, Ager J, Grunberger G. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. J Am Coll Cardiol. **2003**;41:1387-1393.
34. Campbell DJ, Somaratne JB, Jenkins AJ, et al. Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and microvasculature of men with coronary artery disease. Cardiovasc Diabetol. **2011**;10:80.
35. Joshi MS, Berger PJ, Kaye DM, Pearson JT, Bauer JA, Ritchie RH. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. Clin Exp Pharmacol Physiol. **2013**;40:253-261.
36. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. **2015**;131:550-559.
37. Parim B, Sathibabu Uddandrao V V., Saravanan G. Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy. Heart Fail Rev. **2019**;24:279-299.
38. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. Diabetologia. **2014**;57:660-671.
39. Basta G. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. Cardiovasc Res. **2004**;63:582-592.
40. Qin CX, Sleaby R, Davidoff AJ, et al. Insights into the role of maladaptive hexosamine biosynthesis and O-GlcNAcylation in development of diabetic cardiac complications. Pharmacol Res. **2017**;116:45-56.
41. Waddingham MT. Contractile apparatus dysfunction early in the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy. World J Diabetes. **2015**;6:943-960.
42. Di Carli MF, Bianco-Batlles D, Landa ME, et al. Effects of Autonomic Neuropathy on Coronary Blood Flow in Patients With Diabetes Mellitus. Circulation. **1999**;100:813-819.
43. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. Eur Heart J. **2018**;39:4243-4254.
44. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. Pharmacol Ther. **2014**;142:375-415.
45. Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. **2008**;5:715-724.
46. Bugger H, Abel ED. Mitochondria in the diabetic heart. Cardiovasc Res. **2010**;88:229-240.
47. Bugger H, Abel ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. Dis Model Mech. **2009**;2:454-466.
48. Tate M, Grieve DJ, Ritchie RH. Are targeted therapies for diabetic cardiomyopathy on the horizon? Clin Sci. **2017**;131:897-915.
49. Packer M. Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus with That of Heart Failure. Circulation. **2017**;136:1548-1559.
50. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. Diabetes Care. **2020**;43:508-511.
51. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. J Am Coll Cardiol. **2020**;75:422-434.
52. Sharma A, Cooper LB, Fiuzat M, et al. Antihyperglycemic Therapies to Treat Patients With Heart Failure and Diabetes Mellitus. JACC Hear Fail. **2018**;6:813-822.
53. Verma S, McMurray JJ V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. **2018**;61:2108-2117.
54. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors. Eur J Heart Fail. **2020**;22:618-628.
55. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. **2011**;11:98-107.
56. Huynh K, Kiriazis H, Du X-J, et al. Coenzyme Q10 attenuates diastolic dysfunction, cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibrosis in the db/db mouse model of type 2 diabetes. Diabetologia. **2012**;55:1544-1553.
57. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, et al. Cardiac Steatosis in Diabetes Mellitus. Circulation. **2007**;116:1170-1175.
58. Packer M, Kitzman DW. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. JACC Hear Fail. 2018;6:633-639.

59. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru S V., Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. **2017**;136:6-19.
60. Verma S, Sharma A, Kanumilli N, Butler J. Predictors of heart failure development in type 2 diabetes. Curr Opin Cardiol. **2019**;34:578-583.
61. 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**;41:255-323.
62. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. Cardiovasc Diabetol. **2017**;16:28.
63. Ernande L, Bergerot C, Girerd N, et al. Longitudinal Myocardial Strain Alteration Is Associated with Left Ventricular Remodeling in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Soc Echocardiogr. **2014**;27:479-488.
64. Ng ACT, Prevedello F, Dolci G, et al. Impact of Diabetes and Increasing Body Mass Index Category on Left Ventricular Systolic and Diastolic Function. J Am Soc Echocardiogr. **2018**;31:916-925.
65. Wu M-Z, Chen Y, Yu Y-J, et al. Sex-specific pattern of left ventricular hypertrophy and diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Hear J - Cardiovasc Imaging. Published online May 5, **2020**:jeaa079.
66. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. **2016**;29:277-314.
67. Cao Y, Zeng W, Cui Y, et al. Increased myocardial extracellular volume assessed by cardiovascular magnetic resonance T1 mapping and its determinants in type 2 diabetes mellitus patients with normal myocardial systolic strain. Cardiovasc Diabetol. **2018**;17:7.
68. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, et al. Diabetes Mellitus, Microalbuminuria, and Subclinical Cardiac Disease: Identification and Monitoring of Individuals at Risk of Heart Failure. J Am Heart Assoc. **2017**;6:e005539.
69. Ohkuma T, Jun M, Woodward M, et al. Cardiac Stress and Inflammatory Markers as Predictors of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. Diabetes Care. **2017**;40:1203-1209.
70. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva, **2006**. Retrieved from http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diab.
71. WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. **2011**;93:299-309.
72. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. **2020**;43:S14-S31.
73. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Heart. **2007**;93:72-77.
74. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV—a survey from the European Society of Cardiology. Eur Heart J. **2015**;36:1171-1177.
75. 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**;20:853-872.
76. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. **2016**;18:613-625.
77. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. Diabetes Care. **2017**;40:1597-1605.
78. 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:E294-E324.
79. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre–Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Circ Hear Fail. **2016**;9:e002560.
80. Suskin N. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. Eur Heart J. **2000**;21:1368-1375.
81. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: A report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Am Heart J. **2007**;154:277.e1-277.e8.
82. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, et al. Elevated Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure. Circulation. **2009**;119:1899-1907.
83. McHugh K, DeVore AD, Wu J, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes. J Am Coll Cardiol. **2019**;73:602-611.
84. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail. **2018**;20:1230-1239.
85. 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**;105:373-377.
86. 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. Circulation. **2017**;135:724-735.
87. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, et al. Cardiovascular Phenotype in HFpEF Patients With or Without Diabetes. J Am Coll Cardiol. **2014**;64:541-549.
88. Ziaeian B, Hernandez AF, DeVore AD, et al. Long-term outcomes for heart failure patients with and without diabetes: From the Get With The Guidelines–Heart Failure Registry. Am Heart J. **2019**;211:1-10.
89. Yap J, Tay WT, Teng TK, et al. Association of Diabetes Mellitus on Cardiac Remodeling, Quality of Life, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. **2019**;8:e013114.
90. Vozarova de Courten B, de Courten M, Hanson RL, et al. Higher prevalence of type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases in gypsies than in non-gypsies in Slovakia. Diabetes Res Clin Pract. **2003**;62:95-103.
91. Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. Diabetes Care. **2005**;28:2745-2749.
92. Ford ES, Abbasi F, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and the metabolic syndrome with alternative definitions of impaired fasting glucose. Atherosclerosis. **2005**;181:143-148.
93. Pyörälä M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyörälä K. Insulin Resistance Syndrome Predicts the Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Healthy Middle-Aged Men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. **2000**;20:538-544.
94. Escobedo J, Buitrón L V., Velasco MF, et al. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. Diabet Med. **2009**;26:864-871.
95. Ingelsson E. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. Heart. **2006**;92:1409-1413.
96. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al. Novel Metabolic Risk Factors for Incident Heart Failure and Their Relationship With Obesity. J Am Coll Cardiol. **2008**;51:1775-1783.
97. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Transl Res. **2017**;183:57-70.
98. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Epidemiol Community Heal. **2007**;61:67-73.
99. Levantesi G, Macchia A, Marfisi R, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Events After Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. **2005**;46:277-283.

100. 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**;31:545-549.
101. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. Eur J Heart Fail. **2019**;21:1402-1411.
102. 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**;26:72-82.
103. Zuliani G, Morieri ML, Volpato S, et al. Insulin resistance and systemic inflammation, but not metabolic syndrome phenotype, predict 9 years mortality in older adults. Atherosclerosis. **2014**;235:538-545.
104. 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**;57:1595-1600.
105. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJV, et al. Predictors of Development of Diabetes in Patients With Chronic Heart Failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. Diabetes Care. **2009**;32:915-920.
106. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Eur J Heart Fail. **2012**;14:909-915.
107. Marino J, Barisani JL, Thierer J, Liniado G, Pereiro SM FA. Consenso De Insuficiencia Cardiaca Cronica. Rev Argentina Cardiol. **2016**;84:1-50.
108. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. **2016**;18:891-975.
109. Anguita M, Bayés-Genís A, Cepeda JM, et al. Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: más allá de las guías. Rev Española Cardiol Supl. **2020**;20:1-46.
110. Pandey A, Patel KV., Bahnson JL, et al. Association of Intensive Lifestyle Intervention, Fitness, and Body Mass Index With Risk of Heart Failure in Overweight or Obese Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: An Analysis From the Look AHEAD Trial. Circulation. **2020**;141:1295-1306.
111. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. **2016**;4:CD003838.
112. Dimitriadis G, Tegos C, Golfinopoulou L, Roboti C, Raptis S. Furosemide-Induced Hyperglycaemia: The Implication of Glycolytic Kinases. Horm Metab Res. **1993**;25:557-559.
113. Barzilay JI. Fasting Glucose Levels and Incident Diabetes Mellitus in Older Nondiabetic Adults Randomized to Receive 3 Different Classes of Antihypertensive Treatment. Arch Intern Med. **2006**;166:2191-2201.
114. Shen L, Shah BR, Reyes EM, et al. Role of diuretics, blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. BMJ. **2013**;347:f6745-f6745.
115. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, et al. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. JAMA. **2013**;309:1125-1135.
116. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes. J Am Coll Cardiol. **2005**;46:821-826.
117. 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. J Am Coll Cardiol. **2003**;41:1529-1538.
118. 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**;29:1377-1385.
119. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. Eur J Heart Fail. **2014**;16:33-40.
120. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. **2014**;371:993-1004.
121. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. **2019**;380:539-548.
122. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. Circulation. **2019**;139:2285-2288.
123. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. **2019**;381:1609-1620.
124. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. JAMA. **2015**;313:603-615.
125. O'Keefe JH, Abuissa H, Pitt B. Eplerenone improves prognosis in post-myocardial infarction diabetic patients with heart failure: results from EPHESUS. Diabetes, Obes Metab. **2008**;10:492-497.
126. Chen M-D, Dong S-S, Cai N-Y, et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists for patients with heart failure and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. **2016**;16:28.
127. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril. JAMA Cardiol. **2017**;2:79-85.
128. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. **2016**;37:455-462.
129. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. Circulation. **2015**;131:34-42.
130. 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**; 9:192-202.
131. 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**;149:159-167.
132. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. 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**;3:469-479.
133. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are β-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J. **2003**;146:848-853.
134. Bell DSH, Ann Lukas M, Holdbrook FK, Fowler MB. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. Curr Med Res Opin. **2006**;22:287-296.
135. Witte KK, Drozd M, Walker AMN, et al. Mortality Reduction Associated With β-Adrenoceptor Inhibition in Chronic Heart Failure Is Greater in Patients With Diabetes. Diabetes Care. **2018**;41:136-142.
136. Vardeny O, Uno H, Braunwald E, et al. Opposing Effects of β Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Development of New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Stable Coronary Artery Disease. Am J Cardiol. **2011**;107:1705-1709.
137. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet. **2003**;362:7-13.
138. 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**;17:1294-1301.
139. 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.
140. 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**;37:2893-2962.

141. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, et al. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. Acta Diabetol. **2010**;47:161-168.
142. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. Hear Rhythm. **2010**;7:1396-1403.
143. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. N Engl J Med. **2005**;352:225-237.
144. Sharma A, Al-Khatib SM, Ezekowitz JA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in heart failure patients with reduced ejection fraction and diabetes. Eur J Heart Fail. **2018**;20:1031-1038.
145. Rørth R, Thune JJ, Nielsen JC, et al. The effect of implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and non-ischaemic systolic heart failure. EP Eur. **2019**;21:1203-1210.
146. Ghali J k., Boehmer J, Feldman AM, et al. Influence of Diabetes on Cardiac Resynchronization Therapy With or Without Defibrillator in Patients With Advanced Heart Failure. J Card Fail. **2007**;13:769-773.
147. Hoppe UC, Freemantle N, Cleland JGF, Marijianowski M, Erdmann E. Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality of Diabetic Patients With Severe Heart Failure. Diabetes Care. **2007**;30:722-724.
148. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, Rutter MK, Moss AJ. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces the Risk of Cardiac Events in Patients With Diabetes Enrolled in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circ Hear Fail. **2011**; 4:332-338.
149. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. N Engl J Med. **2010**;363:2385-2395.
150. Kilic A, Weiss ES, George TJ, et al. What Predicts Long-Term Survival After Heart Transplantation? An Analysis of 9,400 Ten-Year Survivors. Ann Thorac Surg. **2012**;93:699-704.
151. MacDonald MR, She L, Doenst T, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with and without diabetes in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. Eur J Heart Fail. **2015**;17:725-734.
152. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of Hemoglobin A1C and Mortality in Heart Failure Patients With Diabetes. J Am Coll Cardiol. **2009**;54:422-428.
153. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. Am Heart J. **2006**;151:91.e1-91.e6.
154. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. **2009**;373:1765-1772.
155. Gerstein HC. The Hemoglobin A1c Level as a Progressive Risk Factor for Cardiovascular Death, Hospitalization for Heart Failure, or Death in Patients With Chronic Heart Failure. Arch Intern Med. **2008**;168:1699-1704.
156. Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population. JACC Hear Fail. **2018**;6:18-26.
157. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. **2020**;22:196-213.
158. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. **2020**;43:S66-S76.
159. Banks AZ, Mentz R, Stebbins A, et al. Response to exercise training and outcomes in heart failure patients with diabetes mellitus: insights from HF-ACTION. J Am Coll Cardiol. **2015**;65:A1034.
160. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. **2020**;43:S98-S110.
161. Santos-Ferreira D, Gonçalves-Teixeira P, Fontes-Carvalho R. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone? Cardiology. **2020**;145:311-320.
162. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. **2015**;373:2117-2128.
163. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. **2017**;377:644-657.
164. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. **2019**;380:347-357.
165. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. **2019**;380:2295-2306.
166. 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**;393:31-39.
167. Cannon, C. P., McGuire, D. K., Cherney, D. Z. I., Pratley, R., & Dagogo-Jack S. Results of the eValuation of ERTugliflozin EffIcacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV). In Presented at the 80th American Diabetes Association (ADA) Virtual 80th Scientific Sessions; June 16 **2020**.
168. 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**;59:1333-1339.
169. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. Diabetologia. **2017**;60:215-225.
170. Verma S, McMurray JJ V., Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition. JAMA Cardiol. **2017**;2:939-940.
171. Bruce Neal, Vlado Perkovic DRM. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. **2017**;377:2097-2099.
172. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. **2019**;380:2295-2306.
173. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease: DAPA-CKD. Presented at the European Society of Cardiology 2020 Congress: The Digital Experience. August 30, **2020**. Hotline Session.
174. Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. Can J Diabetes. **2018**; 42:S196-S200.
175. Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB. Metformin Therapy and Outcomes in Patients With Advanced Systolic Heart Failure and Diabetes. J Card Fail. **2010**;16:200-206.
176. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients With Diabetes Mellitus and Heart Failure. Circ Hear Fail. **201**3;6:395-402.
177. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. **2016**;375:311-322.
178. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. **2016**;375:1834-1844.
179. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. **2018**;392:1519-1529.
180. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. **2019**;394:121-130.
181. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. Published online February 20, **2020**: ehaa082.
182. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. JAMA. **2016**;316:500-508.
183. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. **2015**;373:2247-2257.
184. 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**;377:1228-1239.
185. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. **2013**; 369:1317-1326.

186. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. **2015**;385:2067-2076.
187. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. **2015**;373:232-242.
188. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA. **2019**;322:1155.
189. 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. JAMA. **2019**;321:69-79.
190. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Cardiol. **2016**;1:126-135.
191. Kankanala SR, Syed R, Gong Q, Ren B, Rao X, Zhong J. Cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: recent evidence on heart failure. Am J Transl Res. **2016**;8:2450-2458.
192. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. **2008**;358:2560-2572.
193. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med. **2012**;367:319-328.
194. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. **2000**;321:405-412.
195. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P et al. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. N Engl J Med. **2009**;360:2503-2515.
196. Skott P, Hother-Nielsen O, Bruun NE, et al. Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. Diabetologia. **1989**;32:694-699.
197. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med. **2007**; 356:2457-2471.
198. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. **2007**;370:1129-1136.
199. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet. **2009**;373:2125-2135.
200. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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**;366:1279-1289.
201. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. **2019**;381:1995-2008.
202. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure with and Without Diabetes. JAMA - J Am Med Assoc. **2020**;323:1353-1368.
203. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age. Circulation. **2020**;141:100-111.
204. Dewan P, Solomon SD, Jhund PS, et al. Efficacy and safety of sodium–glucose co-transporter <scp>2</scp> inhibition according to left ventricular ejection fraction in <scp>DAPA-HF</scp>. Eur J Heart Fail. Published online June 15, **2020**:ejhf.1867.
205. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Circulation. **2020**;141:90-99.
206. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. Eur Heart J. **2020**;72:1-14.
207. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. Published online August 28, **2020**: NEJMoa2022190.
208. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. Published online August 2020: Published:August 30, **2020**; DOI:https://doi.org/10.
209. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). Eur J Heart Fail. **2020**;22:713-722.
210. ClinicalTrials.gov. Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure (SOLOIST-WHF Trial). Published May 11, 2018. Accessed May 12, **2020**. https://clinicaltrials.gov/ct2/.
211. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. **2019**;139:2528-2536.
212. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. **2019**;139:2591-2593.
213. Hernandez AV., Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Cardiovasc Drugs. **2011**;11:115-128.
214. Ke C, Morgan S, Smolina K, Gasevic D, Qian H, Khan N. Mortality and Cardiovascular Risk of Sulfonylureas in South Asian, Chinese and Other Canadians with Diabetes. Can J Diabetes. **2017**;41:150-155.
215. Roumie CL, Chipman J, Min JY, et al. Association of Treatment With Metformin vs Sulfonylurea With Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes and Reduced Kidney Function. JAMA. **2019**;322:1167.
216. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. Circulation. **2014**;130:1579-1588.
217. Bethel MA, McMurray JJV. Class Effect for Sodium Glucose-Cotransporter-2 Inhibitors in Cardiovascular Outcomes. Circulation. **2018**;137:1218-1220.
218. Redouane B, Greene SJ, Fudim M, et al. Effects of Liraglutide on Worsening Renal Function Among Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Circ Hear Fail. **2020**;13:1-5.
219. Eurich DT, McAlister FA. Wrongfully accused: metformin use in heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther. **2011**;9:147-150.
220. Eurich DT, Tsuyuki RT, Majumdar SR, et al. Metformin treatment in diabetes and heart failure: when academic equipoise meets clinical reality. Trials. **2009**;10:12.
221. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. Stroke. **2017**;48:1218-1225.
222. Carbone S, Dixon DL. The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. **2019**;18:64.
223. Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, et al. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. Clin Microbiol Infect. **2015**;21:S27-S32.
224. Scheen AJ. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Properties and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Non-Asian and Asian Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. Clin Pharmacokinet. **2020**;59:981-994.
225. Scheen AJ. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Expert Opin Drug Saf. **2020**;19:243-256.
226. Scheen AJ. Reduction in HbA1c with SGLT2 inhibitors vs. DPP-4 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy according to baseline HbA1c: A systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Metab. **2020**;46:186-196.
227. Desouza C V., Gupta N, Patel A. Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. Clin Ther. **2015**;37:1178-1194.

228. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. Diabetologia. **2017**; 60:1385-1389.
229. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. **2019**;9:e022577.
230. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition. Diabetes Care. **2015**;38:1687-1693.
231. Chang H-Y, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. JAMA Intern Med. **2018**;178:1190-1198.
232. Zhou Z, Jardine M, Perkovic V, et al. Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program. Diabetologia. **2019**;62:1854-1867.
233. Sharma A, Wu J, Ezekowitz JA, et al. Eligibility of sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors among patients with diabetes mellitus admitted for heart failure. ESC Hear Fail. **2020**;7:275-279.
234. Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Heart Failure Risk Stratification and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. **2019**;140:1569-1577.
235. Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, Obes Metab. **2019**;21:1871-1877.